

GAMBARAN KADAR EOSINOFIL PADA PASIEN SEPSIS NEONATORUM PREVIEW OF EOSINOPHIL PERCENTAGE OF NEONATAL SEPSIS PATIENT

Teisha J. V. Marantika¹, Ingrid Hutagalung², Rif'ah Z. Soumena²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

²Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

Teisha J. V. Marantika: Jl. Batu Gantung Kampung Ganemo RT 005/ RW 001, Ambon 97116

Email: teishajvm@gmail.com

Abstrak

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinik penyakit sistemik akibat infeksi yang terjadi dalam satu bulan pertama kehidupan. Diagnosis penyakit ini masih menjadi tantangan, terutama di negara berkembang. Oleh karena itu, alat diagnostik lainnya, seperti pemeriksaan kadar eosinofil perlu menjadi pertimbangan para klinisi. Berdasarkan hal tersebut, adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran kadar eosinofil pada pasien sepsis neonatorum di RSUD dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2016 hingga Agustus 2017. Pendekatan penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif dengan menggunakan data sekunder berupa data rekam medik. Jumlah sampel yang diperoleh dalam penelitian ini adalah sebanyak 30 neonatus yang diambil secara *total sampling*. Hasil penelitian menunjukkan subjek yang mengalami eosinopenia, dengan *cut-off point* <0,78% adalah sebanyak 10 orang (33,3%), sedangkan sebanyak 20 orang (66,7%) tidak mengalaminya. Jadi, dapat disimpulkan bahwa pasien sepsis neonatorum di RSUD Dr. M. Haulussy yang tidak mengalami eosinopenia lebih dominan dibandingkan pasien yang mengalami eosinopenia.

Kata Kunci: eosinofil, sepsis neonatorum

Abstract

Neonatal sepsis is a clinical syndrome of systemic disease due to infection occurring within the first month of life. Diagnosis of this disease is still a challenge, especially in developing countries. Therefore, other diagnostic tools, such as examination of eosinophil counts or percentage, should be considered by clinicians. Based on that, the purpose of this research is to know the picture of eosinophil percentage in patient of neonatal sepsis in RSUD dr. M. Haulussy Ambon from January 2016 to August 2017. The approach used in this research is descriptive research using secondary data from the medical record data. The number of samples obtained in this study were 30 neonates that were taken by total sampling technique. The results showed that subjects who experienced eosinopenia, with cut-off point less than 0,78%, were 10 subjects (33.3%), while 20 people (66.7%) did not experience it. Thus, it can be concluded that patients with neonatal sepsis in RSUD Dr. M. Haulussy who do not experience eosinopenia is more dominant than patients who experience eosinopenia.

Keywords: eosinophil, neonatal sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinis penyakit sistemik akibat infeksi yang terjadi dalam satu bulan pertama kehidupan.¹ Hal tersebut terjadi karena bayi yang baru lahir memiliki defisiensi mekanisme pertahanan melalui patogen, terutama pada bayi berat lahir rendah. Infeksi tersebut dapat terjadi saat bayi masih di dalam kandungan melalui jalur transplasenta atau transservikal, selama persalinan ataupun setelahnya.²

Diagnosis maupun penanganan sepsis neonatorum ini masih menjadi tantangan global sehingga berdampak terhadap tingginya morbiditas dan mortalitas penderita.³ Hal tersebut tergambar pada prevalensi sepsis neonatorum sebanyak 1 hingga 10 kasus per-1000 kelahiran hidup di dunia.⁴ Kejadian sepsis neonatorum akibat masalah diagnosis tersebut turut mempengaruhi progresivitas penyakit tersebut yang berakibat fatal.⁵ *World Health Organization* melaporkan, bahwa pada tahun 2015 dari jumlah kematian anak yang berusia kurang dari lima tahun, 45% diantaranya terjadi pada usia bayi kurang dari satu bulan. Lebih dari sepertiga angka tersebut, disebabkan oleh infeksi berat, dan sekitar satu juta kematian terjadi hanya akibat sepsis neonatorum/pneumonia.⁶ Di Asia, insiden sepsis neonatorum bervariasi mulai dari 7,1 hingga 38 kasus per-1000 kelahiran hidup.⁷ Di negara

berkembang, kematian bayi karena sepsis neonatorum sekitar 34 per-1000 kelahiran hidup, yang terjadi terutama di minggu pertama kehidupan.⁸ Sepsis neonatorum merupakan penyebab kematian ketiga terbanyak (12,0%) setelah gangguan pernapasan (35,9%) dan prematuritas untuk usia 0-6 hari (32,4%). Sebaliknya untuk kelompok usia 7-28 hari, sepsis merupakan penyebab kematian terbanyak (20,5%).⁹ Menurut laporan WHO pada tahun 2015, angka kematian akibat sepsis neonatorum di Indonesia adalah sebesar 1,8 per-1000 kelahiran hidup.¹⁰ Angka kematian neonatus menurut Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) 2012 di Indonesia adalah 19 kematian per-1000 kelahiran hidup¹¹, dan di Maluku adalah sebesar 24 kematian per-1000 kelahiran hidup. Angka tersebut masih belum mencapai target *Sustainable Development Goals* (SDGs) dalam menurunkan angka kematian neonatus, yaitu sebesar 12 kematian per-1000 kelahiran hidup. Oleh karena itu, diagnosis dini sepsis neonatorum sangat penting dalam pencegahan progresivitas penyakit yang bersifat fatal.⁵

Diagnosis dini sepsis neonatorum, terutama pada negara berkembang, masih menjadi tantangan besar oleh karena adanya kesulitan identifikasi tanda awal penyakit tersebut.^{1,3} Pemeriksaan kultur darah masih menjadi *gold standard* untuk diagnosis sepsis

neonatorum, meskipun diagnosis dengan metode ini masih memiliki beberapa kekurangan, misalnya hasil pemeriksaan diperoleh dalam waktu yang lama, minimal 3-5 hari.² Selain itu, volume darah yang biasa diperoleh dari neonatus untuk diagnosis dengan metode ini terlalu sedikit dan tidak sebanding dengan volume darah yang diperlukan untuk mendapatkan hasil yang optimal, sehingga sensitivitas pemeriksaan ini menjadi rendah.¹³ Selain pemeriksaan kultur darah, beberapa penelitian juga menunjukkan adanya biomarker lain dalam penegakkan diagnosis sepsis, yaitu prokalsitonin, yang mampu membedakan proses infeksi dan noninfeksi. Pemeriksaan tersebut sayangnya masih tergolong mahal dan sulit diakses di negara berkembang.^{14,15,16}

Pemeriksaan yang telah dijabarkan dalam paragraf sebelumnya memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing, seperti sulit diakses, mahal, sensitivitas yang rendah, dan membutuhkan waktu yang lama untuk memperoleh hasilnya.^{2,13,14,15} Oleh karena itu, adanya pemeriksaan yang lebih efektif dan efisien sangat dibutuhkan, terutama pada negara berkembang. Salah satu metode diagnostik tersebut adalah pemeriksaan kadar eosinofil dalam pemeriksaan darah rutin. Pemeriksaan darah rutin merupakan suatu pemeriksaan yang tergolong mudah dilakukan, karena dapat dilakukan secara otomatis maupun manual.

Metode ini dapat dijadikan alternatif untuk mengidentifikasi sepsis neonatorum karena murah, mudah dilakukan, serta hasil dapat diperoleh dengan cepat.^{17,18} Penurunan kadar eosinofil (eosinopenia) telah lama diketahui sebagai salah satu reaksi tubuh terhadap infeksi akut,¹⁹ serta sebagai respons normal terhadap kondisi stres akut yang dimediasi oleh glukokortikoid adrenal dan epinefrin.²⁰ Oleh karena itu, selain sebagai penanda infeksi eosinopenia juga berkorelasi dengan mortalitas pasien.²¹

Berdasarkan penjelasan di atas dapat disimpulkan, bahwa pemeriksaan salah satu subkomponen leukosit, yaitu eosinofil efektif dan efisien sebagai alat diagnostik sepsis neonatorum, serta perlu menjadi pertimbangan para klinisi. Kecepatan dalam mengidentifikasi tanda awal sepsis neonatorum akan membantu penatalaksanaan masalah tersebut sekaligus dapat menekan mortalitas neonatus. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk memberi gambaran tentang kadar eosinofil pada pasien sepsis neonatorum di RSUD dr. M. Haulussy. Informasi tersebut diharapkan dapat dijadikan bahan untuk pengembangan metode diagnostik sepsis neonatorum yang lebih baik lagi.

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif retrospektif dengan menggunakan data sekunder berupa data rekam medik. Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah pasien sepsis neonatorum yang dirawat di Ruang NICU RSUD dr. M. Haulussy Ambon selama periode Januari 2016 hingga Agustus 2017 yang diambil dengan teknik *total sampling*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah Bayi sepsis neonatorum yang dirawat di Ruang NICU RSUD dr. M. Haulussy Ambon selama periode Januari 2016 hingga Agustus 2017, sedangkan kriteria ekslusinya adalah neonatus yang lahir dari ibu yang sudah mendapatkan terapi antibiotik prepartum >72 jam, neonatus yang sebelumnya sudah mendapatkan terapi antibiotik >72 jam, neonatus yang sebelumnya sudah mendapatkan terapi kortikosteroid, neonatus yang menjalani prosedur operatif, serta data rekam medik dan pemeriksaan darah rutin tidak lengkap.

Penelitian ini menggunakan data rekam medik yang merupakan data pasien sepsis neonatorum, serta data hasil pemeriksaan hematologi (persentase eosinofil) dengan menggunakan alat *Hematology Analyzer* pada pasien yang secara klinis didiagnosis sepsis neonatorum. Adapun hasil data pemeriksaan eosinofil dikelompokkan menjadi dua, yaitu eosinopenia + (<0,78%) dan eosinopenia –

(≥0,78%). Data tersebut kemudian diolah dan dianalisis dengan menggunakan *Microsoft Excel 2013*. Analisis data secara univariat dilakukan untuk menggambarkan karakteristik dari variabel penelitian.

HASIL

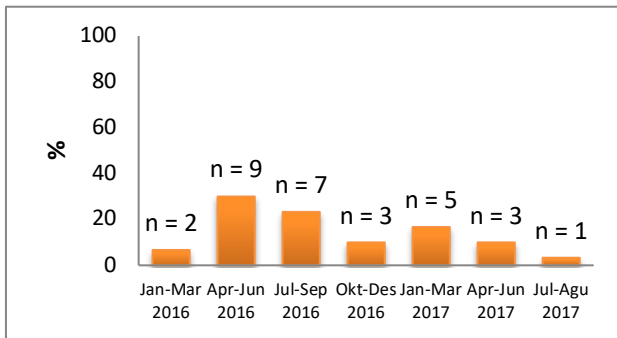
Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah pasien sepsis neonatorum yang dirawat di ruang NICU RSUD dr. M. Haulussy Ambon selama periode Januari 2016 hingga Agustus 2017 yang diambil dengan teknik *total sampling*. Berdasarkan hasil penelusuran data register ruang NICU dan instalasi rekam medik didapatkan 240 pasien sepsis neonatorum yang masuk dalam kriteria inklusi. Setelah dilakukan penelusuran data pemeriksaan darah rutin di laboratorium RSUD Dr. M. Haulussy Ambon, hanya 38 sampel dari kriteria inklusi yang memiliki data tersebut, serta delapan diantaranya dieksklusikan oleh karena sampel tersebut telah mendapatkan terapi antibiotik > 72 jam. Jadi, berdasarkan hasil penelusuran data didapatkan jumlah sampel sebanyak 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

Berdasarkan data yang diperoleh, distribusi subjek yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi subjek berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	n	(%)
Laki-laki	18	59
Perempuan	12	41
Total	30	100

Distribusi subjek berdasarkan waktu terjadinya sepsis neonatorum di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2016 hingga Agustus 2017 yang memiliki data pemeriksaan darah rutin dapat dilihat sebagai berikut:



Gambar 1. Distribusi subjek berdasarkan waktu kejadian sepsis neonatorum di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2016 hingga Agustus 2017

Berdasarkan analisis data yang dilakukan secara univariat, didapatkan kadar eosinofil pada pasien sepsis neonatorum RSUD Dr. M. Haulussy Ambon dari bulan Januari 2016 hingga Agustus 2017 sebagai berikut, terdapat 10 subjek (33,3%) yang mengalami eosinopenia, sedangkan sebanyak 20 subjek (66,7%) tidak mengalaminya.

Tabel 2. Gambaran kadar eosinofil pada pasien sepsis neonatorum di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode Januari 2016 hingga Agustus 2017

Kadar Eosinofil	n	(%)
Eosinopenia (+)	10	33,3
Eosinopenia (-)	20	66,7
Total	30	100

PEMBAHASAN

Pemeriksaan kadar eosinofil yang menunjukkan adanya eosinopenia telah terbukti sebagai penanda diagnosis sepsis pada pasien dewasa, sedangkan untuk kelompok usia neonatus belum dapat dipastikan kemaknaannya. Berdasarkan hasil penelitian yang telah disajikan di Tabel 1, pasien sepsis neonatorum yang tidak mengalami eosinopenia lebih dominan dibandingkan yang mengalami eosinopenia. Persentase subjek yang mengalami eosinopenia dapat dikatakan kecil bila dibandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Yefta EK, *et al* di Bandung pada tahun 2009.¹⁷

Respon eosinopenia yang terjadi dalam keadaan infeksi maupun sepsis dapat timbul melalui mekanisme yang dimediasi oleh substansi kemotaktik, serta hormon glukokortikoid dan epinefrin.^{19,20,22} Respon yang demikian tidaklah terjadi pada pasien sepsis neonatorum. Neonatus memiliki respon imun yang imatur sehingga proses kaskade respon eosinopenia tidak terjadi.²³

Neonatus memiliki aktivitas kemotaktik yang lebih rendah dibandingkan pada usia

dewasa. Suatu artikel oleh Wilson CB menjelaskan bahwa, pada neonatus terdapat defisiensi pengaktifan komplemen melalui berbagai jalur.²⁴ Salah satu substansi kemotaktik yang melatarbelakangi kejadian eosinopenia, yaitu C5a, tentu tidak dapat dibentuk selanjutnya. Hal tersebut didukung dengan penelitian oleh Tannous R, *et al.*²⁵ yang menunjukkan bahwa serum neonatus mengandung lebih banyak *chemotactic factor inactivator* (CFI) dibandingkan serum dewasa, sehingga aktivitas komplemen serta kemotaktik pada kelompok usia neonatus rendah. Selain itu, aktivitas kemotaktik neonatus yang rendah juga diduga disebabkan oleh rendahnya kadar fibronektin pada serum neonatus.²⁵

Hal lainnya yang dapat pula menyebabkan respon eosinopenia yang negatif sebagaimana pada penelitian ini adalah ketidakmampuan neonatus untuk mensekresi hormon-hormon adrenal sebagai respon terhadap kortikotropin, terutama pada bayi prematur. Penelitian oleh Farquhar JW²⁶ mendapatkan bahwa, untuk menciptakan suatu respon eosinopenia pada neonatus diperlukan kadar kortikotropin yang sangat besar dibandingkan dengan berat badannya. Hal yang sama dijelaskan pula pada penelitian oleh Klein R dan Hanson J²⁷. Rendahnya respon korteks adrenal terhadap kortikotropin selanjutnya akan menyebabkan penurunan sekresi hormon

glukokortikoid dan epinefrin, yang berperan dalam suatu mekanisme eosinopenia. Apabila sekresi kedua hormon ini menurun, maka proses pelepasan eosinofil dari sumsum tulang, migrasi, maupun adhesi eosinofil tidak akan dihambat, sehingga respon eosinopenia terhadap infeksi tidak dapat tercipta.

Hasil dari penelitian ini sesuai dengan yang didapatkan pada penelitian Wibrow EA, *et al.*²³ dan Kim YH *et al.*²¹, yang menunjukkan bahwa pada kelompok usia anak tidak terdapat perbedaan kadar eosinofil yang signifikan antara pasien sepsis dan bukan sepsis ($p=0,472^{23}$ dan $p=0,981^{21}$). Hal yang berbeda ditemukan pada penelitian oleh Yefta EK, *et al.*¹² yang menyimpulkan adanya hubungan yang signifikan antara eosinopenia dan sepsis neonatorum. Penelitian ini juga menetapkan *cut-off point* persentase eosinofil, yaitu $<0,78\%$, dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Curve* (ROC). Pada *cut-off point* tersebut didapatkan sebanyak 69,6% pasien sepsis neonatorum yang mengalami eosinopenia.¹⁷ Jumlah tersebut tentunya lebih besar dibandingkan dengan hasil yang didapatkan pada penelitian ini.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, seperti jumlah sampel yang diperoleh pada penelitian ini terlalu sedikit, sehingga nilai presisi menjadi semakin besar. Sedikitnya jumlah sampel tersebut dikarenakan

hanya sedikit pasien sepsis neonatorum yang menjalani pemeriksaan darah rutin. Data hasil pemeriksaan darah rutin yang tidak mencukupi, oleh karena di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon seringkali tidak memadai sarana dan prasarana (reagen sering kosong). Oleh karena itu, hal ini sekiranya dapat menjadi masukan bagi pihak rumah sakit. Selain itu, penelitian ini tidak didukung dengan pemeriksaan penunjang lainnya, seperti pemeriksaan kultur darah, sebagaimana yang disertakan pada penelitian-penelitian lain mengenai sepsis neonatorum.

KESIMPULAN

Adapun kesimpulan dari penelitian ini adalah, pasien sepsis neonatorum yang mengalami eosinopenia (33,3%) lebih sedikit dibandingkan pasien yang tidak mengalami eosinopenia (66,7%). Beberapa saran yang dapat diberikan oleh peneliti adalah sebagai berikut, perlu dilakukan penelitian lainnya menyangkut penanda sepsis neonatorum lain yang lebih tepat untuk dipakai oleh klinisi, bagi RSUD Dr. M Haulussy Ambon, perlu lebih memperhatikan sarana dan prasarana, misalnya ketersediaan reagen di instalasi laboratorium, dan bagi peneliti lain, perlu ditetapkan *cut-off point* eosinopenia lainnya yang lebih sesuai.

REFERENSI

1. Ikatan Dokter Anak Indonesia. (2009) *Pedoman pelayanan medis Ikatan Dokter Anak Indonesia*. Jakarta: IDAI
2. Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE. (2013) *Nelson ilmu kesehatan anak esensial*. Ed. 6. Amsterdam: Elsevier
3. Resch B, Hofer N, Müller W. *Challenge in the diagnosis of sepsis of the neonate*. In: Azevedo L, editor. *Sepsis – An Ongoing and Significant Challenge* (2012). Diperoleh dari <http://www.intechopen.com/books/sepsis-an-ongoing-and-significant-challenge/challenges-in-the-diagnosis-of-sepsis-of-the-neonate>
4. Afsharpaiman S, Torkaman M, Saburi A, Farzaampur A, Amirsalari S, Kavehmanesh. (2012). Trends in incidence of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents in two neonatal intensive care units in Tehran, I.R Iran. *J Clin Neonatol*. 1(3): p124-30.
5. Narasimha A, Kumar MLH. (2011) Significance of hematological scoring system (HSS) in early diagnosis of neonatal sepsis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2011 Mar; 27(1): p14-7.
6. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels & trends in child mortality [Internet]. 2015 September [cited 2016 November 04].

- Available from:
http://www.childmortality.org/files_v20/download/IGME%20report%202015%20child%20mortality%20final.pdf
7. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. (2005). Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 90: p220-4.
 8. Putra PJ. (2012) Insiden dan faktor-faktor yang berhubungan dengan sepsis neonatus di RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatri*. 14(3): p205-10.
 9. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar* (Riskesdas) 2013. Jakarta: Kemenkes RI
 10. The Partnership for Maternal, Newborn and Child Health. (2015) *A decade of tracking progress for maternal, newborn and child survival: the 2015 report*. Diperoleh dari http://www.who.int/pmnch/media/press_materials/fs/fs_newborndealth_illness/en/
 11. Badan Pusat Statistik. (2013). *Survei demografi dan kesehatan Indonesia* (SDKI). Jakarta, Badan Pusat Statistik
 12. Badan Pusat Statistik. (2008). *Survei demografi dan kesehatan Indonesia* (SDKI) 2007. Jakarta, Badan Pusat Statistik
 13. Camacho-Gonzales A, Spearman PW, Stoll BJ. (2013). Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 60(2): p367-89.
 14. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. (2007). Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med*. 33:p477-84.
 15. Pierrakos C, Vincent JL. (2010). Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 14(R15): 18p.
 16. Smith K, Bigham MT. (2011) Biomarkers in pediatric sepsis. *The Open Inflammation Journal*. 4(1-M4): p24-30.
 17. Yefta EK, Yuniati T, Rahayuningsil SE. (2009). Validitas eosinopenia sebagai penanda diagnosis pada sepsis neonatal bakterialis. *Vlaj Kedokt Indon*. 59 (12): p601-6.
 18. Bagus E, Kahar H, Wardhani P. (2014). Diagnostic values of immature granulocytes, eosinopenia and I/T ratio in detection of early onset neonatal sepsis in neonates with bacterial infection risk. *Folia Medica Indonesiana*. 50(1): p43-7.
 19. Bass DA. (1975). Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J Clin Invest*. 56: p870-9.

20. Spreng M. (2000). Possible health effects of noise induced cortisol increase. *Noise health*. 2: p59-64.
21. Kim YH, et al. (2013). Prognostic usefulness of eosinopenia in the pediatric intensive care unit. *J Korean Med Sci*. 28(1): p114-9.
22. Schleimer RP, Bochner BS. (1994). The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 94(6): 10p.
23. Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DL. (2011). Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalised paediatric and adult patients: a case-control study. *Anaesthesia and Intensive Care*. 39(2): p224-30.
24. Wilson CB. (1986). Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *The Journal of Pediatrics*. 108(1): 12p
25. Tannous R, Spitzer RE, Clarke WR, Goplerud CP, Cavendar-Zylich N, (1982) Decreased chemotactic activity in activated newborn plasma. *J Lab Clin Med*. 99(3): p331-41.
26. Farquhar JW. (1955). The evaluation of the eosinopenic response to corticotrophin and cortisone in the newborn infant. *Arch Dis Child*. 30: p133-140.