



**KONTRAK PENELITIAN**  
**RISET TERAPAN UNGGULAN UNSRAT**  
**Tahun Anggaran 2021**  
**Nomor: 350/UN12.13/LT/2021**

Pada hari ini tanggal dua puluh enam bulan **Maret** tahun **dua ribu dua puluh satu**, kami yang bertandatangan di bawah ini :

**1. Prof. Dr. Ir. Charles L.Kaunang,MS**

:Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Universitas Sam Ratulangi, dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama Universitas Sam Ratulangi, yang berkedudukan di Kantor LPPM Unsrat Jl. Kampus Unsrat Manado, untuk selanjutnya disebut **PIHAK PERTAMA**;

**2. JEANETTE IRENE C H MANOPPO**

:Dosen Fakultas KEDOKTERAN Universitas Sam Ratulangi, dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Pelaksana Penelitian Tahun Anggaran 2021 untuk selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

**PIHAK PERTAMA** dan **PIHAK KEDUA**, secara bersama-sama sepakat mengikatkan diri dalam suatu **Kontrak Penelitian Riset Terapan Unggulan Unsrat Tahun Anggaran 2021** dengan ketentuan dan syarat-syarat sebagai berikut:

**Pasal 1**

**Ruang Lingkup Kontrak**

**PIHAK PERTAMA** memberi pekerjaan kepada **PIHAK KEDUA** dan **PIHAK KEDUA** menerima pekerjaan tersebut dari **PIHAK PERTAMA**, untuk melaksanakan dan menyelesaikan Penelitian **Riset Terapan Unggulan Unsrat Tahun Anggaran 2021** dengan judul **Hubungan Kadar sIgA Feses dengan Sepsis Neonatorum**

**Pasal 2**

**Dana Penelitian**

(1) Besarnya dana untuk melaksanakan penelitian dengan judul sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 adalah sebesar **Rp. 50.000.000,- (lima puluh juta rupiah)** sudah termasuk pajak.

(2) Dana Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibebankan pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran, Pejabat Pembuat Komitmen (PPK) unit 01 Petikan Tahun Anggaran 2021.

**Pasal 3**

**Tata Cara Pembayaran Dana Penelitian**

(1) **PIHAK PERTAMA** akan membayarkan Dana Penelitian kepada **PIHAK KEDUA** secara bertahap dengan ketentuan sebagai berikut:

a. Pembayaran Tahap Pertama sebesar 70% dari total dana penelitian yaitu  $70\% \times \text{Rp. } 50.000.000 = \text{Rp. } 35.000.000$  (**tiga puluh lima juta rupiah**) yang akan dibayarkan oleh **PIHAK PERTAMA** kepada **PIHAK KEDUA** setelah **PIHAK KEDUA** telah melengkapi proposal penelitian yang memuat judul penelitian, pendekatan dan metode penelitian yang digunakan, data yang akan diperoleh, anggaran yang akan digunakan, dan tujuan penelitian berupa luaran yang akan dicapai

b. Pembayaran Tahap Kedua sebesar 30% dari total dana penelitian yaitu  $30\% \times \text{Rp. } 50.000.000 = \text{Rp. } 15.000.000$  (**lima belas juta rupiah**) dibayarkan oleh **PIHAK PERTAMA** kepada **PIHAK KEDUA** setelah **PIHAK KEDUA** mengunggah ke <https://inspire.unsrat.ac.id> yaitu Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB.)

(2) Dana Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) akan disalurkan oleh **PIHAK PERTAMA** kepada **PIHAK KEDUA** ke

rekening sebagai berikut:

Nama: JEANETTE IRENE C H MANOPPO

Nomor Rekening: 0341333191

Nama Bank: **BNI**

(3) **PIHAK PERTAMA** tidak bertanggung jawab atas keterlambatan dan/atau tidak terbayarnya sejumlah dana sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang disebabkan karena kesalahan **PIHAK KEDUA** dalam menyampaikan data peneliti, nama bank, nomor rekening, dan persyaratan lainnya yang tidak sesuai dengan ketentuan.

#### **Pasal 4 Jangka Waktu**

Jangka waktu pelaksanaan penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 sampai selesai 100%, adalah tanggal **Maret / Oktober 2021**.

#### **Pasal 5 Target Luaran**

(1) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk mencapai target luaran wajib penelitian berupa **HAK KEKAYAAN INTELEKTUAL (HKI) SEPERTI PATEN, PATEN SEDERHANA ATAU HAK CIPTA**.

(2) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk melaporkan bukti **BUKTI DAFTAR ATAU SERTIFIKAT** pencapaian target luaran sebagaimana dimaksud pada ayat (1) kepada **PIHAK PERTAMA**.

#### **Pasal 6 Hak dan Kewajiban Para Pihak**

(1) Hak dan Kewajiban **PIHAK PERTAMA**:

- a. **PIHAK PERTAMA** berhak untuk mendapatkan dari **PIHAK KEDUA** luaran penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7;
- b. **PIHAK PERTAMA** berkewajiban untuk memberikan dana penelitian kepada **PIHAK KEDUA** dengan jumlah sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) dan dengan tata cara pembayaran sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3

(2) Hak dan Kewajiban **PIHAK KEDUA**:

- a. **PIHAK KEDUA** berhak menerima dana penelitian dari **PIHAK PERTAMA** dengan jumlah sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1);
- b. **PIHAK KEDUA** berkewajiban menyerahkan kepada **PIHAK PERTAMA** laporan penelitian sebagaimana dimaksud pada pasal 7 ayat 1 **Riset Terapan Unggulan Unsrat** dengan judul **Hubungan Kadar sIgA Feses dengan Sepsis Neonatorum**
- c. **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk bertanggungjawab dalam penggunaan dana penelitian yang diterimanya sesuai dengan proposal kegiatan yang telah disetujui;
- d. **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk menyampaikan kepada **PIHAK PERTAMA** laporan penggunaan dana sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7.

#### **Pasal 7 Laporan Pelaksanaan Penelitian**

(1) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk menyampaikan kepada **PIHAK PERTAMA** berupa laporan kemajuan dan laporan akhir mengenai luaran penelitian dan rekapitulasi penggunaan anggaran sesuai dengan jumlah dana yang diberikan oleh **PIHAK PERTAMA** yang tersusun secara sistematis sesuai pedoman yang ditentukan oleh **PIHAK PERTAMA**.

(2) **PIHAK KEDUA** berkewajiban mengunggah Laporan Kemajuan dan Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) paling lambat **September 2021**.

(3) **PIHAK KEDUA** berkewajiban mengunggah catatan harian dan laporan komprehensif pelaksanaan penelitian paling lambat **Oktober 2021**.

(4) Laporan hasil Penelitian sebagaimana tersebut pada ayat (4) harus memenuhi ketentuan sebagai berikut:

- a. Bentuk/ukuran kertas A4;
- b. Di bawah bagian cover ditulis:

**Dibiayai oleh:**  
**Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Universitas Sam Ratulangi.**  
**Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan**

**Pasal 8**  
**Monitoring dan Evaluasi**

**PIHAK PERTAMA** dalam rangka pengawasan akan melakukan Monitoring dan Evaluasi pada bulan **September 2021** terhadap kemajuan pelaksanaan Penelitian Tahun Anggaran 2021.

**Pasal 9**  
**Penilaian Luaran**

Penilaian luaran penelitian dilakukan oleh Tim Penilai/Reviewer Luaran sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

**Pasal 10**  
**Perubahan Susunan Tim Pelaksana dan Substansi Pelaksanaan**

Perubahan terhadap susunan tim pelaksana dan substansi pelaksanaan Penelitian ini dapat dibenarkan apabila telah mendapat persetujuan tertulis dari Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Universitas Sam Ratulangi.

**Pasal 11**  
**Penggantian Ketua Pelaksana**

(1) Apabila **PIHAK KEDUA** selaku ketua pelaksana tidak dapat melaksanakan Penelitian ini, maka **PIHAK KEDUA** wajib mengusulkan pengganti ketua pelaksana yang merupakan salah satu anggota tim kepada **PIHAK PERTAMA**.

(2) Apabila **PIHAK KEDUA** tidak dapat melaksanakan tugas dan tidak ada pengganti ketua sebagaimana dimaksud pada ayat(1), maka **PIHAK KEDUA** harus mengembalikan dana penelitian kepada **PIHAK PERTAMA** yang selanjutnya disetor ke Kas Negara.

(3) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disimpan oleh **PIHAK PERTAMA**.

**Pasal 12**  
**Sanksi**

(1) Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan Penelitian ini telah berakhir, namun **PIHAK KEDUA** belum menyelesaikan tugasnya, terlambat mengirim laporan Kemajuan, dan/atau terlambat mengirim laporan akhir, maka **PIHAK KEDUA** dikenakan sanksi administratif berupa penghentian pembayaran dan tidak dapat mengajukan proposal penelitian dalam kurun waktu dua tahun berturut-turut.

(2) Apabila **PIHAK KEDUA** tidak dapat mencapai target luaran sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5, maka kekurangan capaian target luaran berdampak tidak dibayarkan dana 30 % dan wajib mengembalikan dana 70 % yang telah diterima.

**Pasal 13**  
**Pembatalan Perjanjian**

(1) Apabila dikemudian hari terhadap judul Penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 ditemukan adanya duplikasi dengan Penelitian lain dan/atau ditemukan adanya ketidakjujuran, itikad tidak baik, dan/atau perbuatan yang tidak sesuai dengan kaidah ilmiah dari atau dilakukan oleh **PIHAK KEDUA**, maka perjanjian Penelitian ini dinyatakan batal dan **PIHAK KEDUA** wajib mengembalikan dana penelitian yang telah diterima kepada **PIHAK PERTAMA** yang selanjutnya akan disetor ke Kas Negara.

(2) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disimpan oleh **PIHAK PERTAMA**.

**Pasal 14**  
**Pajak-Pajak**

Hal-hal dan/atau segala sesuatu yang berkenaan dengan kewajiban pajak berupa PPN dan/atau PPh menjadi tanggungjawab **PIHAK KEDUA** dan harus dibayarkan oleh **PIHAK KEDUA** ke kantor pelayanan pajak setempat sesuai ketentuan yang berlaku.

**Pasal 15**  
**Peralatan dan/alat Hasil Penelitian**

Hasil Pelaksanaan Penelitian ini yang berupa peralatan dan/atau alat yang dibeli dari pelaksanaan Penelitian ini adalah milik Negara yang dapat dihibahkan kepada Universitas Sam Ratulangi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

**Pasal 16**  
**Penyelesaian Sengketa**

Apabila terjadi perselisihan antara **PIHAK PERTAMA** dan **PIHAK KEDUA** dalam pelaksanaan perjanjian ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah dan mufakat, dan apabila tidak tercapai penyelesaian secara musyawarah dan mufakat maka penyelesaian dilakukan melalui proses hukum.

**Pasal 17**  
**Lain-lain**

(1) **PIHAK KEDUA** menjamin bahwa penelitian dengan judul tersebut di atas belum pernah dibiayai dan/atau diikutsertakan pada Pendanaan Penelitian lainnya, baik yang diselenggarakan oleh instansi, lembaga, perusahaan atau yayasan, baik di dalam maupun di luar negeri.

(2) Segala sesuatu yang belum cukup diatur dalam Perjanjian ini dan dipandang perlu diatur lebih lanjut dan dilakukan perubahan oleh **PARA PIHAK**, maka perubahan-perubahannya akan diatur dalam perjanjian tambahan atau perubahan yang merupakan satu kesatuan dan bagian yang tidak terpisahkan dari Perjanjian ini.

Perjanjian ini dibuat dan ditandatangani oleh **PARA PIHAK** pada hari dan tanggal tersebut di atas, dibuat dalam rangkap 2 (dua) dan bermeterai 10000 sesuai dengan ketentuan yang berlaku, yang masing-masing mempunyai kekuatan hukum yang sama.

PIHAK PERTAMA



**Prof. Dr. Ir. Charles L. Kaunang, MS**  
NIP. 195910181986031002

PIHAK KEDUA



**JEANETTE IRENE C H MANOPPO**  
NIP. 196901262006042001

**LAPORAN AKHIR  
RISET TERAPAN UNGGULAN UNSRAT**



**HUBUNGAN KADAR sIgA FESES DENGAN SEPSIS NEONATORUM**

as

**KETUA/ANGGOTA TIM**

1. **Dr.dr.Jeanette I.Ch.Manoppo,Sp.A(K) / 0026016902**
2. **Dr.dr.Novie H.Rampengan,Sp.A(K),DTM&H,MCTM(TP) / 0024117507**
3. **Dr.dr.Johnny Rompis,Sp.A(K) / 0005017305**

**MAHASISWA**

1. **dr. Isvarani Devana Irawan / 17015102002**
2. **dr. Gregory Joey / 17015102011**
3. **dr. Angelica / 18015102011**

**UNIVERSITAS SAM RATULANGI**

**November 2021**

Dibiayai oleh:

Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Badan Layanan Umum  
Universitas Sam Ratulangi

Nomor: SP DIPA - 023.17.2.677519/2021 tanggal 23 November 2020

## HALAMAN PENGESAHAN



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,  
RISET DAN TEKNOLOGI  
**UNIVERSITAS SAM RATULANGI**  
LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
Alamat : Kampus UNSRAT Manado Telp. (0431) 827560, Fax. (0431) 827560  
Email: [lppm@unsrat.ac.id](mailto:lppm@unsrat.ac.id) Laman: <http://lppm.unsrat.ac.id>

### HALAMAN PENGESAHAN RTUU (RISET TERAPAN UNGGULAN UNSRAT)

**JUDUL** : HUBUNGAN KADAR SIGA FESES DENGAN SEPSIS NEONATORUM

Bidang Fokus/Unggulan : Kesehatan dan Obat-Obatan

Topik Riset : Teknologi alat kesehatan dan diagnostic

#### Ketua Peneliti

Nama Lengkap : JEANETTE IRENE C H MANOPPO

Perguruan Tinggi : Universitas Sam Ratulangi

NIP : 196901262006042001

Jab.Fungsional : Lektor

Prodi : ILMU KESEHATAN ANAK

Fakultas : KEDOKTERAN

Nomor HP : 085214422003

Email : [j.manoppo@yahoo.com](mailto:j.manoppo@yahoo.com)

Usulan Biaya : Rp 50,000,000

Biaya Maksimum : Rp 50,000,000

Lama Penelitian : 12 bulan

#### Anggota Peneliti (1)

Nama Lengkap : NOVIE HOMENTA RAMPENGAN

NIP : 197511252005011001

Perguruan Tinggi : Universitas Sam Ratulangi

#### Anggota Peneliti (2)

Nama Lengkap : JOHNNY LAMBERT ROMPIS

NIP : 197301052010121001

Perguruan Tinggi : Universitas Sam Ratulangi

#### Mahasiswa (1)

Nama Lengkap/NIM : Isvarani Devana Irawan / 17015102002

#### Mahasiswa (2)

Nama Lengkap/NIM : Gregory Joey / 17015102011

#### Mahasiswa (3)

Nama Lengkap/NIM : Angelica / 18015102011



Manado, 10 November 2021  
Ketua Peneliti

**JEANETTE IRENE C H MANOPPO**  
NIP 196901262006042001

Menyetujui  
Ketua LPPM Universitas Sam Ratulangi

**Prof. Dr. Ir. Charles Lodewijk Kaunang, MS**  
NIP 195910181986031002

## IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

1. Judul Penelitian : Hubungan Kadar sIgA Feses dengan Sepsis Neonatorum
2. Tim Peneliti:

No	Nama	Jabatan	Bidang Keahlian	Fakultas	Alokasi Waktu (jam/minggu)
1	Dr.dr.Jeanette I.Ch.Manoppo,Sp.A(K)	Ketua	Ilmu Kesehatan Anak	Kedokteran	15 jam
2	Dr.dr.Novie H.Rampengan,Sp.A(K),	Anggota	Ilmu Kesehatan Anak	Kedokteran	12 jam
3	Dr.dr.Johnny Rompis,Sp.A(K)	Anggota	Ilmu Kesehatan Anak	Kedokteran	12 jam

3. Objek Penelitian:

Neonatus tersangka sepsis yang dirawat di ruang *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) RSUP Prof.Dr.R.D. Kandou Manado

4. Masa Pelaksanaan

Mulai : Maret 2021

Berakhir : Agustus 2021

5. Lokasi Penelitian/Pengabdian: RSUP Prof.Dr.R.D.Kandou Manado

6. Temuan yang ditargetkan:

Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang untuk melihat hubungan antara kadar sIgA feses dalam hubungannya dengan sepsis neonatorum. Diharapkan pada hasil penelitian bahwa kadar sIgA feses berhubungan dengan kejadian sepsis neonatorum. Bayi dengan sepsis neonatorum diharapkan memiliki kadar sIgA feses yang lebih rendah dibandingkan bayi non sepsis.

7. Kontribusi mendasar pada suatu bidang ilmu

Pada penelitian ini, kami ingin melihat hubungan antara kadar sIgA feses dengan kejadian sepsis neonatorum. Dengan ditemukannya hubungan antara kadar IgA sekretorik (sIgA) pada sepsis neonatorum maka, sIgA dapat dipertimbangkan penggunaannya sebagai prediktor terjadinya sepsis neonatorum dan dapat menambah wawasan untuk penelitian selanjutnya.

8. Kontribusi pada pencapaian Renstra Unsrat

Penelitian ini berpedoman pada salah bidang riset unggulan yang menjadi prioritas Universitas Sam Ratulangi untuk periode 2021-2025 yaitu Bidang Unggulan Pengembangan Teknologi Alat Kesehatan dan Diagnostik melalui program peningkatan akses layanan kesehatan dan pengendalian tingginya angka penyakit. Program ini penting oleh karena terkait dengan peningkatan riset diagnostik penyakit dan kepuasan pelayanan kesehatan.

9. Rencana luaran :

1. HAKI
2. Jurnal Internasional Scopus



## PRAKATA

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas bayi di seluruh dunia. Diagnosis dini dan penanganan yang tepat pada sepsis neonatorum masih merupakan suatu tantangan. Kultur darah merupakan baku emas dalam menegakkan sepsis neonatorum namun hasilnya kadang tidak sesuai dan membutuhkan waktu yang lama.

IgA sekretorik (sIgA) memegang peranan penting dalam ketahanan mukosa dan menjaga homeostasis mukosa, diketahui sebagai salah satu faktor kunci dalam eklusi sistem imun. Kadar sIgA yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya infeksi. Kadar sIgA dapat dipertimbangkan sebagai prediktor terjadinya neonatal sepsis.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan antara kadar sIgA feses dengan sepsis neonatorum. Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Sampel penelitian ini adalah semua bayi tersangka sepsis yang dirawat di ruangan NICU (Neonatal Intensive Care Unit) RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado, dari bulan Maret sampai Agustus 2021, yang akan diambil secara konsekutif. Bayi tersangka sepsis neonatorum awitan dini yang memenuhi kriteria inklusi akan dilakukan pemeriksaan sIgA feses. Data dianalisa menggunakan analisa univariat dan bivariat, lalu diolah menggunakan program *Statistical Product and Services Solutions (SPSS) for window* versi 25.

Penelitian ini mencoba menganalisis hubungan antara sIgA feses dengan kejadian sepsis neonatorum. Diharapkan bahwa semakin rendah kadar sIgA feses, maka semakin besar peluang terjadinya sepsis neonatorum pada seorang bayi. **Kata Kunci** : sIgA feses, sepsis neonatorum

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	6
BAB I. PENDAHULUAN.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	10
BAB III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN.....	16
BAB IV. METODE PENELITIAN .....	17
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	19
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....	24
Daftar Pustaka.....	25
Lampiran.....	26

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Sepsis masih menjadi masalah kesehatan yang harus diwaspadai dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas bayi di seluruh dunia. Beberapa faktor yang berperan terhadap mortalitas sepsis meliputi faktor pejamu, mikroorganisme penyebab, diagnosis, serta tatalaksana yang diberikan. Hingga saat ini biomarker tunggal yang dapat menegakkan diagnosis sepsis belum ada sehingga upaya untuk memperbaiki kriteria diagnosis masih terus dilakukan.<sup>1</sup>

Sepsis neonatorum merupakan sindrom klinis yang timbul akibat invasi mikroorganisme ke dalam aliran darah yang timbul dalam usia 1 bulan pertama kehidupan. Morbiditas sepsis neonatorum berbeda di setiap negara. Insiden sepsis neonatorum pada negara berkembang mencapai 49-170 per 1.000 kelahiran hidup. Di Asia angka kejadian sepsis neonatorum adalah 7,1-38 dari 1000 kelahiran hidup.<sup>2</sup>

Diagnosis dini sepsis neonatorum penting artinya dalam penatalaksanaan dan prognosis pasien. Keterlambatan diagnosis berpotensi mengancam kelangsungan hidup dan memperburuk prognosis pasien. Diagnosis klinis sepsis neonatorum mempunyai masalah tersendiri. "Suspek sepsis/tersangka sepsis" adalah salah satu diagnosis yang paling sering dibuat di *neonatal intensive care unit* (NICU). Akan tetapi, gejala sepsis tidak spesifik, dan gejala inflamasi dari sumber noninfeksi dapat menyerupai sepsis neonatorum. Kultur darah adalah baku emas diagnosis sepsis neonatorum. Pembuktian infeksi dengan biakan darah seringkali tidak menunjukkan hasil yang memuaskan serta membutuhkan waktu yang cukup lama dan baru akan diketahui setelah 5 hari. Keterlambatan tatalaksana akan memperburuk keadaan pasien dan menyebabkan kematian.<sup>3</sup>

Reaksi sistem imun diperlukan dalam pertahanan tubuh terhadap pertumbuhan dan translokasi bakteri yang berlebihan penyebab sepsis. Kadar IgA sekretori (sIgA) sebagai immunoglobulin paling utama yang terdapat pada permukaan mukosa, diketahui menjadi salah satu faktor kunci dalam proses ini, yaitu dengan mengganggu dan mencegah translokasi bakteri dalam proses yang disebut 'eksklusi imun' pada saluran cerna, saluran pernapasan, dan saluran urogenital. Saluran pencernaan berperan penting dalam mempertahankan homeostasis imunitas. Produksi antibodi dan

populasi sel penghasilnya paling banyak ditemukan di saluran cerna. Walaupun IgA sekretorik yang terdapat pada feses berhubungan erat dengan kemampuan menetralsir

dan membersihkan mikroba-mikroba yang patogen, penelitian tentang IgA sekretorik (sIgA) pada bayi sepsis dan nonsepsis belum banyak ditemukan.<sup>4</sup>

Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mencari hubungan antara kadar IgA sekretorik (sIgA) feses dengan sepsis neonatorum. Dengan ditemukannya hubungan antara kadar IgA sekretorik (sIgA) pada sepsis neonatorum maka dapat dipertimbangkan penggunaan petanda tersebut sebagai prediktor terjadinya sepsis neonatorum.

## **1.2. Perumusan Masalah**

Berdasarkan pokok-pokok uraian tersebut di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

Apakah ada hubungan antara kadar sIgA feses dengan sepsis neonatorum?

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Sepsis Neonatorum**

##### **2.1.1. Definisi**

Sepsis neonatorum adalah suatu infeksi sistemik yang terjadi pada bayi berusia  $\leq 28$  hari dan merupakan penyebab terjadinya kecacatan maupun kematian pada bayi baru lahir. Pada sepsis neonatorum terdapat infeksi aliran darah yang bersifat invasif dan ditandai dengan ditemukannya bakteri dalam cairan tubuh seperti darah, cairan sumsum tulang, atau air kemih. Dari awitan gejala, sepsis neonatorum dibedakan menjadi dua jenis yaitu sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) terjadi dalam 72 jam pertama kehidupan dan sepsis neonatorum awitan lanjut (SNAL) terjadi setelah 72 jam pertama kehidupan.<sup>5</sup>

##### **2.1.2. Epidemiologi**

Sepsis neonatorum masih merupakan ancaman kesehatan masyarakat dan memberikan kontribusi signifikan dalam tatalaksana perawatan neonatus. Neonatus paling berisiko tinggi mengalami sepsis dengan prevalensi 1 sampai 10 per 1.000 kelahiran hidup di seluruh dunia. Setiap tahun lebih dari 4 juta neonatus meninggal dalam waktu 28 hari setelah lahir. Angka kejadian sepsis di negara berkembang cukup tinggi yaitu 1,8-18 per 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian berkisar antara 12-68%.<sup>6</sup> Di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 angka kejadian sepsis neonatorum 11%. Di Sulawesi Utara terdapat 331 kasus kematian bayi baru lahir atau 2,2 kematian per 1.000 kelahiran hidup, dimana di kota Manado sendiri dilaporkan 46 kematian selama periode tahun 2013.<sup>7</sup>

##### **2.1.3. Faktor risiko sepsis neonatorum**

Faktor risiko sepsis neonatorum awitan dini dikelompokkan menjadi <sup>8</sup>:

✓ **Faktor risiko mayor :**

- a. Ketuban pecah dini (KPD) > 18 jam.
- b. Ibu demam saat intrapartum > 38 derajat celsius.
- c. Korioamnionitis
- d. Denyut jantung janin yang menetap > 160 X /menit
- e. Ketuban berbau

✓ **Faktor risiko minor :**

- a. Ketuban pecah dini > 12 jam
- b. Ibu demam saat intrapartum > 37.5°C

- c. Nilai Apgar rendah (menit ke 1 < 5 dan menit ke 5 < 7)
- d. BBLSR (Bayi Berat Lahir Sangat Rendah) < 1500 gram
- e. Usia gestasi < 37 minggu. Pada bayi prematur, sistem imun masih belum sempurna, jumlah immunoglobulin rendah karena berkurangnya transfer transplasental maternal IgG. Pada bayi prematur fungsi kulit sebagai barrier juga berkurang terutama pada bayi prematur yang sakit karena adanya prosedur invasif seperti infus.
- f. Kehamilan ganda
- g. Keputihan pada ibu yang tidak diobati
- h. Ibu dengan infeksi saluran kemih yang tidak diobati

#### 2.1.4. Gejala klinis sepsis neonatorum

Berikut adalah gejala klinis sepsis neonatorum<sup>8</sup> :

1. Gangguan respiratorik ditandai adanya takipnea, apnea berat, bradipnea, atau saturasi oksigen < 85% dengan *pulse oxymeter*.
2. Gangguan kardiovaskular ditandai adanya bradikardi, takikardia, pucat, penurunan perfusi
3. Gangguan metabolik ditandai adanya hipotermia, demam, instabilitas glukosa, atau asidosis metabolik.
4. Gangguan neurologis ditandai adanya letargi, hipotonia, penurunan aktivitas, kejang.
5. Gangguan gastrointestinal ditandai adanya muntah, diare, distensi abdomen, ileus, intake makanan yang kurang, gangguan toleransi pemberian makan.
6. Gangguan hematologis yang ditandai adanya anemia, ikterus, petekie ataupun purpura.

#### 2.1.5. Pemeriksaan laboratorium penunjang

Berikut adalah laboratorium penunjang sepsis neonatorum<sup>8</sup> :

- Seri eritrosit : < 15 gr / dL
- Seri leukosit : leukositosis (> 25.000 / mm<sup>3</sup>) atau leukopenia (< 5.000 /mm<sup>3</sup>)
- Seri trombosit : trombositopenia (< 100.000 / mm<sup>3</sup>)
- Reaktan fase akut : CRP meningkat (> 6 mg / dL)
- *IT ratio* : perbandingan antara neutrofil imatur dan neutrofil total, didapatkan nilai > 0,2
- Kultur darah : dengan media bactec dengan jumlah darah sesuai ketentuan.

#### 2.1.6. Diagnosis sepsis neonatorum

Diagnosis klinis sepsis neonatorum dikatakan sulit, karena banyak tanda – tanda sepsis yang tidak spesifik dan dapat bersamaan dengan keadaan non – infeksius. Walaupun dengan pemeriksaan fisik yang normal merupakan bukti bahwa sepsis tidak ada, bakteremia dapat

terjadi tanpa adanya tanda-tanda klinis. Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya faktor risiko, gejala klinis, pemeriksaan laboratorium, dan biakan (darah, cairan serebrospinal, urin, aspirasi trakeal, cairan amnion, aspirasi gastrik, sekretliang telinga luar, kulit) sebagai baku emas. Bayi dapat didiagnosa sepsis neonatorum awitan dini bila memiliki 4 atau lebih gejala klinis dan adanya 2 atau lebih kelainan profil hematologi (dengan atau tanpa biakan darah positif).<sup>8</sup>

### 2.1.7. Patofisiologi Sepsis Neonatorum

Respon imun adalah suatu mekanisme pertahanan tubuh lini pertama yang penting untuk mencegah terjadinya infeksi, dan terbagi menjadi 2 sistem, yaitu sistem imun alamiah (non spesifik) dan sistem imun adaptif (spesifik). Jika terjadi penekanan atau gangguan pada sistem imun adaptif, maka sistem imun alamiah akan memegang peranan penting. Kemungkinan kontaminasi kuman dapat timbul melalui berbagai cara, yaitu: Infeksi bakteri, parasit, atau virus yang diderita oleh ibu dapat mencapai janin melalui aliran darah menembus barier plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi janin melalui<sup>9</sup>:

1. Prosedur obstetrik yang kurang memperhatikan faktor aseptik / antiseptik, misalnya pada saat pengambilan contoh darah janin, bahan vili korion, atau amniosentesis.
2. Pada saat ketuban pecah, terjadi paparan kuman yang berasal dari vagina, masuk ke dalam rongga uterus, dan bayi terkontaminasi kuman melalui saluran napas ataupun saluran cerna. Insiden meningkat jika ketuban telah pecah > 18jam.

Setelah lahir, kontaminasi kuman terjadi dari lingkungan bayi baik karena infeksi silang ataupun penggunaan alat-alat yang digunakan bayi, prosedur invasif pada bayi (kateter umbilical, ventilator), kurang memperhatikan tindakan aseptik / antiseptik, dan rawat inap terlalu lama.<sup>9</sup>

Respons inflamasi terhadap bakteri gram negatif dimulai dengan pelepasan lipopolisakarida (LPS), suatu endotoksin dari dinding sel bakteri yang dilepaskan pada saat lisis. Lipopolisakarida merupakan stimulus terkuat dalam merangsang produksi sitokin proinflamasi. Lipopolisakarida mengikat protein spesifik dalam plasma membentuk LPS – *binding protein* (LBP). Selanjutnya kompleks LPS – LBP ini berikatan dengan CD14, yaitu reseptor yang ada pada membran makrofag. Reseptor CD14 akan mempresentasikan LPS kepada *Toll – like receptor* (TLR) -4, suatu reseptor untuk transduksi sinyal. Bakteri gram positif, jamur dan virus menimbulkan respons inflamasi dengan menghasilkan *lipoteichoic acid* (LTA), suatu eksotoksin yang bekerja sebagai superantigen dan dengan melepaskan fragmen dinding sel yang merangsang sel imun. Superantigen mengaktifkan sejumlah besar sel T untuk menghasilkan sitokin proinflamasi dalam jumlah sangat banyak. Bakteri gram



positif yang tidak mengeluarkan eksotoksin dapat menginduksi syok dengan merangsang respons imun non – spesifik melalui mekanisme yang sama dengan bakteri gram negatif.<sup>9</sup>

Mekanisme pertahanan humoral dimulai dengan proliferasi klonal sel B melalui induksi IL-2, selanjutnya mengalami perubahan isotipe menjadi sel B-IgA melalui TGF $\beta$ . Sel B-IgA selanjutnya menjadi induksi IL-5, IL-6 dan IL-10 akan menyebabkan diferensiasi sel B-IgA menjadi sel plasma IgA di mana IL-10 juga melakukan regulasi terhadap reseptor IL-2.<sup>79</sup> Sel epitel sekretorik selanjutnya mengekspresikan reseptor imunoglobulin polimerik (plgR) pada bagian basolateral sehingga memfasilitasi transportasi IgA dimerik dengan membentuk vesikel menuju membran apikal. Enzim *cleavage* selanjutnya melepaskan plgR dari ikatan dengan IgA sehingga IgA kemudian dilepaskan bersama komponen sekretorik membentuk sIgA untuk berbagai fungsi pertahanan tubuh. Jika mekanisme pertahanan humoral ini gagal, maka akan terjadi translokasi patogen atau produk toksin patogen menuju aliran darah.<sup>9</sup>

## 2.2. Ketahanan Mukosa Usus

Sistem pencernaan manusia memiliki beragam fungsi selain mencerna makanan dan absorpsi nutrisi yang hanya mencakup sebagian fungsi saluran cerna. Saluran cerna merupakan organ pertahanan tubuh terbesar. Produksi antibodi dan sel penghasilnya paling banyak ditemukan di saluran cerna, terdiri dari  $50 \times 10^{14}$ . Selain itu, traktus gastrointestinal juga merupakan rumah bagi sekitar  $10^{14}$  mikroba yang terdiri atas 400-500 spesies. Ekosistem yang dibentuk oleh mikroba tersebut memiliki peran besar dalam perkembangan serta fungsi sistem imun saluran cerna. Sekitar 80% dari total sel yang memproduksi imunoglobulin dalam tubuh manusia berada dalam lamina propria usus. Saluran gastrointestinal memainkan peranan ganda dalam fisiologi manusia yaitu dalam pencernaan dan mempertahankan homeostasis imunitas. Arsitektur saluran gastrointestinal memfasilitasi kedua fungsi ini.<sup>10</sup>

Imunoglobulin A (IgA) adalah antibodi yang diproduksi di jaringan limfoid mukosa, disalurkan secara aktif melalui epitel, dan berikatan dengan mikroba untuk menetralkan mikroba yang menyerang organisme melalui organ mukosa. Antibodi yang disekresi di epitel berikatan dengan mikroba untuk mencegah pembentukan kolonisasi di inang. Tipe imunitas ini disebut imunitas mukosa atau *secretory immunity*. sIgA berfungsi sebagai pertahanan lini pertama dalam melindungi epitel mukosa usus dari toksin enterik dan mikroorganisme patogen lainnya. Melalui proses yang dikenal dengan eksklusi imun, sIgA mempromosikan pembersihan antigen dan mikroorganisme patogen dari lumen intestinal dengan menghalangi akses mereka ke reseptor epitel, antibodi sIgA terdapat dalam lapisan mukus berikatan dengan

bakteri/virus dan mencegah penempelan pada epitel, mengikatnya dalam mukus dan memfasilitasi pengeluarannya dengan aktivitas peristaltik dan mukosiliar.<sup>11</sup>

IgA lebih banyak terdapat dalam cairan sekresi dibandingkan dalam serum. Kadar IgA dalam serum hanya berjumlah 2-3 mg/ml atau sebanyak 15-20% dari seluruh serum imunoglobulin dan merupakan imunoglobulin kedua terbanyak setelah IgG yang mencapai 10-15 mg/ml. IgA terutama dalam serum merupakan subkelas IgA1, sebanyak 90% dan berasal dari produksi sumsum tulang, nodus limfe dan limpa dengan bentuk monomerik. Saat lahir, sistem imun saluran cerna masih bersifat imatur dan hanya mengandung sedikit sel B penghasil IgA. Akibatnya, konsentrasi IgA rendah dan antibodi utama yang ditemukan adalah IgM. sIgA pada bayi baru lahir didapat dari ibu melalui pemberian air susu ibu (ASI). Mikrobiota usus juga berperan penting dalam perkembangan ketahanan mukosa usus dan produksi IgA sekretorik endogen.<sup>12</sup>

Produksi sIgA diawali dengan proliferasi klonal sel B melalui induksi IL-2, selanjutnya mengalami perubahan isotipe menjadi sel B-IgA melalui TGF $\beta$ . Sel B-IgA selanjutnya menjadi induksi IL-5, IL-6 dan IL-10 akan menyebabkan diferensiasi sel B-IgA menjadi sel plasma IgA di mana IL-10 juga melakukan regulasi terhadap reseptor IL-2. Sel epitel sekretorik selanjutnya mengekspresikan reseptor imunoglobulin polimerik (plgR) pada bagian basolateral sehingga memfasilitasi transportasi IgA dimerik dengan membentuk vesikel menuju apical membrane. Enzim *cleavage* selanjutnya melepaskan plgR dari ikatan dengan IgA sehingga IgA kemudian dilepaskan ke dalam lumen usus bersama komponen sekretorik membentuk sIgA untuk berbagai fungsi pertahanan tubuh.<sup>13</sup>

sIgA manusia ditemukan memfasilitasi pembentukan biofilm usus manusia oleh flora normal dan oleh *Escherichia coli* pada kultur permukaan sel epitel manusia di bawah kondisi di mana bakteri non-adheren dibersihkan. Peran sIgA lainnya yang penting yaitu mencegah terjadinya infeksi virus terutama pada saluran pernafasan dan saluran cerna. Hal ini disebabkan sIgA berada di tempat awal terjadinya interaksi antara virus dan sel pejamu. Mekanisme inaktivasi virus oleh sIgA sangat kompleks dan belum jelas sepenuhnya. Mekanisme yang dianut saat ini adalah sIgA mencegah penetrasi virion ke dalam sel epitel dengan menghambat perlekatan adhesi.<sup>14</sup>

### **3.3. sIgA pada Sepsis**

Episode *Bloodstream Infection* (BSI) dan sepsis terjadi setelah pengenalan langsung dari mikroorganisme patogen ke dalam aliran darah, kebanyakan dari mereka timbul dari mikroorganisme patogen yang berkolonisasi secara biotik (hidup di jaringan) atau permukaan abiotik. Kebanyakan mikroorganisme patogen yang menyebabkan BSI adalah komensal dari

permukaan mukosa dan merupakan konsekuensi dari mikroorganisme patogen yang menembus penghalang mukosa-epitel. Membran mukosa bertanggung jawab untuk melindungi saluran pernapasan, pencernaan, dan saluran urogenital, mempertahankan komunitas kompleks mikroba sambil memberikan hambatan mekanis dan kimia yang efektif untuk translokasi bakteri. Dengan demikian, patogen harus dipertahankan di permukaan mukosa meskipun adanya inhibisi host dan persaingan dengan mikroba lainnya.<sup>15</sup>

Membran mukosa memiliki jaringan limfoid tertentu yang berhubungan dengan mukosa yang melindungi membran mukosa dari serangan oleh patogen ketika membedakan kolonisasi organisme komensal. Dengan demikian, mikroorganisme patogen menggunakan mekanisme untuk menghindari eradikasi oleh sistem imun bawaan lokal mukosa terkait. Misalnya, beragam organisme BSI terkait, termasuk nasofaring N meningitidis, nontypeable H influenzae, S pneumoniae, dan urogenital Ureaplasma urealyticum, menghasilkan IgA protease untuk menghindari antibodi.<sup>16</sup>

Mekanisme pertahanan humoral dimulai dengan proliferasi klonal sel B melalui induksi IL-2, selanjutnya mengalami perubahan isotipe menjadi sel B-IgA melalui TGF $\beta$ . Sel B-IgA selanjutnya menjadi induksi IL-5, IL-6 dan IL-10 akan menyebabkan diferensiasi sel B-IgA menjadi sel plasma IgA di mana IL-10 juga melakukan regulasi terhadap reseptor IL-2.<sup>79</sup> Sel epitel sekretorik selanjutnya mengekspresikan reseptor imunoglobulin polimerik (pIgR) pada bagian basolateral sehingga memfasilitasi transportasi IgA dimerik dengan membentuk vesikel menuju membran apikal. Enzim *cleavage* selanjutnya melepaskan pIgR dari ikatan dengan IgA sehingga IgA dilepaskan bersama komponen sekretorik membentuk sIgA, kemudian di transport menuju lumen melalui sel epitel pada kriptas mukosa dan dapat melekat pada sel epitel.<sup>17</sup>

sIgA berfungsi sebagai pertahanan tubuh dengan mengikat patogen dan racun yang diproduksi oleh patogen. Jika mekanisme pertahanan humoral ini gagal, maka akan terjadi translokasi patogen atau produk toksin patogen menuju aliran darah yang mengakibatkan terjadinya sepsis. Sekretori IgA mengandung dua subclass yaitu IgA1 dan IgA2. Sejumlah patogen mukosa manusia dan bakteri oral komensal menghasilkan protease yang secara khusus memotong subclass IgA 1 di daerah engsel untuk menghasilkan fragmen Fab dan Fc. Subclass IgA2 tahan terhadap pembelahan karena daerah engselnya tidak memiliki prolyl-seryl dan prolylthreonyl ikatan polipeptida yang merupakan tempat dimana enzim diserang. Pada permukaan mukosa, IgA diyakini menghambat adhesi mikroba untuk sel inang, untuk menetralkan racun mikroba dan enzim, dan untuk berinteraksi dengan fagosit reseptor IgA dan dengan demikian menyingkirkan patogen yang menyerang.<sup>18</sup>

## **BAB III**

### **TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN**

#### **3.1. Tujuan Penelitian**

##### **3.1.1. Tujuan Umum**

Untuk menganalisis hubungan antara kadar sIgA feses dengan sepsis neonatorum.

##### **3.1.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengukur kadar sIgA feses pada bayi dengan sepsis neonatorum.
2. Untuk mengukur kadar sIgA feses pada bayi nonsepsis.

#### **3.2. Manfaat Penelitian**

##### **3.2.1. Aspek Pengembangan Ilmu**

- Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara kadar IgA sekretorik (sIgA) dengan sepsis neonatorum.
- Jika hasil berhubungan, maka penelitian ini dapat dipakai sebagai acuan bagi klinisi untuk penelitian selanjutnya.

##### **3.2.2. Aspek Aplikasi**

Dengan penelitian ini diharapkan dapat diketahui hubungan antara kadar IgA sekretorik (sIgA) feses dengan sepsis neonatorum maka dapat dipertimbangkan penggunaan petanda tersebut sebagai pelengkap dalam melakukan *septic workup*.

## BAB IV METODE PENELITIAN

### 4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang.

### 4.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 6 bulan setelah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KPEK) di ruang NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*) RSUP Prof. dr. R.D.Kandou Manado.

### 4.3. Populasi dan Sampel Penelitian

#### 4.3.1. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah bayi tersangka sepsis yang dirawat di ruangan NICU RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado.

#### 4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian (inklusi). Cara pengambilan sampel adalah *consecutive sampling* yaitu subyek penelitian diperoleh berdasarkan urutan mulai dirawat (saat masuk ruang perawatan).

#### Kriteria inklusi :

- Semua bayi tersangka sepsis yang dirawat di ruangan NICU
- Mendapat persetujuan dari orang tua untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan

#### Kriteria eksklusi :

- Prematuritas
- NEC (Necrotizing Enterocolitis)

#### Kriteria drop out :

Bayi yang meninggal sebelum pengambilan sampel feses

#### 4.3.3 Besar Sampel

Besar sampel dihitung untuk  $\alpha = 0.05$  maka  $Z_{\alpha} = 1.64$  dan bila digunakan power =80% maka  $Z_{\beta} = - 0.824$  dengan perkiraan koefisien korelasi  $r = 0.4$ , maka besar sampel minimal adalah 38 pasien.

#### 4.4. Persetujuan Komite Etik

Penelitian ini akan dilaksanakan dibawah persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUP Prof. dr. R.D. Kandou, Manado.

#### 4.5 Variabel Penelitian

Dalam penelitian ini terdapat dua jenis variabel yakni variabel bebas dan variabel tergantung. Variabel bebas adalah kadar sIgA (numerik), sedangkan variabel tergantung adalah neonatus dengan sepsis dan nonsepsis.

#### 4.6 Definisi Operasional

Definisi operasional variabel penelitian ini:

##### ❖ Sepsis neonatorum :

Sepsis neonatorum ditegakkan berdasarkan:

- Faktor risiko : 1 mayor + 2 minor atau 2 mayor
- Gejala klinis : minimal 4 dari 6 gejala klinis
- Laboratorium : 2 hasil pemeriksaan hematologis positif dengan/tanpa kultur darah positif

##### ❖ Faktor risiko sepsis neonatorum awitan dini:

A. Faktor risiko mayor :

- Ketuban pecah > 18 jam.
- Ibu demam saat intrapartum (suhu > 38°C).
- Korioamnionitis.
- Denyut jantung janin yang menetap > 160 x / menit.
- Ketuban berbau.

- Ketuban pecah > 12 jam.
- Ibu demam saat intrapartum (suhu > 37,5°C).
- Nilai Apgar rendah (menit 1 < 5 , menit 5 < 7).
- Bayi berat lahir sangat rendah (<1500 gram).
- Keputihan pada ibu yang tidak diobati.
- Ibu dengan ISK / tersangka ISK yang tidak diobati.

##### ❖ Gejala klinis sepsis neonatorum :

1. Gangguan respiratorik ditandai adanya takipnea (frekuensi nafas > 60 x / menit), serangan apnea (lebih dari 20 detik atau terjadi lebih dari 2 kali dalam 1 jam), apnea berat (setiap episode apnea yang memerlukan tindakan ventilasi tekanan positif), bradipnea

(frekuensi napas kurang dari 30 x / menit), atau saturasi oksigen < 85% dengan *pulse oxymeter*.

2. Gangguan kardiovaskular ditandai adanya bradikardi (< 100 x / menit), takikardia (> 160 x / menit), pucat, penurunan perfusi (waktu pengisian kapiler > 3 detik atau ekstremitas yang dingin dan sianosis).
3. Gangguan metabolik ditandai adanya hipotermia (suhu aksilar < 36,5°C), demam (suhu aksilar > 37,5°C), instabilitas glukosa (kadar gula darah serum < 45 mg / dl atau > 125 mg / dl) atau asidosis metabolik (pH darah < 7,35).
4. Gangguan neurologis ditandai adanya letargi, hipotonia, penurunan aktivitas, kejang.
5. Gangguan gastrointestinal ditandai adanya muntah, diare, distensi abdomen, ileus, intake makanan yang kurang, gangguan toleransi pemberian makanan (residu gaster > 20% dalam 2 kali pemberian ASI dalam 24 jam).
6. Gangguan hematologis yang ditandai adanya anemia, ikterus, petekie ataupun purpura.

#### ❖ **Profil hematologis**

Pemeriksaan laboratorium penunjang sepsis neonatorum adalah :

- Seri eritrosit : hemoglobin < 15 gr / dL
- Seri leukosit : leukositosis (> 25.000 / mm<sup>3</sup>) atau leukopenia (< 5.000 / mm<sup>3</sup>)
- Seri trombosit : trombositopenia (< 100.000 / mm<sup>3</sup>)
- Reaktan fase akut : CRP meningkat (> 6 mg / dL)
- IT ratio* : perbandingan antara neutrofil imatur dan neutrophil total, didapatkan nilai > 0,2.

#### ❖ **Tersangka sepsis neonatorum :**

Tersangka sepsis neonatorum onset dini ditegakkan berdasarkan:

Faktor risiko : 1 mayor + 2 minor atau 2 mayor

#### ❖ **Nonsepsis neonatorum :**

Pasien yang diobservasi selama 3 hari tidak menunjukkan gejala klinis sepsis dan pemeriksaan laboratorium tidak mendukung sepsis.

#### ❖ **Neonatus :**

Adalah bayi baru lahir yang berusia sampai dengan 28 hari.

#### ❖ **Prematuritas**

Adalah bayi baru lahir dengan usia gestasi kurang dari 37 minggu. Penentuan usia gestasi berdasarkan hari pertama haid terakhir (HPHT) dan New Ballard Score.

#### ❖ **NEC (Necrotizing Enterocolitis)**

Adalah sindrom multifaktorial nekrosis iskemik intestinal akut dan menjadi salah satu penyebab kegawatan gastrointestinal pada neonatus. Ditandai dengan adanya muntah, buang

air besar berdarah, distensi abdomen, pada foto polos abdomen ditemukan adanya dilatasi usus, pneumatosis intestinalis, gambaran udara di dalam vena porta dan pneumoperitoneum.

#### ❖ **sIgA**

Adalah immunoglobulin yang berperan dalam sistim imunitas mucosal. Terdapat dalam cairan sekresi permukaan mukosa saluran cerna, saluran pernapasan, saluran genitourinaria, saliva, air susu ibu dan air mata.

#### ❖ **Kadar sIgA dalam pemeriksaan feses**

Adalah hasil penghitungan sIgA yang terdapat pada feses yang kadarnya dapat dilihat dan dihitung dengan melakukan pemeriksaan laboratorium menggunakan uji ELISA yang hasilnya akan didapatkan dengan satuan  $\mu\text{g/ml}$ .

### **4.7 Instrumen Penelitian**

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Formulir persetujuan orang tua/wali
2. Formulir penelitian
3. Status bayi
4. Alat pemeriksaan kesehatan stetoskop, termometer digital, pulse oksimetri
5. Alat laboratorium: wadah specimen feses
6. Laporan hasil pemeriksaan laboratorium
7. Alat tulis menulis untuk pencatatan hasil dan pengisian formulir persetujuan

### **4.8 Cara Kerja**

#### **4.8.1 Alokasi Subyek**

Sampel penelitian diambil secara *consecutive sampling*, semua bayi tersangka sepsis neonatorum awitan dini yang dirawat diruang NICU RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado yang memenuhi kriteria penelitian secara berurutan dimasukkan sebagai sampel penelitian.

#### **4.8.2 Prosedur Penelitian**

- Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KPEK) RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado / Fakultas Kedokteran Unsrat Manado.
- Semua orang tua/wali bayi tersangka sepsis yang dirawat di RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado mendapatkan informasi yang jelas dan penjelasan terlebih dahulu tentang penelitian yang akan dilakukan dan manfaatnya, kemudian diminta persetujuan tertulis untuk dijadikan sampel penelitian.
- Ibu yang setuju bayinya dilakukan pengambilan sampel penelitian, dilakukan anamnesis oleh ketua peneliti untuk melihat adanya faktor risiko sepsis awitan dini dan



menyingkirkan keadaan atau penyakit yang mempengaruhi penelitian. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir penelitian.

- Dilakukan pemeriksaan fisik oleh ketua peneliti untuk menemukan gejala klinis sepsis neonatorum. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir penelitian.
- Sampel penelitian yang tidak memenuhi kriteria inklusi langsung dikeluarkan dan yang memenuhi kriteria diambil sebagai sampel penelitian.
- Semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian dan dilakukan pengambilan sampel feses.
- Pengambilan sampel didahului dengan penjelasan kepada orangtua pasien tentang tujuan, manfaat penelitian, cara pengambilan dan pemeriksaan feses oleh anggota peneliti.
- Sampel feses ditampung dalam pot feses steril sebanyak  $\leq 1$  gram lalu beri identitas dan jenis pemeriksaan. Segera bekukan pada suhu 15-30°C (stabilitas spesimen 1 malam) atau suhu 2-8°C (stabilitas spesimen 3 hari) atau suhu -20°C (stabilitas spesimen 4 minggu) untuk mencegah pertumbuhan bakteri.
- Sampel feses yang ada kemudian dikirim ke laboratorium Prodia untuk dilakukan pemeriksaan terhadap kadar sIgA dengan metode ELISA.
- Seluruh data yang diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium selanjutnya dianalisis oleh anggota peneliti yang lain.

#### **4.9 Analisis Data**

Dalam penelitian ini, analisis data yang digunakan adalah:

##### 1. Analisis Univariat

Untuk menganalisis karakteristik sampel dan variabel (sIgA) dilaporkan dalam bentuk tabel dan statistik deskriptif (nilai minimal, maksimal, median, rerata dan simpangan baku).

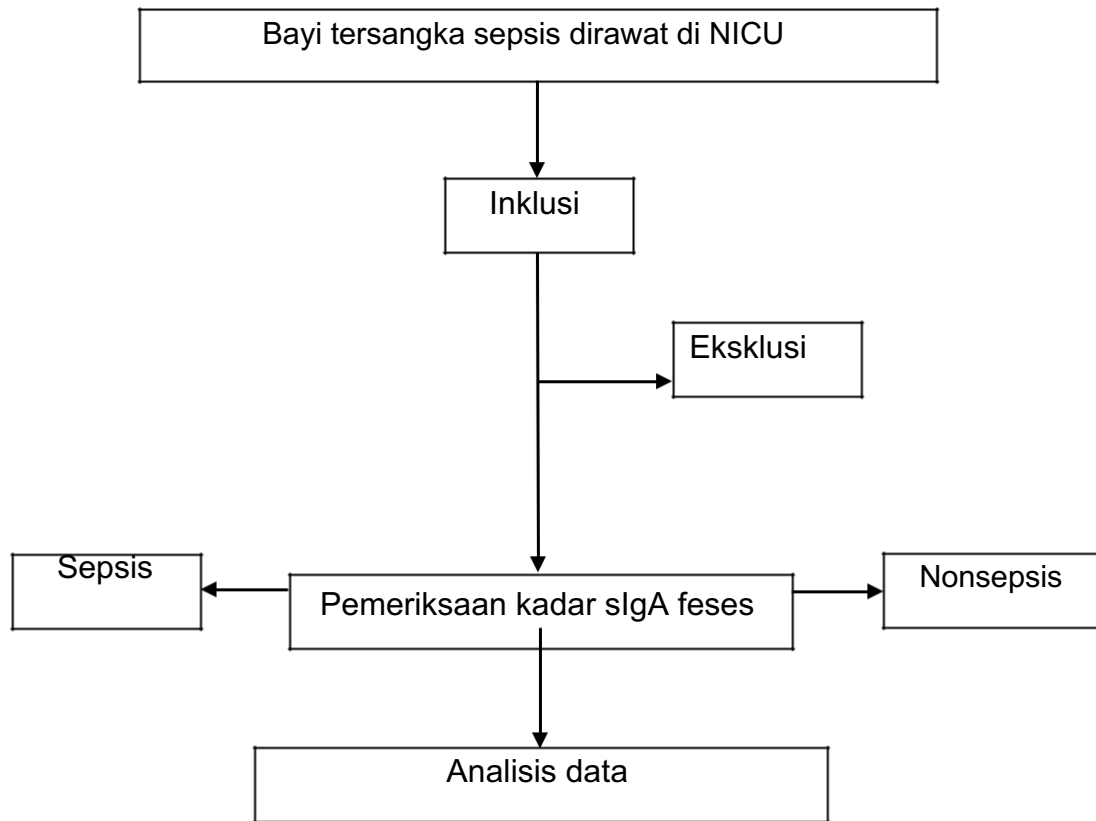
##### 2. Analisis Bivariat

Merupakan analisis koefisien korelasi point biserial dan analisis regresi logistik untuk menguji hipotesis.

##### 3. Nilai kemaknaan yang digunakan adalah $p < 0,05$ .

Data dalam penelitian ini diolah dengan menggunakan perangkat lunak komputer, yakni program *Statistical Product and Services Solutions (SPSS) for window* versi 25.

#### 4.10 Alur Penelitian



## **BAB V**

### **HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI**

#### **5.1 Hasil Penelitian**

Pada penelitian ini dari total 41 neonatus yang diteliti, 21 di antaranya dikonfirmasi mengalami sepsis neonatal (51,22%). Kadar IgA sekretori lebih tinggi pada neonatus non sepsis ( $1347.59 \pm 503.24 \mu\text{g/ml}$ ) dibandingkan dengan neonatus yang terdiagnosis sepsis ( $461.86 \pm 297.28 \mu\text{g/ml}$ ) dengan  $P < 0.001$  dengan  $r_{pb} = -0,742$ . Hasil ini juga dikonfirmasi dengan regresi logistik, dengan koefisien regresi  $-0.005$  ( $P < 0.001$ ). Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan hubungan terbalik yang signifikan antara kadar fecal sIgA dan sepsis neonatus.

#### **5.2 Luaran yang Dicapai**

Luaran yang dicapai adalah publikasi jurnal internasional.

## **BAB VI**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **6.1 Kesimpulan**

Penelitian ini menunjukkan hubungan terbalik yang signifikan antara kadar fecal sIgA dan sepsis neonatus. Kadar IgA sekretori lebih tinggi pada neonatus non sepsis ( $1347.59 \pm 503.24 \mu\text{g/ml}$ ) dibandingkan dengan neonatus yang terdiagnosis sepsis dengan  $P < 0.001$ .

#### **6.2 Saran**

Penelitian serupa dapat dilanjutkan dengan skala yang lebih besar, melibatkan sampel yang lebih besar. Selain itu, kelompok umur anak yang lebih besar juga dapat dilakukan untuk ke depannya

## DAFTAR PUSTAKA

1. Adriani R, Yantri E, Mariko R. Peran Sistem Skoring Hematologi dalam Diagnosis Awal Sepsis Neonatorum Awitan Dini. *Sari Pediatri* 2018 vol: 20 (1) pp:17.
2. Aminullah A. Sepsis pada bayi baru lahir. Dalam : Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, penyunting, *Buku ajar neonatologi*. Edisi 1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI, 2012.h.170-87.
3. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new sight. *Virulence*.2014; 5:1.170-8.
4. Bollinger RR, et al. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut. *Immunology*. 2003;109:580-587.
5. Rohsiswatmo R, Dewanto NEF, Rizalya D. *Sepsis Neonatorum*. Jakarta:
6. World Health Organization. Neonatal and Infant Mortality: Global Health Observatory (GHO). 2009. Diakses 16 Juni 2018. Didapat dari: <http://www.who.int/gho/en/>
7. Sathtamurthi B, Leela KV, Narayanbabu R, Padmanaban S, Sreedevi S, Sujatha, Anandan H. Clinical and bacteriological profile of neonatal sepsis in a tertiary care hospital. *International Journal of Scientific Study*. Vol 4. Issued 8. 2016
8. R Wilar, Kumalasari E, Gunawan S. Faktor Resiko Sepsis Awitan Dini. *Sari Pediatri* 2016 vol: 12 (4) pp: 265-9
9. Stoll BJ, Shane AL. Infection of neonatal infant. Dalam: Kliegman RM, penyunting. *Nelson textbook of pediatric 20<sup>th</sup> edition*. Philadelphia: Elsevier.2016; p908-21
10. Sudarmo SM, Basrowi RW. Saluran Cerna, Mikrobiota Usus dan Daya Tahan Tubuh [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 12]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/325986702\\_Saluran\\_Cerna\\_Mikrobiota\\_Usus\\_dan\\_Daya\\_Tahan\\_Tubuh](https://www.researchgate.net/publication/325986702_Saluran_Cerna_Mikrobiota_Usus_dan_Daya_Tahan_Tubuh)
11. Russel MW. Biological functions of IgA. Dalam: Kaetzel CZ, penyunting. *Mucosal immune defense: immunoglobulin A*. Edisi 1. New York: Springer; 2007. h.144-72.
12. Pabst O, Cerovic V, Hornef M. Secretory IgA in the Coordination of Establishment and Maintenance of the Microbiota. *Trends in immunology* 2016 vol: 37 (5) pp: 287-296
13. Herich R. Is the role of IgA in local immunity completely known? *Food Immunology*. 2017 vol: 28 (2) pp: 223-237
14. Li Y, Cong Y, Different flavors of IL-21 in regulation of intestinal IgA to commensals. *Mucosal Immunology*. 2019 vol: 12 (1) pp: 36-38

15. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017 vol: 85 (1) pp: 3-12
16. Heineke M, van Egmond M. Immunoglobulin A: magic bullet or Trojan horse? *European Journal of Clinical Investigation*. 2017 vol: 47 (2) pp: 184-192
17. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Frontiers in immunology* 2013 vol: 4 pp: 185
18. Basu S. Neonatal sepsis: the gut connection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2015 vol: 34 (2) pp: 215-222

## LAMPIRAN

Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 1, 2021,  
Pages. 2536 - 2544

### Associations Between FecalsIgA Level with Neonatal Sepsis

Jeanette I.Ch. Manoppo<sup>1\*</sup>, Dr. Nelly Mayulu<sup>2</sup>, Fahrul Nurkolis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Sam Ratulangi University/Prof.dr.R.D.Kandou Hospital Manado.

<sup>2</sup>Nutrition and Food Department, Faculty of Medicine, Sam Ratulangi University.

<sup>3</sup>Biological Sciences, Faculty of Sciences and Technology, the State Islamic University of SunanKalijaga.

Email: <sup>1</sup>j.manoppo@yahoo.com

#### ABSTRACT

**Introduction** Sepsis is one of the leading causes of infant morbidity and mortality throughout the world. Early diagnosis and accurate treatment of neonatal sepsis is still challenging because as the gold standard, blood culture takes a long time. Secretory IgA (sIgA) holds an important part in mucosal integrity and mucosal homeostasis. Therefore, sIgA level can be considered as a predictor for neonatal sepsis.

**Purpose** This research is aimed to analyze the associations between fecalsIgA level with neonatal sepsis.

**Methods** This research uses analytic observational design with cross-sectional approach. All infants with suspected sepsis in the NICU of RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado from July to August 2019 is included in the study.

**Results** A total of 41 infants are included in the study, where 21 (51.22%) are confirmed neonatal sepsis. Secretory IgA levels are higher among the non-sepsis infants ( $1347.59 \pm 503.24 \mu\text{g/ml}$ ) than their counterparts ( $461.86 \pm 297.28 \mu\text{g/ml}$ ) which is statistically significant ( $P < 0.001$ ) with  $r_{pb} = -0,742$ . This result is also confirmed by logistic regression, with regression coefficient of  $-0.005$  ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion** There is a significant inverse association between fecalsIgA level and neonatal sepsis.

#### Keywords

FecalsIgA, Neonatal Sepsis

#### Introduction

Nowadays, sepsis is still a major health problem that is one of the main causes of infant morbidity and mortality in the world, hence requiring significant attention. Several factors play important roles in defining sepsis mortality in infant, such as host factor, microorganism, early diagnosis, and given management. Currently there is no single biomarker to establish the diagnosis of sepsis, which causes the work for improving the diagnostic criteria for sepsis is still ongoing.<sup>1</sup>

Neonatal sepsis is a clinical syndrome caused by microorganism invasion into the bloodstream that happens during the first month of life. Neonatal sepsis remains one of the main causes of morbidity and mortality, whether in term or preterm infants. Sepsis of serious infection in the first four months of life takes the life of more than one million newborn infants globally per year.<sup>2</sup> Morbidity rate for neonatal sepsis is different in each country. The incidence is varied from 1 to 5 per 1,000 live births in developed countries, but could reach up to 49 to 170 per 1,000 live births in developing countries. In Asia, the incidence of neonatal sepsis is 7.1 to 38.0 from 1,000 live births.<sup>3,4</sup>

Early diagnosis of neonatal sepsis is important in the management and affecting the prognosis of the patient. A delay in diagnosis may potentially threaten the patient's life and worsen the

prognosis. A specific diagnosis of neonatal sepsis is hard to establish as its clinical manifestation is not specific. Classic sepsis manifestation that may be found in older children is rarely found in newborn. The signs and symptoms of sepsis in newborns similar to other severe disease of non-infectious origin. There are currently no diagnostic modalities that can individually be used to diagnose neonatal sepsis.<sup>2</sup>

Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 1, 2021,  
Pages. 2536 - 2544

The clinical diagnosis of neonatal sepsis has its own problem. "Suspected sepsis" is one of the most common diagnosis found in the neonatal intensive care unit (NICU) even though the manifestation is unspecific and may be mimicked by other non-infectious inflammation disorder. Blood culture is the gold standard in diagnosing neonatal sepsis, but proving the presence of an infection by culture is impractical and takes a long period of time. Blood culture results usually will only be available after approximately five days, which by then treatment delay would have happened that may cause worsening of the patient's condition. In the other hand, over treatment may increase the use of antibiotics and lengthen the duration of stay in the hospital, hence increasing healthcare cost. Therefore, there is currently a lot of researches that are done trying to develop a non-invasive and accurate diagnostic test.<sup>5,6</sup>

An immune response is needed for the host defence against bacterial growth and translocation that may cause sepsis. Secretory immunoglobulin A (sIgA) as the main immunoglobulin in the mucosal surface is one of the key factors in this process by interfering and preventing translocation of bacteria in a process called "immune exclusion" in the digestive, respiratory, and urogenital tract.<sup>7</sup>

Gastrointestinal tract plays an important role in maintaining immune homeostasis by producing antibody and maintaining a certain population of antibody-producing cells. Even though sIgA contained in the feces is highly associated with the ability to neutralize and excrete pathogenic microbes, researches on sIgA on sepsis and non-sepsis infants is rarely done.

Therefore, a research on the associations between sIgA level and neonatal sepsis is important. By finding an association between these two variables, sIgA may be considered to be used as a marker for the incidence of neonatal sepsis and be used as a basis for more researches around this topic. Therefore, this study is aimed to find the association between sIgA level and neonatal sepsis.

## **Methods**

This research uses analytic observational method with cross-sectional design, that took place in the neonatal intensive care unit (NICU) of pediatric department RSUP Prof. dr. R.D. Kandou, Manado, North Sulawesi, Indonesia from July through August 2019. This study is done under the permission of Research Ethics Committee of RSUP Prof. Dr.Kandou, Manado.

### ***Study Participants***

The study population of this research is infants with suspected sepsis that are receiving treatment in the NICU of pediatric department RSUP Prof. dr. R.D. Kandou, Manado, North Sulawesi,



Indonesia. Suspected neonatal sepsis is defined as the presence of two major or one major + two minor risk factor criteria for neonatal sepsis (see Table 1).<sup>8,9</sup> Inclusion criteria for this study is all infants with suspected sepsis that are receiving treatment in NICU and are given consent from their respective parents for inclusion in research. Subjects are excluded when born with prematurity or having necrotizing enterocolitis (NEC) which may interfere with study results. By using correlative sample size formula, it was calculated that the minimum sample size is 38 subjects, that are collected using consecutive sampling method.

### ***Outcome Measures and Definitions***

After consent is given by their respective parents/guardians, subjects with suspected neonatal sepsis will be put through physical and fecal examination, while being observed for three days awaiting their laboratory and blood culture results. Subjects will then be categorized into sepsis

and non-sepsis group as a dependent variable. Neonatal sepsis is confirmed by the presence of four out of six clinical signs (see Table 2) and two positive hematologic profile (see Table 3) with or without a positive blood culture result.<sup>9-11</sup> Non-sepsis is defined as subjects that do not show clinical manifestations of sepsis and do not meet the criteria for confirmed sepsis after three days of observation. Independent variable of this research is fecalsIgA level. Fecal material is collected into sterile feces pot which will be stabilized in 15-30°C for 1 night, 2-8°C for 3 days, or -20°C for 4 weeks to inhibit bacterial growth. Fecal material will be sent to Prodia© clinical laboratory for examination of fecalsIgA level by ELISA method.

### ***Statistical Analysis***

Dependent variable (neonatal sepsis) is expressed as a binomial variable into sepsis and non-sepsis, whereas the independent variable (sIgA level) is a numeric variable expressed in means ± standard deviation (SD). Univariate analysis will be done to analyze the sample characteristics and fecalsIgA level and its distribution among sepsis and non-sepsis groups. Bivariate analysis will be used to find any correlation between fecalsIgA level and neonatal sepsis with point-biserial correlation coefficient and logistic regression analysis which will be expressed in P value. P <0.05 is considered as statistically significant for all analysis. All statistical analysis will be done using IBM SPSS (Statistical Product and Service Solutions) version 25.0 (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY).

## Results

This research is conducted between July and August 2019. A total of 41 infants with suspected sepsis in the NICU of RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado are included in the study. Among these subjects, 25 are males (60.98%) while 16 are females (39.02%). After observation and examination, 21 subjects (51.22%) are confirmed neonatal sepsis while the other 20 subjects (48.78%) are categorized as non-sepsis. In the sepsis group, 13 (61.90%) are males and 8 (38.10%) are females; whereas in the non-sepsis group, 12 (60.00%) are males and 8 (40.00%) are females (see Table 4).

sIgA levels are higher among the non-sepsis infants ( $1347.59 \pm 503.24 \mu\text{g/ml}$ ) than among sepsis infants ( $461.86 \pm 297.28 \mu\text{g/ml}$ ), like seen on Figure 1. Point-biserial correlation coefficient was calculated, and it was found that  $r_{pb} = -0,742$  with a P value  $< 0.001$ , which explains that sIgA levels are inversely correlated with the likelihood of neonatal sepsis. This result is also confirmed by logistic regression (see Figure 2), which has a regression coefficient of  $-0.005$  with a P value of  $< 0.001$  (see Table 5).

## Discussion

### *Study Population Characteristics*

In this study, 41 infants with suspected neonatal sepsis are admitted into the study population to find out the association between fecalsIgA level and neonatal sepsis. From those, 20 are males and the rest are females. After observation and examination, it was found that 21 of the study population have confirmed sepsis, where 13 among them (61.90%) are males. This finding shows that the in this study population, there are more male infants affected by neonatal sepsis than females, which is consistent with several researches.

A research done in by Wilar, et.al.<sup>9,11</sup> found that neonatal sepsis is found more common in male infants, which may happen as a result of sex related factors in host susceptibility to infection. The

X chromosome may have genes that affect the function of thymus gland and immunoglobulin synthesis, in which the males only have one X chromosome. Vasantha, et.al.<sup>12</sup> also found that neonatal sepsis happens more common in male infants because male infants have a higher level of interleukin-6 (IL-6), which is a glycoprotein cytokine produced by monocytes, endothelial cells, and fibroblasts. These IL-6 functions as a signal to activate T-cell, increase B-cell antibody secretion, differentiation of cytotoxic T-cell, and stimulate secretion of other cytokines, especially tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and IL-1. Even so, several researches by Hayun, et.al.<sup>13</sup>, Hematyar, et.al.<sup>14</sup>, and Shehab, et.al.<sup>15</sup> concluded that there are no significant difference in the prevalence of neonatal sepsis within gender difference.

### ***Associations Between FecalsIgA Level and Neonatal Sepsis***

This study found that the median of fecalsIgA level in sepsis infants is 354  $\mu\text{g/ml}$  with minimum and maximum value of 195.50  $\mu\text{g/ml}$  and 1,050.00  $\mu\text{g/ml}$ ; in the other hand, the median of fecalsIgA level in non-sepsis infants is 1,232.25  $\mu\text{g/ml}$  with minimum and maximum value of 500.00  $\mu\text{g/ml}$  and 2,043.00  $\mu\text{g/ml}$ . This result shows that there is a big difference between the fecalsIgA levels of sepsis and non-sepsis infants. Point-biserial correlation test shows a coefficient of  $r_{pb} = -0.742$  with  $P < 0.001$ , which means that there is a statistically significant inverse correlation between fecalsIgA level and neonatal sepsis.

Logistic regression was also used to figure out the association between fecalsIgA level and neonatal sepsis, which resulted in a negative significant association between the two variables (regression coefficient = -0.005), with P value of less than 0.001. This result means that the lower the level of fecalsIgA, there is a greater likelihood for neonatal sepsis to happen.

This association may happen as several preclinical researches concluded that in the condition of sepsis or multiple organ dysfunction, there is a diminishing function of sIgA in mucous membrane integrity. Secretory IgA has been identified as a direct inhibitor of bacterial adhesion, toxin and pathogenic enzyme inactivation and neutralization, and an inhibitor of pro-inflammatory response. Rodriguez, et.al.<sup>16</sup> found that there is a diminishing total IgA concentration in mouse's mucous membrane under severe infection. Similar research by Watson, et.al.<sup>17</sup> found that IgA secretion is inhibited by severe infection. This decrease in IgA is found in tears, saliva, intestinal secretion, and serum. Another research by Corthesy, et.al.<sup>18</sup> found that sIgA production by intestinal mucous membrane is an adequate first-line of defence against pathogenic microorganisms and keeping host-agent homeostasis in intestines.<sup>19,20</sup> With this in mind, it is theoretical that when sIgA level decreases, infection may be present.

This research is a pilot study in analyzing the association between fecalsIgA level and neonatal sepsis by using point-biserial correlation test, that may later be used as a basis of determining a cut-off point for the diagnosis of neonatal sepsis.

There are several limitations to this study, such as the measurement of sIgA that is only done one time at the time the patient is admitted to NICU, where a diagnostic biomarker needs to be measured in serial to be able to be used as a neonatal sepsis predictor. Another limitation is that the etiology of sepsis in the subjects are indetermined to be caused by virus, bacteria, or fungi. As this is a pilot study, upcoming researches should do serial measurements of fecalsIgA level and classify them according to its etiology.

In conclusion, this research found that there is a strong and significant association between fecalsIgA level and neonatal sepsis. Furthermore, as determined by point-biserial correlation and logistic regression, the relationship between these two variables is inverse, which when fecalsIgA level is low, there is a high chance of neonatal sepsis.

### Funding

Source of funding for this article is acquired through personal funding of the author.

### Conflict of Interests

The author declares that there are no financial support, sponsorship, or conflicts of interest regarding the writing and publication of this article.

### Key Message

The prevalence of neonatal sepsis among this study population is 51.22%. Secretary IgA levels are higher among the non-sepsis infants ( $1347.59 \pm 503.24 \mu\text{g/ml}$ ) than their counterparts ( $461.86 \pm 297.28 \mu\text{g/ml}$ ) which is statistically significant ( $P < 0.001$ ) with  $r_{pb} = -0,742$ . This result is also confirmed by logistic regression, with regression coefficient of  $-0.005$  ( $P < 0.001$ ).

#### Key Message

The prevalence of neonatal sepsis among this study population is 51.22%. Secretary IgA levels are higher among the non-sepsis infants ( $1347.59 \pm 503.24 \mu\text{g/ml}$ ) than their counterparts ( $461.86 \pm 297.28 \mu\text{g/ml}$ ). This finding is statistically significant by point-biserial correlation test and logistic regression test ( $P < 0.001$  and  $P < 0.001$ ) with  $r_{pb} = -0,742$  and regression coefficient =  $-0.005$ .

### Acknowledgements

The author would like to thank Dr. dr. Rocky Wilar, Sp.A(K). and dr. RaynaldTakumansang, Sp.A(K). for their guidance and counseling, as well as Medical Faculty Sam Ratulangi University and RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado for supporting this study. The author declares that there are no financial support, sponsorship, or conflicts of interest regarding the writing and publication of this article.

### References

- Adriani R, Yantri E, Mariko R. Peransistemskoringhematologidalam diagnosis awal sepsis neonatorumawitandini. *Sari Pediatri*. 2018; 20(1): 17.
- Aminullah A. Sepsis padabayibarulahir. Dalam: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, penyunting, Buku ajar neonatologi. Edisi 1. Jakarta: BadanPenerbit IDAI; 2012. h. 170-87.
- Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new sight. *Virulence*. 2014; 5: 1170-8.
- Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: A review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(Suppl 1): S3-S9.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarker: a review. *Crit Care*. 2010: 14-5.
- Huttunen R, Aittoniemi J. New concepts in the pathogenesis, diagnosis and treatment of bacteremia and sepsis. *J Infect*. 2011; 63: 407-19.
- Bollinger RR, et al. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut. *Immunology*. 2003; 109: 580-7.

3. Rohsiswatmo R, Dewanto NEF, Rizalya D. Sepsis neonatorum. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2010. h. 107-87.
4. Wilar R, Kumalasari E, Gunawan S. Faktor resiko sepsis awitandini. Sari Pediatri. 2016; 12(4): 265-9
5. Huttunen R, Aittoniemi J. New concepts in the pathogenesis, diagnosis and treatment of bacteremia and sepsis. J Infect. 2011; 63: 407-19.
6. Wilar R, MNur, TSuryadi.  
Perbandingan profil hematologi dan trombopoietin sebagai petanda sepsis neonatorum awitandini. Sari Pediatri. 2017; 18(6): 481-6.
7. Vasantha, Kutty S, Theodore R. Neonatal sepsis: Aetiological agents and risk factors. Journal of The Academy of Clinical Microbiologists. 2017; 19(1): 36.
8. Hayun M, Alasiry E, Daud D, Febriani D, Madjid D. The risk factors of early onset neonatal sepsis. American Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015; 3(3): 78.
9. Hematyar M, Najibpour R, Bayesh S, Hojjat, Farshad A. Assessing the role of clinical manifestations and laboratory findings in neonatal sepsis. Arch Pediatr Infect Dis. 2016; 5(1).
10. Shehab El-Din E, El-Sokkary M, Bassiouny M, Hassan R. Epidemiology of neonatal sepsis and implicated pathogens: A study from Egypt. Biomed Res Int. 2015; 2015: 509484.
11. Rodriguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal infections in children: A public health problem. Int J Environ Res. 2011; 8: 1174-205.
12. Watson RR, McMurray DN, Martin P, Reyes MA. Effect of age, malnutrition and renutrition on free secretory component and IgA in secretions. Am J Clin Nutr. 2014; 42: 281-8.
13. Corthesy B. Role of secretory immunoglobulin A and secretory component in the protection of mucosal surfaces. Future Microbiol, 2010; 5: 817-29.
14. Basu S. Neonatal sepsis: the gut connection. Eur J Clin Microbiol. 2015; 34(2): 215-22.
15. Zea-Vera A, Ochoa T. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr. 2015; 61(1): 1-13. pmid:25604489

## Tables

**Table 1.** Criteria for suspecting neonatal sepsis <sup>8,9</sup>

---

**Major risk factor**

Premature rupture of membranes > 18 hours

Maternal intrapartum fever (>38°C)

Chorioamnionitis

Sustained fetal heart rate >160 bpm

Foul-smelling amniotic fluid

---

**Minor risk factor**

Premature rupture of membranes > 12 hours

Maternal intrapartum fever (>37.5°C)

---

Low APGAR scores (<5 in 1'; <7 in 5')  
Very low birth weight (<1500 g)  
Untreated maternal leukorrhea  
Untreated suspected/confirmed maternal UTI

UTI = Urinary Tract Infection

**Table 2.** Clinical signs of neonatal sepsis <sup>9-11</sup>

System	Signs
Respiratory	Tachypnea (RR >60 bpm), apnea attacks (>20 s or occurred >2x in 1 hour), severe apnea (apnea episode which needed mechanical ventilation), bradypnea (RR <30 bpm), oxygen saturation <85%
Cardiovascular	Bradycardia (HR <100 bpm), tachycardia (HR >160 bpm), decreased perfusion (CRT >3 s or cold cyanotic extremity)
Metabolic	Hypothermia (axillary temperature <36,5 °C), glucose instability (serum glucose level <45 mg/dL or >125 mg/dL), metabolic acidosis (blood pH <7,35)
Neurologic	Lethargy, hypotonia, decreased activity level, seizures
Gastrointestinal	Vomiting, diarrhea, abdominal distention, ileus, low intake, disrupted nutritional intake tolerance (stomach residue >20% from 2x feeding in 24-hour period)
Hematologic	Anemia, icterus, petechiae, purpura

5. = Respiratory Rate; HR = Heart Rate; CRT = Capillary Refill Time

**Table 3.** Hematologic profile of neonatal sepsis <sup>9,11</sup>

Examination	Results
Hemoglobin	Anemia (<15 g/dL)
Leukocyte count	Leukocytosis (>25.000/mm <sup>3</sup> ) or leukopenia (<5.000/mm <sup>3</sup> )
Thrombocyte count	Thrombocytopenia (<100.000/mm <sup>3</sup> )
Acute phase reactant	Elevated CRP (>6 mg/dL)
I/T ratio	Elevated (>0.2)
Blood culture	Positive

I/T ratio = Immature-to-total neutrophil ratio

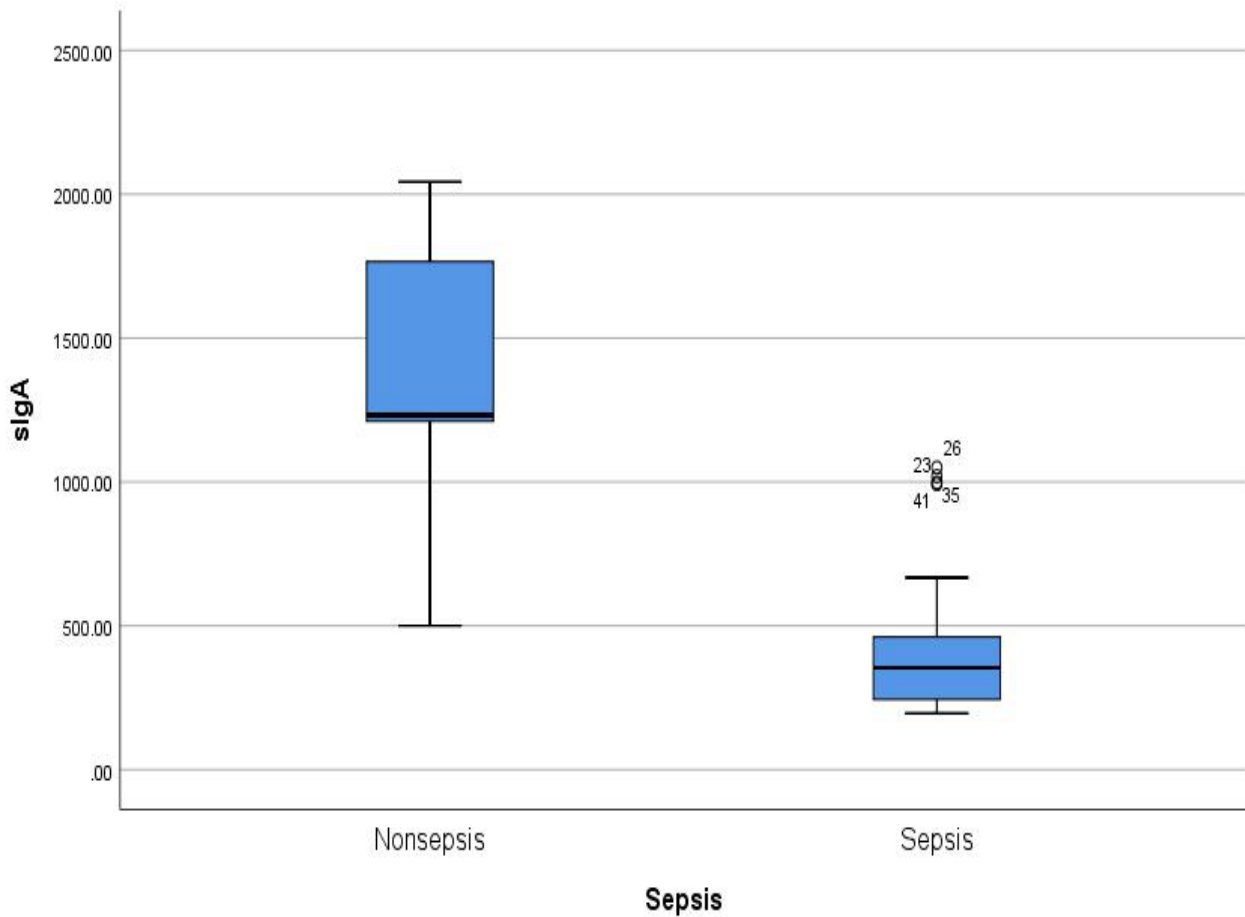
**Table 4.** Study participant's gender distribution

Gender	Sepsis	Non-Sepsis	Total
Male	13 (52.00%)	12 (48.00%)	25 (100.00%)
Female	8 (50.00%)	8 (50.00%)	16 (100.00%)
Total	21 (51.20%)	20 (48.80%)	41 (100.00%)

**Table 5.** Study participant's gender distribution

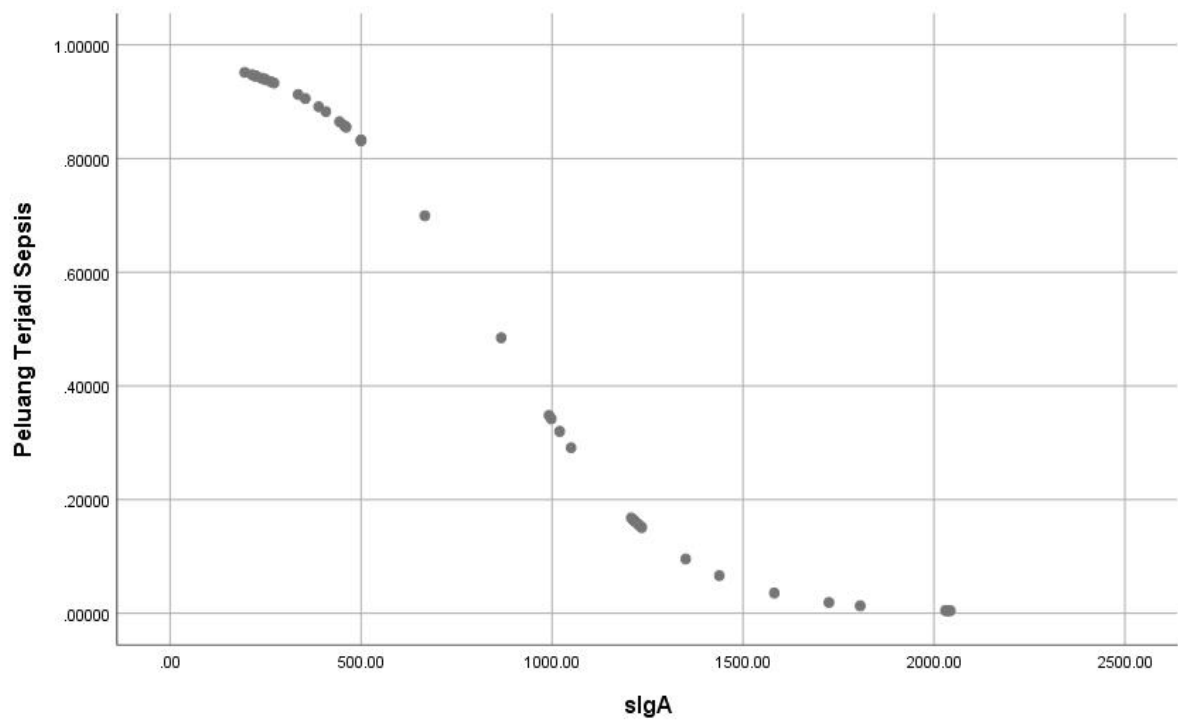
Gender	N	Mean (µg/ml)	StandarDevi asi (µg/ml)	Median (µg/ml)	Minimum (µg/ml)	Maksimum (µg/ml)
Sepsis	21	461.86	297.28	354.00	195.50	1050.00
Non-Sepsis	20	1347.59	503.24	1232.25	500.00	2043.00
Total	41	2569.8100	604.48	867.00	195.50	2043.00

**Figures**



**Figure 1.** Association boxplot of fecal sIgA level and neonatal sepsis shows that sIgA levels are lower in sepsis group compared to non-sepsis group





**Figure 2.** Logistic regression analysis of fecal sIgA level and neonatal sepsis shows an inverse relationship, which means that the lower the fecal sIgA level, the higher the probability of neonatal sepsis