

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis neonatorum merupakan masalah dalam bidang kesehatan, karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang cukup serius pada unit perawatan intensif neonatus. Kerentanan neonatus yang terjadi akibat imaturitas perkembangan respon imun maupun akibat faktor risiko maternal dan lingkungan dapat menimbulkan infeksi serta bayi yang sangat prematur (<32 minggu usia gestasi) juga berisiko terkena infeksi akibat rawat inap rumah sakit yang berkepanjangan maupun akibat regulasi imun yang imatur (Esposito *et al.*, 2014). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 1 juta kematian tiap tahunnya akibat sepsis neonatorum dan 42% dari kematian tersebut terjadi dalam minggu pertama kehidupan (Edmonde *et al.*, 2010). Sepsis merupakan penyebab tersering dari kematian neonatus. Sekitar 50-50% dari total kematian neonatus terjadi di negara berkembang. Di Amerika Serikat insiden sepsis neonatorum bakterial bervariasi dari 1-4/1000 kelahiran hidup. Di Asia tenggara berkisar 2,4-16/1000 kelahiran hidup. Data yang dikumpulkan dari 44 negara menunjukkan 33% dari 96.797 kematian neonatal disebabkan infeksi dan sepsis (Gavin *et al.*, 2006). Di Indonesia, jumlah kematian neonatus karena infeksi sangat besar. Dengan estimasi angka kelahiran 4,5 juta/tahun, angka kematian 19/1000 lahir hidup, dan proporsi kematian karena infeksi 15% (sepsis neonatorum 11% dan pneumonia 4%) maka kematian karena infeksi adalah 128.250 neonatus/tahun, yang terdiri dari kematian karena sepsis neonatorum 94.050 neonatus dan pneumonia 34.200 neonatus (Wandita, 2017). Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM)

Jakarta tahun 2005 angka kejadian sepsis neonatorum tercatat sebanyak 13,68% (Rohsiswatno dkk., 2005). Di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek (RSUDAM) Bandar Lampung pada tahun 2009 angka kejadian sepsis neonatorum sebanyak 30%. (Prambudi dkk., 2012).

Sepsis neonatorum diklasifikasikan menjadi sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) dan sepsis neonatorum awitan lambat (SNAL) berdasarkan usia awitan dan waktu episode sepsis. Manifestasi klinis SNAD biasanya muncul dalam waktu 72 jam pertama kehidupan, diperoleh sebelum atau selama kelahiran dan biasanya menunjukkan adanya transmisi vertikal antara ibu dan bayi. SNAL muncul setelah kelahiran, atau lebih dari 3 hingga 7 hari, dan merupakan akibat dari organisme yang diperoleh dan interaksi dari lingkungan rumah sakit atau dari komunitas. SNAL merupakan komplikasi umum dari bayi prematur selama perawatan di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), insidennya bervariasi berdasarkan berat badan lahir dan usia gestasi (Shang LA, 2017; Tsai MH., 2014; Bizzarro., 2011).

Sepsis neonatorum dapat disebabkan bakteri, virus, jamur ataupun parasit. Pada sepsis neonatorum bakterialis, terdapat infeksi aliran darah (IAD) yang bersifat invasif dan ditandai dengan ditemukannya bakteri di dalam darah, cairan sumsum tulang atau cairan serebrospinal. Jika bakteri yang masuk, akan memicu *innate immune respons* (respon imun alamiah) yang menyebabkan inflamasi (Mustarimet al., 2017).

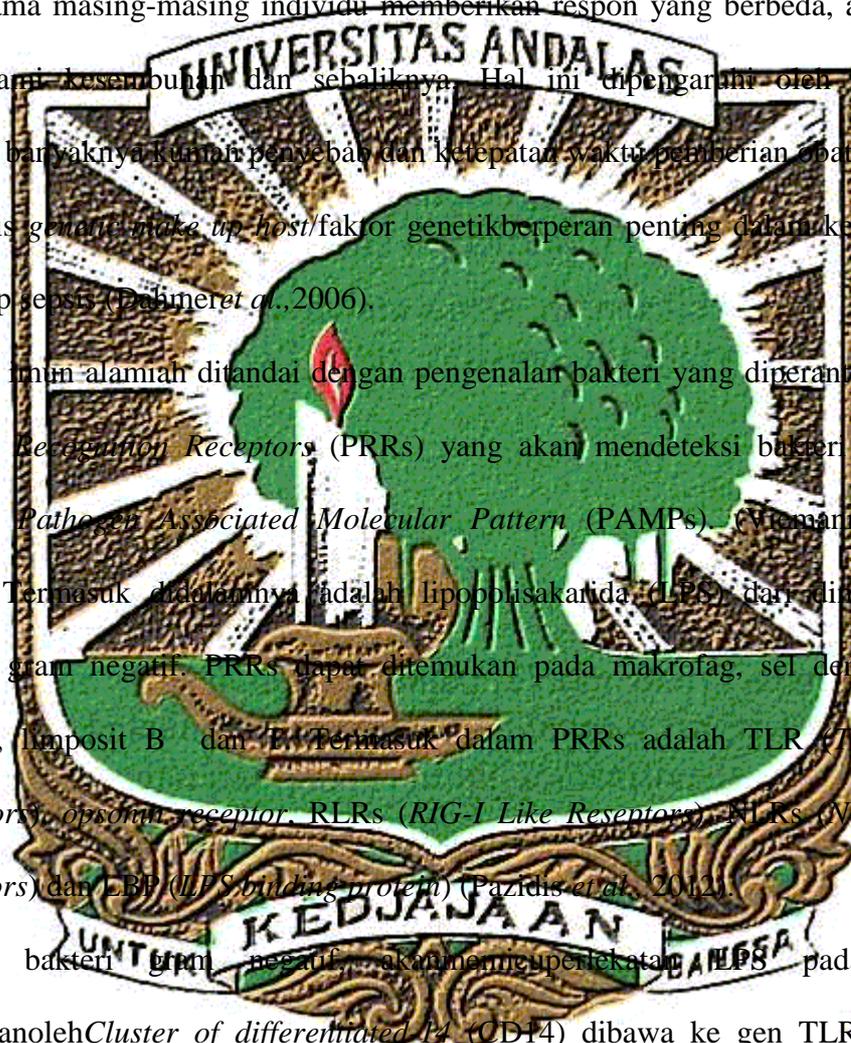
Infeksi aliran darah neonatorum merupakan komplikasi penting yang terjadi pada bayi prematur di NICU seluruh dunia dan dianggap sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas terpenting setelah neonatus tersebut berhasil melewati masalah perinatal dan komplikasi dari prematuritas yang ekstrim (Mustarim.,

2017). Angka kejadian IAD di unit neonatal RSCM sebesar 11%. Kejadian IAD merupakan infeksi terkait pekerja kesehatan (*Health care-associated infection/HAI*) yang dipengaruhi oleh perilaku petugas kesehatan salah satu diantaranya kepatuhan cuci tangan (Mustarim., 2017).

Respon terhadap infeksi bervariasi antar individu. Meskipun mendapatkan terapi yang sama masing-masing individu memberikan respon yang berbeda, ada yang mengalami kesembuhan dan sebaliknya. Hal ini dipengaruhi oleh virulensi kuman, banyaknya kuman penyebab dan ketepatan waktu pemberian obat. Sebuah hipotesis *genetic make up host*/faktor genetik berperan penting dalam kerentanan terhadap sepsis (Dahmer *et al.*, 2006).

Respon imun alamiah ditandai dengan pengenalan bakteri yang diperantarai oleh *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) yang akan mendeteksi bakteri patogen melalui *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMPs). (Viemann *et al.*, 2012). Termasuk didalamnya adalah lipopolisakarida (LPS) dari dinding sel bakteri gram negatif. PRRs dapat ditemukan pada makrofag, sel dendrit, sel endotel, limfosit B dan T. Termasuk dalam PRRs adalah TLR (*Toll Like Receptors*), *opsin receptor*, RLRs (*RIG-I Like Receptors*), NLRs (*NOD Like Receptors*) dan LBP (*LPS binding protein*) (Pazidis *et al.*, 2012).

Infeksi bakteri gram negatif akan memicu perlekatan LPS pada LBP, kemudian oleh *Cluster of differentiated 14* (CD14) dibawa ke gen TLR-4 yang diekspresikan ke permukaan sel. Saat berada di intraseluler, TLR-4 akan memicu molekul seperti *Toll Interleukin-1 Receptor domain-containing adaptor protein* (TIRAP) dan *myeloid differentiation factor 88* (MyD88), selanjutnya mengaktifkan *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Aktifitas NF- κ B akan menyebabkan transkripsi sitokin inflamasi melalui *T-Helper 1* (Th1) dan anti



inflamasi melalui *T-Helper2* (Th2) di dalam nukleus mononuklear. Sepsis neonatorum terjadi bila terdapat ketidak seimbangan antara sitokin inflamasi dan anti inflamasi (Viemann *et al.*, 2005).

CD14 yang merupakan reseptor utama LPS juga mengenali komponen bakteri seperti LTA. Respon inflamasi yang disebabkan oleh bakteri gram negatif atau gram positif hampir identik. Baik bakteri gram positif maupun negatif, keduanya akan memicu kaskade sepsis yang dimulai dengan aktivasi sistem koagulasi dan komplemen, pelepasan *tissue factor* (TF), aktivitas fibrinolisis dan aktivasi makrofag. Aktivasi makrofag menyebabkan dilepaskannya sejumlah mediator inflamasi primer seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6) dan *Interleukin-8* (IL-8). Mediator primer akan menstimulasi pelepasan mediator sekunder seperti *arachidonic acid-derived prostaglandin E₂* (PGE₂) dan *thromboxan A₂*, *leukotriene*, *platelet activating factor* (PAF), *nitric acid*, *vasoactive peptides* (bradikinin, angiotensin) dan *amine* (histamin, serotonin). Pelepasan mediator ini bersama-sama dengan neutrofil teraktivasi, oksigenradikal, protease, trombosit teraktivasi, mediator primer dan sekunder akan menyebabkan kerusakan endotel sebagai target sepsis (Senati, 2009).

Kuman Penyebab SNAD terbanyak ditemukan adalah *Group B Streptococcus* (GBS), *staphylococcus aureus* dan *E. Coli*. Kuman penyebab SNAD terbanyak yang ditemukan adalah *Pseudomonas aeruginosa* dan kedua terbanyak adalah *Klebsiella* (Stoll, 2011). Kuman penyebab terbanyak di RSUDAM Lampung adalah gram negatif yaitu *Pseudomonas aeruginosa* (Prambudi dkk., 2013).

Pada bayi, kemungkinan terjadi polimorfisme pada gen yang sangat berperan terhadap terjadinya respon inflamasi. Penelitian mengenai pengaruh faktor genetik berupa polimorfisme Asp299Gly dan Thr399Ile gen TLR-4 yang berpengaruh

pada sepsis neonatorum telah dilakukan oleh Prambudi pada tahun 2015, bahwa didapatkan hubungan antara polimorfisme Asp299Gly gen TLR-4 dengan kadar TNF- α dan IL-6 pada penderita sepsis neonatorum, serta tidak ditemukan adanya hubungan antara polimorfisme Thr399Ile gen TLR- α dan IL-6 pada penderita sepsis neonatorum (Prambudi R, 2015).

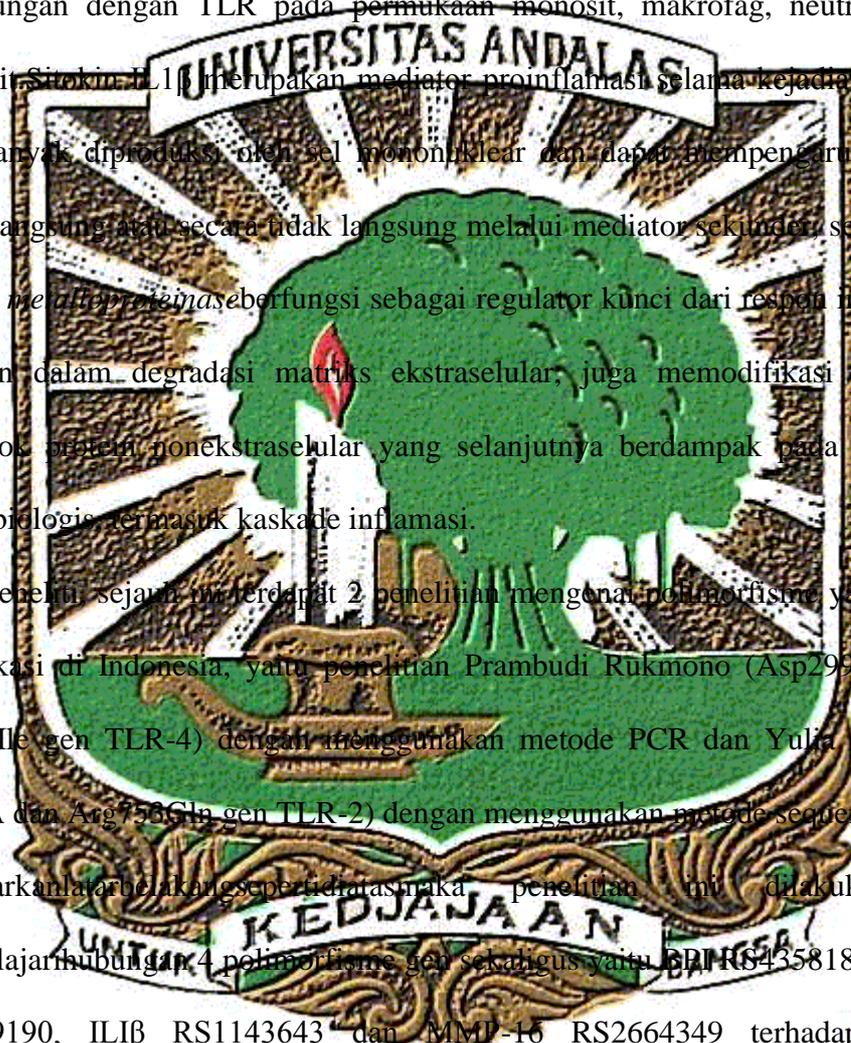
Penelitian hubungan variasi genetik terhadap sepsis neonatorum sangat penting, karena bayi baru lahir memiliki sistem imun yang belum matang dan imunitas bawaan terhadap infeksi bakteri masih terganggu, terutama pada bayi berat badan lahir sangat rendah (BBLSR) atau prematur. Hal ini menyebabkan bayi baru lahir memiliki risiko untuk terjadinya sepsis sepsis berat. Mengidentifikasi variasi genetik pada gen yang terlibat pada respon sel yang terinduksi bakteri dan hal-hal yang berkaitan dengan patogenesis sepsis dapat membantu mengklarifikasi patofisiologi dari sepsis pada kelompok pasien risiko tinggi. Hal ini bermanfaat untuk pengembangan alat diagnostik baru dan rencana tatalaksana spesifik dari prediksi yang lebih akurat pada prognosis pasien (Esposito, 2014).

Angka morbiditas dan mortalitas sepsis neonatorum masih tinggi di Indonesia. Dalam rangka mencari solusi penanganan kejadian sepsis neonatorum maka perlu dilakukan studi lebih lanjut terhadap aspek-aspek sistem imun terutama terkait dengan proses inflamasi. Beberapa gen yang dianggap berkaitan dengan hal tersebut dan belum pernah diteliti khususnya di Indonesia yaitu gen *Bactericidal Permeability Increasing Protein*(BPI) Rs4358188, *Cluster of Differentiation* (CD14) Rs2569190, *Interleukin 1 Beta* (IL1 β) Rs1143643 dan *Matrix Metalloproteinase-16* (MMP-16) Rs2664349.

Gen BPI merupakan prekursor myeloid dari leukosit polimorfonuklear, yang berasal dari bermacam-macam kelompok polipeptida dengan aktivitas antimikroba secara *in vitro*, dan dianggap berpartisipasi dalam sistem pertahanan host terhadap mikroba. CD14 merupakan reseptor imunitas bawaan untuk lipopolisakarida, peptidoglikan, dan asam lipoteikoik. CD14 ditemukan berhubungan dengan TLR pada permukaan monosit, makrofag, neutrofil dan hepatosit. Sitokin IL1 β merupakan mediator proinflamasi selama kejadian infeksi yang banyak diproduksi oleh sel mononuklear dan dapat mempengaruhi organ secara langsung atau secara tidak langsung melalui mediator sekunder, sedangkan *matriks metalloproteinase* berfungsi sebagai regulator kunci dari respon inflamasi, berperan dalam degradasi matriks ekstraselular, juga memodifikasi berbagai kelompok protein nonekstraselular yang selanjutnya berdampak pada berbagai proses biologis termasuk kaskade inflamasi.

Setau peneliti, sejauh ini terdapat 2 penelitian mengenai polimorfisme yang telah dipublikasi di Indonesia, yaitu penelitian Prambudi Rukmono (Asp299Gly dan Thr399Ile gen TLR-4) dengan menggunakan metode PCR dan Yulia Iriani (t-16934A dan Arg753Gln gen TLR-2) dengan menggunakan metode sequencing.

Berdasarkan latar belakang seperti di atas maka penelitian ini dilakukan untuk mempelajari hubungan 4 polimorfisme gen sekaligus yaitu BPI RS4358188, CD14 RS2569190, IL1 β RS1143643 dan MMP-16 RS2664349 terhadap sepsis neonatorum dengan menggunakan metode sequencing.



1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut diatasmaka, dapat dirumuskan masalah dalam penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ada polimorfisme gen BPI Rs4358188, CD14 Rs2569190, IL1 β Rs1143643 dan MMP-16 Rs2664349 pada penderita sepsis neonatorum.
2. Apakah ada hubungan antara polimorfisme gen BPI Rs4358188 dengan kejadian sepsis neonatorum?
3. Apakah ada hubungan antara polimorfisme gen CD14 Rs2569190 dengan kejadian sepsis neonatorum?
4. Apakah ada hubungan antara polimorfisme gen IL1 β Rs1143643 dengan kejadian sepsis neonatorum?
5. Apakah ada hubungan antara polimorfisme gen MMP-16 Rs2664349 dengan kejadian sepsis neonatorum?
6. Diantara polimorfisme gen tersebut diatas, polimorfisme yang mana yang paling berperan dalam terjadinya sepsis neonatorum?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan adanya hubungan antara polimorfisme gen BPI Rs4358188, CD14 Rs2569190, IL1 β Rs1143643 dan MMP-16 Rs2664349 dengan kejadian sepsis neonatorum.

1.3.2 Tujuan Khusus

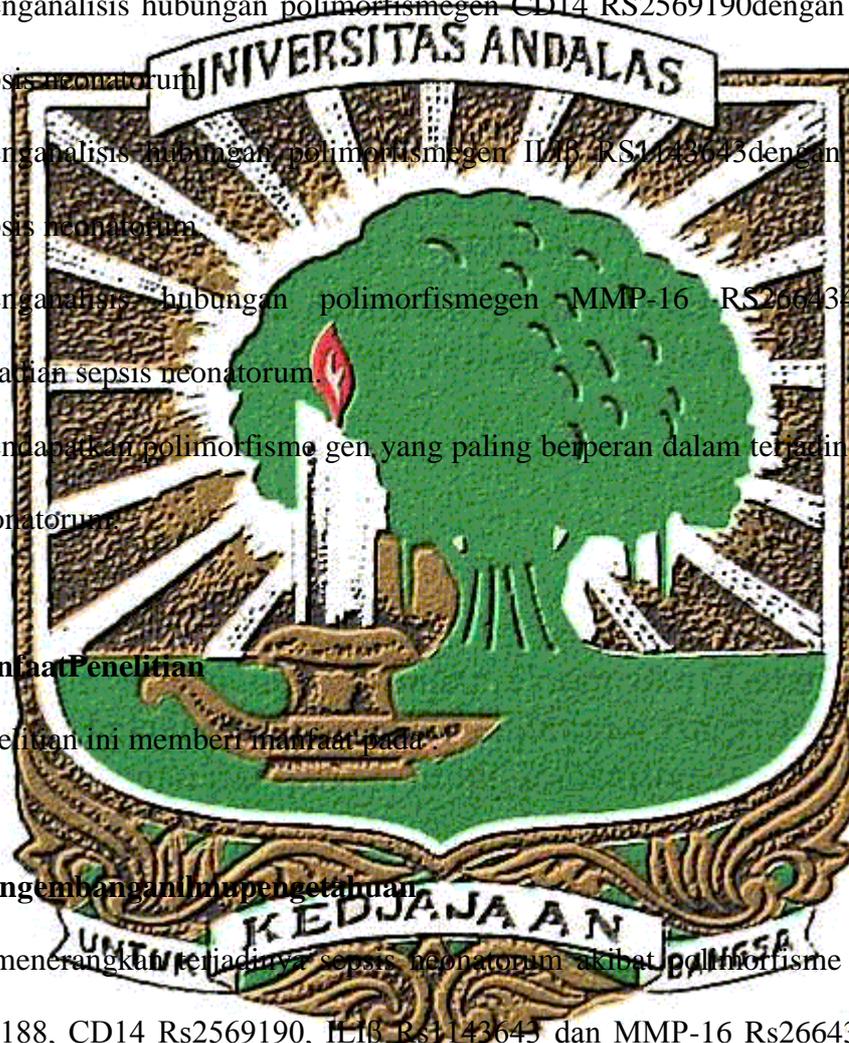
1. Mengetahui polimorfisme gen BPI Rs4358188, CD14 Rs2569190, IL1 β Rs1143643 dan MMP-16 Rs2664349 pada penderita sepsis neonatorum.
2. Menganalisis hubungan polimorfisme gen BPI RS4358188 dengan kejadian sepsis neonatorum.
3. Menganalisis hubungan polimorfisme gen CD14 RS2569190 dengan kejadian sepsis neonatorum.
4. Menganalisis hubungan polimorfisme gen IL1 β RS1143643 dengan kejadian sepsis neonatorum.
5. Menganalisis hubungan polimorfisme gen MMP-16 RS2664349 dengan kejadian sepsis neonatorum.
6. Menetapkan polimorfisme gen yang paling berperan dalam terjadinya sepsis neonatorum.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memberi manfaat pada:

1.4.1 Pengembangan ilmu pengetahuan

Dapat menerangkan terjadinya sepsis neonatorum akibat polimorfisme gen BPI Rs4358188, CD14 Rs2569190, IL1 β Rs1143643 dan MMP-16 Rs2664349 pada sepsis neonatorum.



1.4.2 Manfaat Terapan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai biomarker suatu populasi yang memungkinkan untuk diagnosis dan intervensi ini terhadap neonatus yang diduga akan menjadi sepsis neonatorum dan penelitian ini dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai pemeriksaan alternatif untuk memprediksi terjadinya sepsis neonatorum.

Dalam bidang pengobatan sepsis neonatorum dapat ditemukan alternatif pengobatan lain misalnya intervensi biomolekuler dalam terapi sepsis neonatorum selain antibiotika.

