

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Kematian neonatal tetap menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, terutama di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Angka kematian bayi baru lahir ini mencerminkan kondisi sosial-ekonomi, kualitas hidup, akses terhadap layanan kesehatan, serta ketersediaan sumber daya untuk ibu dan anak. Meski upaya penurunan angka kematian neonatal terus dilakukan, tantangan besar masih ada, terutama karena sejak tahun 1990-an, angka kematian neonatus terus menjadi penyebab utama kematian bayi di negara ini tanpa penurunan yang berarti (Ity Sulawati et al., 2023).

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2018 hingga 2020 menemukan adanya angka kematian yang tinggi pada bayi dengan sepsis kultur positif dan beban resistensi antibiotik yang signifikan. Infeksi aliran darah yang mengancam jiwa yang mempengaruhi hingga 3 juta bayi setiap tahunnya secara global. Setiap tahunnya, 214.000 bayi baru lahir, sebagian besar di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah, meninggal karena sepsis dan menjadi resisten terhadap antibiotik. Terdapat variasi besar dalam angka kematian di antara 19 rumah sakit yang diteliti, berkisar antara 1,6% hingga 27,3%, dengan angka kematian yang jauh lebih tinggi di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah. Di Indonesia, kematian bayi baru lahir terjadi pada kurang dari 30% kasus. Di beberapa rumah sakit rujukan, kejadian sepsis

neonatorum berkisar antara 8,76% hingga 30,29%, dengan tingkat kematian yang bervariasi antara 11,56% dan 49,9%. Sementara itu, di beberapa rumah sakit rujukan, kejadian sepsis neonatorum berkisar antara 1,5% hingga 3,72%, dengan angka kematian mencapai 37,89% hingga 80% (Ity S et al., 2023).

Di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, sebagian besar kematian neonatal terjadi tanpa penyebab yang pasti, dengan prematuritas sebagai salah satu contohnya. Menentukan penyebab kematian sering kali sulit karena banyak faktor yang dapat berperan, seperti kondisi kesehatan ibu dan bayi yang baru lahir, lingkungan kehidupan ibu dan keluarganya, serta kualitas perawatan yang diberikan selama kehamilan, persalinan, dan pasca melahirkan, termasuk perawatan untuk bayi yang baru lahir baik selama periode awal kehidupannya maupun saat dirawat di rumah sakit (Al-Sheyab et al., 2020).

Sepsis pada bayi baru lahir sering kali disebabkan oleh bakteri, yang merupakan penyebab infeksi paling umum, meskipun infeksi juga dapat disebabkan oleh jamur, virus, atau parasit. Respons imun tubuh terhadap bakteri ini dapat menyebabkan disfungsi organ. Organ yang paling sering menjadi sumber infeksi primer meliputi sistem pernapasan, sistem saraf, sistem urogenital, kulit, dan sistem gastrointestinal (S.Hadinegoro, 2018). Sepsis neonatorum adalah infeksi sistemik yang terjadi pada bayi dalam 28 hari pertama kehidupannya, dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bayi baru lahir. Berdasarkan waktu terjadinya, sepsis neonatorum dibagi menjadi dua kategori: Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD) dan Sepsis

Neonatorum Awitan Lambat (SNAL). SNAD muncul dalam 72 jam pertama setelah kelahiran dan biasanya terkait dengan virulensi tinggi, baik dari vagina ibu maupun mikroba yang ada di sistem gastrointestinal. Sementara itu, SNAL muncul setelah 72 jam pertama kelahiran dan disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh neonatus yang belum sempurna, termasuk sistem kulit, sistem pernapasan, sistem gastrointestinal, serta paparan lingkungan dan perawatan di rumah sakit yang berkepanjangan (Pilarczyk-Zurek et al., 2022).

Diagnosis dini sepsis adalah kunci keberhasilan dalam penanganan infeksi neonatal, karena penundaan dalam pemberian terapi dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas. Untuk mengurangi risiko ini, kultur darah dianggap sebagai standar emas dalam mendiagnosis sepsis. Namun, metode ini membutuhkan waktu yang cukup lama, sekitar 48 hingga 72 jam, untuk memperoleh hasil, dan sering kali hasilnya dipengaruhi oleh pemberian antibiotik yang sudah dilakukan selama perawatan. Selain itu, beberapa parameter lain, seperti hematologi (jumlah *leukosit*, rasio *immature/total*, jumlah neutrofil), *c-reactive protein* (CRP), *procalcitonin*, dan *interleukin-6*, juga dapat digunakan sebagai penunjang dalam diagnosis sepsis (S & Hendriyaningtyas, 2021).

*C-reactive protein* (CRP) adalah protein fase akut yang diproduksi oleh hati, dan kadarnya meningkat dalam waktu 6 jam saat terjadi inflamasi akut. Pemeriksaan CRP ini merupakan indikator inflamasi yang cukup sensitif dan spesifik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hussein et al, CRP memiliki sensitivitas sebesar 82,4% dan spesifisitas sebesar 93%. Pada kondisi normal, kadar CRP adalah kurang dari 5

mg/L pada 99% individu, tetapi dapat meningkat secara signifikan hingga mencapai 500 mg/L atau bahkan lebih dari 500 mg/L jika ada rangsangan dari sitokin akibat inflamasi (S & Hendriyaningtyas, 2021). Ketika tubuh menghadapi infeksi yang parah, terutama infeksi bakteri atau saat berada dalam kondisi stres sistemik yang tinggi, sumsum tulang akan mempercepat produksi neutrofil untuk memenuhi kebutuhan tubuh akan lebih banyak sel imun guna melawan patogen. Peningkatan produksi ini diukur melalui perbandingan antara neutrofil imatur dengan jumlah total neutrofil, yang dikenal sebagai IT Ratio. Akibat proses ini, neutrofil yang belum sepenuhnya matang dapat dilepaskan ke dalam aliran darah dan dapat dideteksi melalui pemeriksaan IT Ratio. Neutrofil imatur yang terdeteksi dalam pemeriksaan apus darah tepi dapat menjadi indikator infeksi. Jika rasio neutrofil imatur terhadap total neutrofil lebih dari 0,16, hal ini menunjukkan adanya infeksi bakteri (Hakiem et al., 2020).

Berdasarkan tingginya angka kematian pada neonatus dengan sepsis serta pentingnya parameter laboratorium dalam menentukan diagnosis sepsis neonatorum, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara IT ratio dengan kadar CRP pada neonatus yang diduga mengalami sepsis. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai hubungan antara kedua parameter tersebut sebagai indikator tambahan yang dapat membantu klinisi dalam menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus secara lebih dini, sehingga memungkinkan untuk menentukan intervensi medis dan perawatan intensif yang tepat waktu.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan antara nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive* protein (CRP) pada neonatus yang dicurigai mengalami sepsis?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum untuk mengevaluasi dan menentukan apakah terdapat hubungan atau korelasi antara nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive* protein (CRP) pada bayi baru lahir yang diduga mengalami sepsis.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar CRP pada Neonatus Suspect Sepsis di RSUD Raja Ahmad Thabib Tanjung Pinang.
- b. Mengatahui nilai IT Ratio pada Neonatus Suspect Sepsis di RSUD Raja Ahmad Thabib Tanjung Pinang.
- c. Mengetahui hubungan antara Kadar CRP dengan Nilai IT Ratio.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Menambah wawasan ilmu pengetahuan tentang pemeriksaan nilai *Immature/ Total Ratio* dan kadar *C-Reactive* protein (CRP) kemudian mengaplikasikannya dalam keterampilan untuk melakukan pemeriksaan.

## **1.4.2 Bagi Intitusi Pendidikan**

**1.4.2.1 Untuk Universitas Perintis:** Hasil penelitian ini dapat menjadi tambahan pustaka ilmiah bagi institusi pendidikan. Sebagai dokumen dan bahan perbandingan untuk penelitian selanjutnya.

**1.4.2.2 Untuk Rumah Sakit Umum Daerah Raja Ahmad Tabib:** Hasil penelitian dapat menjadi acuan penegakan diagnosa yang lebih awal sehingga pasien dapat lebih cepat di tangani guna mengurangi angka morbiditas dan mortalitas di rumah sakit.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sepsis Neonatorum**

##### **2.1.1 Definisi Sepsis Neonatorum**

Sepsis adalah kondisi di mana terjadi disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh terhadap infeksi yang tidak teratur atau mengalami disregulasi (Ferdian, 2021). Infeksi neonatal adalah sindrom klinik penyakit sistemik yang disertai dengan bakterimia, yang terjadi pada bayi dalam bulan pertama kehidupannya. Bayi yang baru lahir cenderung kurang mampu merespons infeksi karena defisiensi satu atau lebih faktor imunologis, yang melibatkan sistem retikuloendotelial, sistem komplemen, leukosit polimorfonuklear, sitokin, antibodi, atau imunitas seluler (S & Hendriyaningtyas, 2021).

Sepsis neonatal adalah suatu sindrom klinis yang ditandai dengan tanda-tanda yang menunjukkan adanya infeksi, dengan atau tanpa disertai bakteremia, yang terjadi pada 1 bulan pertama kehidupan (Arrunkumar, 2024). Sepsis neonatorum adalah infeksi sistemik yang terjadi pada bayi dalam 28 hari pertama kehidupan dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bayi baru lahir. Bayi prematur sangat rentan terhadap paparan organisme virulen yang dapat menyebabkan infeksi. Kerentanan ini disebabkan oleh sistem imun mereka yang belum berfungsi secara optimal (Hakiem et al., 2020).

Sepsis neonatorum dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis berdasarkan umur bayi dan onset timbulnya gejala, serta manifestasi klinis dan hasil biakan darah yang positif. Sepsis Neonatorum Awitan Dini (SNAD) terjadi pada bayi yang berusia kurang dari 72 jam, biasanya didapat saat persalinan dengan penularan vertikal dari ibu ke bayi. Sebaliknya, Sepsis Neonatorum Awitan Lambat (SNAL) terjadi pada bayi yang berusia lebih dari 72 jam, dengan infeksi yang didapat dari lingkungan dan penularan nosokomial, yaitu dari rumah sakit (Ferdian, 2021).

### **2.1.2 Penyebab Terjadinya Sepsis**

Faktor risiko sepsis neonatorum terbagi menjadi tiga kategori: faktor ibu, faktor bayi, dan faktor nosokomial. Faktor risiko pada ibu meliputi ketuban pecah dini dengan durasi lebih dari 18 jam disertai cairan ketuban yang berwarna hijau dan keruh, demam lebih dari 38 derajat Celsius selama intrapartum, serta infeksi saluran kemih. Sedangkan faktor risiko pada bayi mencakup bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) dan bayi yang lahir prematur (Yuswanita et al., 2023).

Faktor predisposisi utama dalam kejadian sepsis neonatorum adalah bayi berat badan lahir rendah (BBLR) dan prematuritas. Bayi prematur dan BBLR berisiko tinggi mengalami sepsis karena organ tubuh mereka belum matang sepenuhnya dan sistem imun mereka mengalami disfungsi. Hal ini membuat bayi lebih rentan terhadap infeksi, karena sistem kekebalan tubuh mereka belum mampu melawan patogen yang masuk ke dalam tubuh secara efektif (Isella et al., 2023).



### 2.1.3 Patofisiologi Terjadinya Sepsis

Sepsis dini terjadi pada 0-3 hari pertama kehidupan, dengan tanda-tanda distress pernapasan yang lebih mencolok. Organisme penyebab penyakit biasanya didapat dari intra partum atau melalui saluran genital ibu. Pada kondisi ini, kolonisasi patogen terjadi selama periode perinatal. Selama masa kehamilan, janin relatif terlindungi dari kontaminasi kuman berkat perlindungan berbagai organ tubuh seperti plasenta, selaput amnion, khorion, serta beberapa faktor anti-infeksi dalam cairan amnion (Hapsari et al., 2024).

Meskipun demikian, kemungkinan kontaminasi kuman pada janin dapat terjadi melalui beberapa jalur, yaitu: 1) Infeksi pada ibu, seperti infeksi kuman, parasit, atau virus, dapat mencapai janin melalui aliran darah, menembus barrier plasenta, dan masuk ke sirkulasi janin. Hal ini terjadi pada infeksi seperti TORCH, Treponema Pallidum, atau Listeria; 2) Prosedur obstetri yang tidak memperhatikan faktor aseptik atau antiseptik, seperti pengambilan contoh darah janin, bahan villi khorion, atau amniosentesis, dapat menyebabkan paparan kuman pada cairan amnion. Paparan ini dapat mengakibatkan amnionitis dan kontaminasi kuman pada janin; 3) Ketika ketuban pecah, paparan kuman dari vagina menjadi lebih signifikan dalam infeksi janin. Risiko kontaminasi kuman meningkat jika ketuban pecah lebih dari 18-24 jam. Dengan pecahnya selaput ketuban, mikroorganisme dari flora vagina atau bakteri patogen lainnya dapat mencapai cairan amnion dan janin secara asendens (Hapsari et al., 2024).

Kondisi ini memungkinkan terjadinya khorioamnionitis atau infeksi cairan amnion yang kemudian dapat teraspirasi oleh janin atau neonatus, berperan sebagai

penyebab kelainan pernapasan. Vernix atau mekoneum yang ada dapat merusak fungsi alami bakteriostatik cairan amnion, sehingga meningkatkan risiko infeksi. Akhirnya, bayi dapat terpapar flora vagina saat melalui jalan lahir. Kolonisasi bakteri terutama terjadi pada kulit, nasofaring, orofaring, konjungtiva, dan tali pusat. Trauma pada permukaan ini dapat mempercepat proses infeksi (Hapsari et al., 2024).

Sepsis lambat umumnya terjadi setelah bayi berumur 4 hari atau lebih dan seringkali dapat berkembang menjadi kondisi berat, seperti meningitis. Setelah lahir, kontaminasi kuman dapat terjadi dari lingkungan bayi, baik melalui infeksi silang maupun dari alat-alat yang digunakan bayi, serta dari prosedur neonatal invasif seperti kateterisasi umbilikus atau ventilasi. Faktor-faktor lain yang dapat berkontribusi termasuk kurangnya perhatian terhadap tindakan aseptik, rawat inap yang terlalu lama, dan hunian yang terlalu padat. Di sini, transmisi horizontal memegang peran penting. Insiden sepsis lambat berkisar antara 5-25%, dengan tingkat mortalitas antara 10-20%. Bayi prematur memiliki risiko infeksi yang lebih tinggi karena penyakit utama dan sistem imun yang belum matang (Hapsari et al., 2024).

Jika paparan kuman pada kedua kelompok ini berlanjut dan memasuki aliran darah, tubuh akan merespons dengan upaya untuk mengeluarkan kuman dari sistem. Reaksi tubuh ini akan memunculkan berbagai gejala klinis yang berbeda pada pasien, tergantung pada perjalanan penyakit. Karena gambaran klinis dapat bervariasi, penatalaksanaan pasien tidak hanya melibatkan pemberian antibiotik, tetapi juga perlu memperhatikan gangguan fungsi organ yang timbul akibat beratnya penyakit (Hapsari et al., 2024).

#### **2.1.4 Gejala Klinis**

Gambaran klinis sepsis neonatal tidak spesifik dan sering kali mirip dengan kondisi non-infeksi lainnya pada bayi berat badan lahir rendah (BBLR), seperti sindrom gangguan pernapasan dan perdarahan intrakranial. Tanda dan gejala sepsis neonatal memiliki diagnosis banding yang sangat luas, termasuk gangguan pernapasan, penyakit metabolik, penyakit hematologi, penyakit sistem saraf pusat, penyakit jantung, serta infeksi lain seperti infeksi TORCH (toksoplasma, rubela, sitomegalovirus, herpes). Gejala yang dapat muncul meliputi suhu tubuh tidak normal (biasanya hipotermia), letargi, mengantuk, malas minum, iritabilitas, serta kondisi yang memburuk secara cepat. Gejala gastrointestinal seperti muntah, diare, perut kembung, dan hepatomegali mungkin mulai muncul setelah hari keempat. Tanda kulit dapat mencakup perfusi kulit kurang, sianosis, petekie, ruam, sklerema, dan ikterik. Kardiopulmonal bisa menunjukkan takipnea, distres pernapasan (seperti napas cuping hidung, merintih, dan retraksi), takikardia, dan hipotensi. Gejala neurologis termasuk iritabilitas, penurunan kesadaran, kejang, ubun-ubun membonjol, dan kaku kuduk, yang mungkin sesuai dengan meningitis (Hapsari et al., 2024).

#### **2.1.5 Diagnosis**

Anamnesis pada sepsis neonatorum dapat mencakup beberapa faktor penting, yaitu: riwayat ibu mengalami infeksi intrauterin, demam dengan kecurigaan infeksi berat, atau ketuban pecah dini; riwayat persalinan yang meliputi tindakan medis, penolong persalinan, atau lingkungan persalinan yang kurang higienis; riwayat lahir

dengan asfiksia berat, bayi prematur, atau berat lahir rendah; riwayat air ketuban yang keruh, purulen, atau bercampur mekonium; serta riwayat bayi yang malas minum, penyakitnya cepat memburuk, atau mengalami kondisi seperti lunglai, mengantuk, aktivitas berkurang, iritabilitas, muntah, perut kembung, penurunan kesadaran, atau kejang (Hapsari et al., 2024). Pemeriksaan laboratorium yang dapat menunjang diagnosis sepsis meliputi:

a. Kultur darah

Kultur mikrobiologi adalah metode untuk memperbanyak mikroba pada media kultur dalam kondisi laboratorium yang terkendali. Teknik ini digunakan untuk menentukan jenis organisme penyebab infeksi dengan menumbuhkan dan mengidentifikasi patogen dari sampel klinis. Kultur darah merupakan (gold standar) dalam diagnosis sepsis dan termasuk dalam metode diagnostik utama dari mikrobiologi dan digunakan sebagai alat untuk menentukan penyebab dari penyakit infeksi dengan membiarkannya berkembang biak di medium tertentu.

Pemeriksaan kultur darah memerlukan dua atau lebih sampel darah yang diambil pada interval waktu tertentu dari lokasi pengambilan yang terpisah, biasanya dari vena lengan yang berbeda. Pendekatan ini bertujuan untuk mendeteksi mikroorganisme yang mungkin ada dalam jumlah sedikit atau dilepaskan ke dalam aliran darah secara intermiten. Selain itu, pengambilan sampel dari tempat yang berbeda membantu memastikan bahwa

mikroorganisme yang terdeteksi adalah penyebab infeksi dan bukan sekadar kontaminan.

Tiga tujuan utama kultur darah adalah untuk mengetahui penyebab infeksi, mengidentifikasi agen penyebab, dan menentukan terapi antibiotik yang tepat. Proses ini biasanya memerlukan waktu 3-5 hari untuk mendapatkan hasilnya. Kultur darah dapat dilakukan baik pada kasus sepsis awitan dini maupun sepsis awitan lambat.

b. Pemeriksaan Hematologi

Langkah-langkah diagnosis sepsis pada neonatus meliputi pemeriksaan hitung sel darah putih (*White Blood Cell/WBC*) beserta diferensiasinya, hitung trombosit, dan IT ratio (rasio neutrofil imatur terhadap neutrofil total). Tes ini termasuk pemeriksaan darah untuk sepsis neonatus, di mana hitung sel darah putih, diferensiasi, hitung neutrofil absolut, serta rasio imatur terhadap neutrofil total digunakan sebagai tes penyaring untuk mendeteksi adanya sepsis pada neonatus. Nilai neutrofil normal bervariasi tergantung pada usia bayi, dengan nilai tertinggi pada usia 12-14 jam pertama kehidupan bayi, berkisar antara 7.800 hingga 14.500 sel/mm<sup>3</sup>. Selama 72-240 jam kehidupan awal bayi, nilai neutrofil berkisar antara 2.700 sel/mm<sup>3</sup> (persentil ke-5) hingga 13.000 sel/mm<sup>3</sup> (persentil ke-95) pada bayi cukup bulan. Hitung neutrofil imatur absolut mencapai puncaknya dalam 12 jam pertama setelah lahir. Bila rasio neutrofil imatur dibanding neutrofil total  $> 0,16$  hal ini menunjukkan adanya infeksi bakteri. Sebaliknya nilai maksimum *ratio immature* terhadap hitung total sel

darah putih (IT Ratio) 0,16 saat lahir dan mencapai nilai terendah 0,12 sejalan dengan waktu setelah lahir. Nilai tunggal IT ratio ( $>0,3$ ) mempunyai nilai *Negative Predictive Value* (NPV) 99%, tetapi nilai PPV sangat jelek (25%) untuk sepsis neonatus.

c. *C- Reactive Protein* (CRP)

*C-Reactive Protein* (CRP) adalah protein yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap peradangan dalam tubuh. Pada individu sehat, kadar CRP biasanya rendah. Sebaliknya, kadar CRP yang tinggi dapat menjadi indikasi adanya penyakit atau infeksi di dalam tubuh. Tanda-tanda sepsis pada neonatus sulit dinilai sehingga peranan laboratorium sangat penting untuk menegakkan diagnosis sepsis. Sehingga perlu pemeriksaan penunjang menggunakan CRP. Pemeriksaan CRP yang diduga sepsis pada neonatus kemungkinan infeksi yang terjadi pada neonatus adalah sepsis neonatorum dan meningitis, aspirasi pneumonia, diare, tetanus neonatorum. Hasil nilai normal CRP  $<5$ .

d. *Procalcitonin* (PCT)

Procalcitonin (PCT) adalah biomarker diagnostik yang digunakan untuk mengidentifikasi infeksi bakteri berat dan dapat diandalkan untuk menandai komplikasi sekunder akibat inflamasi sistemik dalam tubuh. PCT menunjukkan peningkatan dalam kasus sepsis serta reaksi inflamasi sistemik berat lainnya. PCT lebih efektif dalam memantau perjalanan penyakit pada pasien dengan sepsis atau reaksi inflamasi berat dibandingkan dengan parameter lain.

Meskipun terdapat dalam konsentrasi rendah pada individu sehat, kadar PCT meningkat dengan adanya infeksi bakteri seperti sepsis, meningitis, atau urethritis, dan meningkat dengan cepat pada sepsis berat atau syok septik.

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

### **2.2.1 Definisi CRP**

*C-reactive protein* merupakan salah satu pemeriksaan darah yang mengukur jumlah protein yang dihasilkan hati sebagai respons terhadap reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan (Hakiem et al., 2020).

### **2.2.2 Pemeriksaan CRP**

#### **A. Pemeriksaan Kualitatif**

Biarkan reagen tes dan sampel mencapai suhu ruang. Suspensikan reagen secara perlahan dan aspirasikan dropper beberapa kali untuk memastikan pencampuran. Teteskan 1 tetes (50  $\mu$ L) serum ke dalam tempat uji di lingkaran pertama pada slide. Teteskan 1 tetes kontrol positif dan 1 tetes kontrol negatif pada dua lingkaran tambahan yang tersedia. Tambahkan 1 tetes reagen CRP ke setiap lingkaran uji, diletakkan di samping sampel. Campurkan setiap lingkaran dengan pengaduk disposable atau tusuk gigi, menyebarkan campuran di sekitar area lingkaran. Gunakan pengaduk yang berbeda untuk setiap uji. Putar slide dengan rotator mekanik selama 2 menit pada 100 rpm, kemudian amati hasilnya segera dalam pencahayaan yang stabil, catat derajat aglutinasi untuk penilaian (Nurisani et al., 2022).

#### **B. Pemeriksaan Kuantitatif**

Pemeriksaan CRP menggunakan instrument Alat *Immunologi* Prosedur serta prinsip pada sebagai berikut:



**Gambar 2.1** Alat *Immunologi*

a. Prinsip pemeriksaan

Menggunakan prinsip penyerapan cahaya oleh zat kimia dalam sampel darah. Alat ini akan mengirimkan cahaya melalui sampel darah dan mengukur sejauh mana cahaya diserap oleh zat kimia tertentu. Dari sana, konsentrasi zat kimia dalam sampel dapat dihitung.

b. Sampel pemeriksan

Sampel pemeriksaan adalah serum.

c. Cara kerja sampel

1. Siapkan alat dan bahan
2. Persiapan Cuvette: Jika alat menggunakan cuvette (wadah khusus untuk sampel), pastikan cuvette bersih dan bebas kontaminasi. Isi cuvette dengan sampel yang telah disiapkan.



3. Penyiapan Sampel: Menu *Sampel Request*, kemudian no. ID pasien dimasukkan pada kolom *Patient/Sample*. Ditekan menu *Test Selection* hingga muncul pilihan parameter yang akan dianalisis.
4. Pemilihan Parameter: Pilih parameter pengukuran yang diinginkan pada alat klik CRP.
5. Untuk memposisikan reagen dan sampel: Dipilih menu *Positioning of Samples & Reagen* dan klik submenu Samples Tempatkan cuvette yang berisi sampel ke dalam alat. Pastikan cuvette terletak pada posisi yang benar.
6. Klik ok untuk menutup jendela pop-up, semua perubahan akan tersimpan.
7. Tekan tombol play mulai untuk menjalankan sesi kerja dan penganalisis akan mulai menjalankan daftar.
8. Worksession: Hasil akan dikeluarkan oleh alat sesuai dengan inkubasi di alat pada parameter pemeriksaan.
9. Klasifikasi kadar CRP berdasarkan kategori adalah sebagai berikut: **CRP < 5 mg/L** menunjukkan nilai normal, biasanya ditemukan pada individu sehat; **CRP 1,0 – 10 mg/L** mengindikasikan risiko terkena penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung dan stroke; **CRP > 10 mg/L** menunjukkan adanya peradangan atau kondisi serius di dalam tubuh, seperti infeksi berat (sepsis, meningitis, pneumonia) atau kondisi inflamasi lainnya.

## **2.3 Immature/Total Neutrofil Ratio (IT Ratio)**

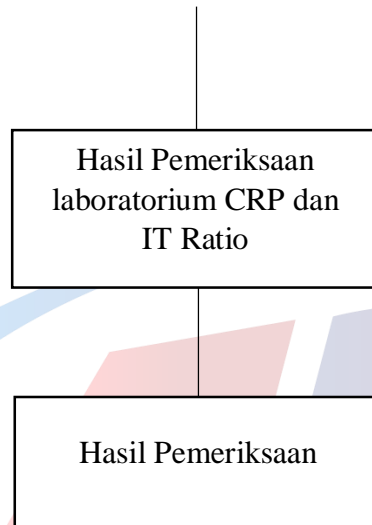
### **2.3.1 Definisi**

*Immature/total neutrofil ratio* (IT Ratio) adalah salah satu pemeriksaan, di samping darah lengkap dan CRP, yang dapat membantu diagnosis sepsis pada pasien bayi. Rasio IT dihitung berdasarkan perbandingan antara neutrofil imatur terhadap jumlah total neutrofil pada pemeriksaan apus darah tepi. Neutrofil imatur yang terdeteksi biasanya menunjukkan adanya infeksi atau septikemia. Jika rasio neutrofil imatur terhadap neutrofil total lebih dari 0,16, ini dapat mengindikasikan adanya infeksi bakteri (Hakiem et al., 2020).

## **2.4 Kerangka Teori**

Kerangka teori pada penelitian terlihat pada gambar 2.2 sebagai berikut:

Suspect Sepsis Neonatorum
------------------------------



**Gambar 2.2 Kerangka Teori**

### **2.5 Hipotesis**

$H_a$  = Adanya hubungan nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive* protein (CRP) pada Neounatus *Suspect Sepsis*

$H_0$  = Tidak ada hubungan nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive* protein (CRP) pada Neounatus *Suspect Sepsis*

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis dan Desain penelitian**

Penelitian ini adalah penelitian bersifat observasional analitik, dengan desain *cross sectional* studi yaitu melihat nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive protein* (CRP) pada neonatus secara bersamaan.

#### **3.2 Waktu dan Tempat penelitian**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei - Juli 2024 bertempat di RSUD Raja Ahmad Thabib Tanjung Pinang.

#### **3.3 Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi dalam penelitian ini adalah suspek sepsis yang datang ke rumah sakit RSUD Raja Ahmad Thabib.

##### **3.3.2 Sampel penelitian**

Sampel adalah bagian dari populasi yang di ambil sebanyak total sampel yaitu 48 neonatus suspek sepsis.

#### **3.4 Kriteria Sampel**

##### **3.4.1 Kriteria Inklusi:**

1. Neonatus: Bayi yang berusia 0-28 hari.
2. Didiagnosis suspek Sepsis Neonatus oleh DPJP pada lembar permintaan laboratorium.

3. Neonatus yang memiliki sampel darah yang cukup untuk pemeriksaan kadar CRP dan I/T Ratio

#### **3.4.2 Kriteria Eksklusi:**

1. Neonatus dengan penyakit Autoimun.
2. Sampel tumpah.
3. Pasien meninggal dunia sebelum dijadikan sampel.

#### **3.5 Teknik Pengambilan Sampel**

Diambil darah pasien suspek sepsis dimasukkan kedalam tabung yang berwarna lavender untuk *whole blood* dan berwarna merah untuk serum, tabung warna merah di sentrifuge setelah di endapkan selama 30 menit - 1jam setelah menjadi serum untuk persiapan pemeriksaan C reaktif protein, kemudian *whole blood* di homogenisasi dan darah siap digunakan untuk pemeriksaan IT Ratio.

#### **3.6 Bahan dan Alat Penelitian**

##### **3.6.1 Bahan**

Bahan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah yaitu serum dan *whole blood* dari pasien suspek neonatus.

##### **3.6.2 Alat Penelitian**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu spuit disposable 3 mL, Torniquet, sentrifuge kecepatan 3000 – 5000 rpm, tabung vacutainer berwarna lavender dan merah.

#### **3.7 Variabel Penelitian dan Definisi Oprasional**

##### **3.7.1 Variabel Independent**

Variabel independen dalam penelitian ini adalah Nilai IT Ratio Neonatus dengan *Suspect Sepsis*.

### 3.7.2 Variabel Dependen

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah Kadar CRP Pada Neonatus *Suspect Sepsis*.

## 3.8 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Definisi oprasional	Cara ukur	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala
IT Ratio: Merupakan perbandingan antara neutrophil muda dan total neutrophil pada sedian apusan darah tepi. Yang di ambil darah pada suspek sepsis	Mikroskopis	Mikroskop	%	Rasio  Dinyatakan dalam bentuk desimal
CRP : adalah protein yang disekresi oleh hati sehingga dalam keadaan akut ditemukan pada penderita suspek	<i>Spektrofotometer</i>	Biosistem 200	mg/dL	Rasio Dinyatakan dalam bentuk satuan mg/L

## 3.9 Pengumpulan, Pengolahan Dan Analisis data

### 3.9.1 Pengumpulan data

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti terlebih dahulu menyediakan observasi yang dapat dijadikan petunjuk teknis pelaksanaan pemeriksaan yang meliputi nama dan kode sampel di laboratorium RSUD Raja Ahmad Thabib Tanjung Pinang.

Jenis data yang dikumpulkan adalah data primer dan skunder. Pengumpulan data nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive* protein (CRP) diperoleh dari sampel yang datang ke laboratorium kemudian diolah untuk mengetahui nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive* protein (CRP). Dengan metode *spektrofotometer* untuk melihat kadar CRP dan mikroskopis untuk melihat *Immature Total Ratio*.

Data skunder meliputi gambaran data, nama, umur, jenis kelamin, dan informasi pasien di *laboratory information system* serta penyakit yang merupakan kriteria eksklusi dan jumlah pasien neonatus suspek sepsis di RSUD Raja Ahmad Thabib Tanjung Pinang.

### 3.9.2 Pengolahan Data

- a. Variabel kadar CRP dimulai dengan melihat kadar CRP dalam darah dan dibandingkan dengan nilai ambang batas.
- b. Variabel Nilai *Immature Total Ratio* dengan melihat Nilai *Immature Total Ratio* dalam darah di apusan darah tepi.

### 3.9.3 Analisa Data

Data diolah hasil uji statistik pengujian hipotesis dinyatakan bermakna bila didapat harga  $p < 0,05$ . Arah korelasi dinyatakan dengan positif atau negatif dan keeratan korelasi. ( $r$ ) digunakan kriteria menurut Colton (1974):

Tabel 3.2 Kriteria Korelasi

Nilai Kolerasi Sampel ( $r$ )	Derajat Keeratan Kolerasi
0.00 - 0.25	Tidak ada Kolerasi
0,26 – 0,50	Kolerasi sedang
0,51 – 0,75	Kolerasi kuat

---

>0.75

Kolerasi sangat Kuat/ Sempurna

---

### **3.9.4 Teknik Analisis data**

Sebelum diuji data ini maka dilakukan uji normalitas serta diuji dengan kolmogorov smirnov jika data terdistribusi normal yaitu p valuenya  $> 0,05$  maka dilanjutkan dengan menggunakan uji kolerasi pearson untuk melihat hubungan kedua variabel.

#### **a. Analisa Univariat**

Analisis univariat dilakukan untuk melihat kadar CRP dan Nilai Imature Total Ratio.

#### **b. Analisis Bivariat**

Melihat hubungan kedua variabel analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui adanya hubungan kadar CRP dan nilai IT Ratio pada neonatus yang diduga mengalami sepsis.

### **3.10 Prosedur Penelitian**

#### **3.10.1 Persiapan Pemeriksaan**

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan sebagai sampel, jumlah sampel pada penelitian ini adalah 48, dicatat (nama, umur, jenis kelamin, dan neonatus suspek sepsis), kemudian dilakukan pengambilan darah vena dari daerah lipat siku mediana cubiti dengan menggunakan tabung vacutainer berwarna lavender dan merah, darah disentrifuge dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit, selanjutnya dipisahkan serum dengan sel darah, serum siap digunakan untuk



pemeriksaan CRP dan untuk tabung lavender darah dihomogenkan untuk membuat apusan darah tepi pemeriksaan Immature Total Ratio.

### 3.10.2 Pemeriksaan CRP

Pemeriksaan CRP:

a. Prinsip pemeriksaan

Menggunakan prinsip penyerapan cahaya oleh zat kimia dalam sampel darah.

Alat ini akan mengirimkan cahaya melalui sampel darah dan mengukur sejauh mana cahaya diserap oleh zat kimia tertentu. Dari sana, konsentrasi zat kimia dalam sampel dapat dihitung.

b. Sampel pemeriksaa

Sampel pemeriksaan adalah serum.

c. Cara kerja sampel

Siapkan alat dan bahan

1. Persiapan Cuvette: Jika alat menggunakan cuvette (wadah khusus untuk sampel), pastikan cuvette bersih dan bebas kontaminasi. Isi cuvette dengan sampel yang telah disiapkan.
2. Penyiapan Sampel: Menu *Sampel Request*, kemudian no. ID pasien dimasukkan pada kolom *Patient/Sample*. Ditekan menu *Test Selection* hingga muncul pilihan parameter yang akan dianalisis.
3. Pemilihan Parameter: Pilih parameter pengukuran yang diinginkan pada alat klik CRP.

4. Untuk memposisikan reagen dan sampel: Dipilih menu *Positioning of Samples & Reagen* dan klik submenu Samples Tempatkan cuvette yang berisi sampel ke dalam alat.
5. Pastikan cuvette terletak pada posisi yang benar.
6. Klik ok untuk menutup jendela pop-up, semua perubahan akan tersimpan.
7. Tekan tombol play mulai untuk menjalankan sesi kerja dan penganalisis akan mulai menjalankan daftar.
8. Worksession: Hasil akan dikeluarkan oleh alat sesuai dengan inkubasi di alat pada parameter pemeriksaan.
9. Klasifikasi kadar CRP berdasarkan kategori: 1) CRP < 5 mg/L: nilai crp normal. Kardar crp ini ditemukan pada orang sehat; 2) CRP 1,0 – 10 mg/L: indikasi adanya resiko terkena penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung dan struk; 3) CRP > 10 mg/L: peradangan atau kondisi serius yang terjadi di dalam tubuh infeksi berat misalnya sepsis, minigitis, pneumonia , pritinitis.

### **3.10.3 Pemeriksaan Immature Total Ratio**

#### **a. Prinsip Pemeriksaan**

Darah ditetaskan pada kaca objek, dibuat apusan membetuk lidah api, kemudian diwarnai menggunakan zat pewarnaan *wright – giemsa*. Diamati dibawah mikroskop dengan pembesaran 100x menggunakan oil imersi (Hakiem et al., 2020).

#### **b. Specimen**

Specimen pemeriksaan berupa darah dengan antikoagulan EDTA.

c. Prosedur dan Cara Kerja

Alat dan reagensia: 1) mikroskop; 2) object glass; 3) pipet pastur; 4) rak pengecatan; 5) larutan pewarnaan *wright – giemsa*.

Cara kerja: 1) membuat sediaan apus darah; 2) mewarnai sediaan dengan cat wright; 3) letakan sediaan di atas rak pengecatan kemudian dituangi cat wright selama 1-2 menit; 4) cuci dengan air keran; 5) genangi dengan cat giemsa 20%; 6) biarkan selama 20 menit; 7) cuci preparat dengan air mengalir kemudian biarkan hingga kering; 8) letakan sediaan pada mikroskop, amati dengan perbesaran lemah 10x; 9) tentukan lokasi perhitungan, yaitu daerah dengan distribusi eritrosit merata; 10) tetesi sediaan minyak imersi; 11) geserkan lensa objek ke pembesaran 100x; 12) menghitung jumlah tiap jenis sel leukosit yang menggunakan *diff counter*. Perhitungan sampai dengan 100 sel; 13) hitunglah granulosit imatur (promileosit, mielosit, metamielosit, stab) dan matur.

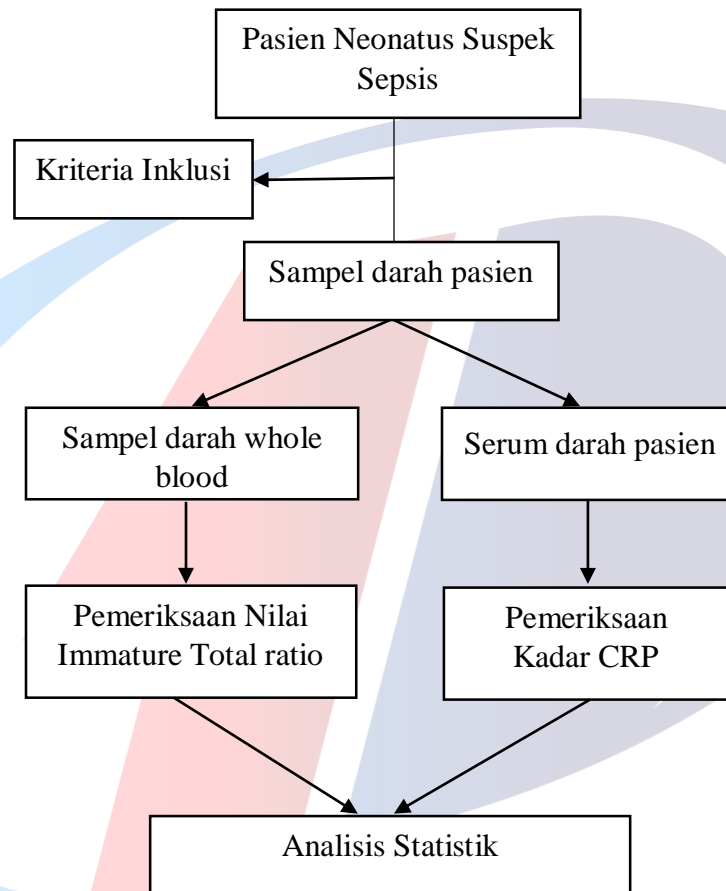
d. Perhitungan

$$\frac{\text{Neutrofil Batang}}{\text{Jumlah Keseluruhan Neutrofil}}$$

e. Interpretasi Hasil

Nilai normal IT Ratio adalah  $< 0,2$ . Bila rasio neutrofil imatur dibanding neutrofil total  $> 0,2$  hal ini menunjukkan adanya infeksi bakteri.

### 3.11 Kerangka Operasional Penelitian



**Gambar 3.1 Alur Penelitian**

## BAB IV HASIL PENELITIAN

### 4.1 Karakteristik Umum Responden

Telah dilakukan penelitian observasional analitik dengan desain cross sectional pada penderita neonatus suspek sepsis, sebanyak 48 sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang di lakukan di laboratorium klinik RSUD Raja Ahmad Thabib Tanjung Pinang pada bulan Mei sampai Juni 2024.

Data umur, jenis kelamin, hasil kadar CRP dan Nilai Immature Total Ratio dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 4.1 Karakteristik Umum Responden Berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin pada Neonatus Suspek Sepsis

		F	%
Jenis Kelamin	Laki – Laki	27	56.25%
	Perempuan	21	43.75%
Umur	0 - 10 hari	26	54,1 %
	11-20 hari	19	39,6 %
	21 - 28 hari	3	6,3 %
N		48	100%

Berdasarkan tabel 4.1 dapat dilihat bahwa dari 48 responden (100 %) yang mengalami suspek sepsis kebanyakan berjenis kelamin Laki- Laki sebanyak 27 orang (56%) dan rentan umur 0 – 10 hari sebanyak 26 orang (54,1 %).

Table 4.2 Hubungan nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive protein* (CRP) Distribusi Normal pada Pasien Neonatus Suspek Sepsis

	Mean $\pm$ SD	Min	Maks
CRP( Mg/L)	7.0 0. $\pm$ 15.4	1.1	102.7
IT Ratio (%)	0.37 $\pm$ 0.15	0.2	0.77

Berdasarkan tabel 4.2 diketahui bahwa nilai rata-rata kadar CRP pada neonatus suspek sepsis adalah 7.0 Mg/L  $\pm$  15.4 Mg/l berada diatas nilai normal yaitu < 5Mg/L dan rata-rata nilai IT Ratio 0.37%  $\pm$  0.15 % diatas nilai normal yaitu < 0.2 %

Sebelum dilakukan uji ke dua variabel terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data untuk dengan uji kolmogorov smirnov data terdistribusi normal dengan nilai *p value* 0.248 > 0.05 data terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji kolerasi pearson dapat dilihat dari tabel di bawah ini:

Tabel 4.3 Distribusi Frekuensi Uji Kolerasi Pearson Hubungan nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive protein* (CRP) pada Neonatus Suspek Sepsis

	Mean $\pm$ SD	p Value	Nilai kolerasi
<b>CRP( Mg/L)</b>	7.0 0. $\pm$ 15.4	0.006	0.388
<b>IT Ratio (%)</b>	0.37 $\pm$ 0.15		

Pada tabel 4.3 adanya hubungan yang bermakna berdasarkan uji kolerasi pearson antara nilai *Immature/ Total Ratio* dengan kadar *C-Reactive protein* (CRP) dengan nilai *p Value* 0.006. dan nilai kolerasi 0.388 artinya kolerasi sedang.

## **BAB V**

### **PEMBAHASAN**

#### **5.1 Karakteristik Responden**

Desain penelitian menggunakan penelitian menggunakan penelitian nobservasional analitik dengan desain pendekatan cross sectional yaitu mencari hubungan Kadar CRP dengan Nilai Immature Total Ratio di RSUD Raja Ahmad Thabib Tanjung Pinang. Selanjutnya mendeskripsikan hasil penelitian dan di uji statistik secara jelas. Penelitian ini diikuti oleh 48 responden yang memenuhi kriteria sampel inklusi dari tabel 4.1 didapat rata – rata umur 0 – 10 hari dengan responden tertinggi yaitu 26 responden dengan presentase 54.1 % dan jenis kelamin laki- laki memiliki responden yang lebih banyak yaitu 27 responden dengan presentase 56.25%. dan jenis kelamin perempuan memiliki sedikit yaitu 21 responden dengan presentase 43.75 %

Dari data data diketahui bahwa neonatus berjenis kelamin laki – laki lebih rentan terkena sepsis dibandingkan neonatus dengan jenis kelamin perempuan penelitian ini sejalan dengan ferdian didalam penelitiannya menemukan bayi berjenis kelamin laki – laki beresiko mengalami sepsis neonatorum 2 kali lebih rentan dibandingkan dengan bayi berjenis kelamin perempuan, pertama karena kromosom pada bayi laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, sedangkan bayi perempuan memiliki dua kromosom X. Kromosom X mengandung banyak gen yang terkait

dengan respon imun, kedua Hormon seks seperti estrogen, yang lebih tinggi pada bayi perempuan, diketahui memiliki efek imunomodulator, yang dapat meningkatkan kemampuan tubuh melawan infeksi, dan ketiga Sistem kekebalan bayi laki-laki, terutama di periode neonatal (baru lahir), mungkin berkembang sedikit lebih lambat dibandingkan bayi perempuan. Ini berarti bahwa bayi laki-laki mungkin memiliki kekebalan yang kurang matang dan kurang mampu melawan infeksi. (Ferdian, 2021)

### **5.2 *Immature*/Total Ratio Dan Kadar *C-Reactive Protein***

Pada penelitian ini terdapat bahwa nilai rata-rata kadar *C-Reactive Protein* berada pada 7.0 Mg/L ini menunjukkan jika hasil rata tersebut diatas nilai normal *C-Reactive Protein* < 5.0 Mg/L dan rata-rata nilai *Immature Total Ratio* 0.37 % berada diatas nilai normal yaitu <0.2 %. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Soltani, 2023) dimana dalam kadar *C-Reactive protein* penelitian ini adalah neonatus dengan diagnosa sepsis dengan kadar CRP >10 Mg/L mungkin ini diakibatkan sampel pada penelitian adalah neonatus yang terduga sepsis sementara nilai *Immature Total Ratio* sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hakiem nilai *Immature Total Ratio* yang dipakai adalah > 0.2 % sebagai tanda adanya infeksi bakteri pada neonatus yang terkena sepsis. (Hakiem et al., 2020)

### **5.3 Hubungan *Immature*/ Total Ratio Dan Kadar *C-Reactive Protein* Pada Neonatus Sepsis**

Penelitian ini menggunakan uji statistik korelasi *pearson* dengan perangkat lunak SPSS 15.0. Dari hasil analisis hubungan didapat nilai signifikansi yakni 0,06 yang



artinya  $H_a$  diterima. Demikian hal ini menegaskan adanya hubungan bermakna antara *Immature Total Ratio* dengan kadar *C-reactive protein* pada neonatus suspek sepsis. Nilai kolerasi yang didapat pada penelitian ini adalah 0,388 diartikan bahwa nilai kedua parameter tersebut kolerasi sedang mungkin ini di akibatkan karna sampel penelitian ini adalah neonatus dengan suspek sepsis. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hakiem, F., Susannah, S., & Yuniati, T. (2020) dimana dalam penelitian ini menunjukkan nilai CRP dan IT ratio dengan kejadian sepsis memiliki hubungan yang bermakna. Penelitian lain juga yang dilakukan oleh Winarno et al. (2022) di lakukan pengujian ke dua parameter tersebut dengan kejadian sepsis. Hasil signifikan pada uji bivariat bahwa neutrofil imatur dapat masuk ke peredaran darah ketika tubuh terkena infeksi. Sehingga pada saat neutrofil imatur diukur kadarnya meningkat dan menyebabkan nilai rasio *Immature Total Ratio* juga meningkat. Rasio *I/T Immature Total Ratio* juga dianggap mempunyai pengaruh yang cukup sensitif terhadap sepsis dengan angka sensitivitas 60-90%.

*C-reactive protein* merupakan salah satu protein fase akut yang dihasilkan hati sebagai akibat proses infeksi dan reaksi inflamasi yang menimbulkan kerusakan jaringan sehingga dapat menjadi penanda yang baik untuk adanya infeksi bakteri pada neonatus. Sepsis timbul sebagai suatu kegagalan regulasi respons pejamu antara mekanisme pro inflamasi dan anti inflamasi. Pada sepsis, terjadi pelepasan mediator inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alfa (TNF- $\alpha$ ), dan sitokin proinflamasi. Mediator-mediator ini menyebabkan protein fase akut yang dihasilkan di hati, seperti CRP menjadi meningkat (Hakiem et al., 2020).

