

Kadar *Neuron-Specific Enolase* Serum dan Derajat Ensefalopati Hipoksik Iskemik pada Asfiksia Neonatorum

Agus Wijata, Rocky Wilar, Sarah M. Warouw, Johnny Rompis

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RS Prof dr. R.D. Kandou, Manado

Latar belakang. Ensefalopati hipoksik iskemik (EHI) merupakan komplikasi asfiksia neonatorum yang mengenai sistem saraf pusat berupa disfungsi serebrovaskular dan oksigenasi, gangguan neurotransmitter, degenerasi sel-sel neuron, edema serebral yang berakhir pada kematian sel. Penelitian sebelumnya mendapatkan peningkatan kadar *neuron specific enolase* (NSE) cairan serebrospinal pada bayi dengan EHI. Masih belum banyak penelitian mengenai kadar NSE serum pada bayi dengan EHI.

Tujuan. Mengetahui hubungan kadar NSE serum dengan derajat EHI pada asfiksia neonatorum.

Metode. Penelitian analitik observasional pendekatan potong lintang dilakukan dari bulan Oktober 2015 sampai Februari 2016. Sampel adalah bayi asfiksia yang mengalami EHI, diambil secara konsekutif. Analisis statistik diuji dengan korelasi Spearman. Orang tua atau wali diminta menandatangani *informed consent*.

Hasil. Kami mendapatkan 39 bayi asfiksia yang mengalami EHI, terdiri atas 20 bayi laki-laki dan 19 perempuan. Terdapat hubungan bermakna antara kadar NSE serum dengan derajat EHI pada asfiksia neonatorum (koefisien korelasi $r=0,893$ nilai $p<0,001$).

Kesimpulan. Terdapat korelasi positif antara kadar NSE dengan derajat EHI pada asfiksia neonatorum. **Sari Pediatri** 2016;18(1):1-5

Kata kunci: *neuron-specific enolase*, ensefalopati hipoksik iskemik, asfiksia neonatorum

Serum *Neuron-Specific Enolase* and Hypoxic Ischemic Encephalopathy Degree in Neonatal Asphyxia

Agus Wijata, Rocky Wilar, Sarah M. Warouw, Johnny Rompis

Background. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a poor complication of neonatal asphyxia. Previous studies showed elevated levels of cerebrospinal fluid neuron specific enolase (NSE) in infant with HIE. There are very few studies have been conducted about serum NSE level in infant with HIE.

Objective. To determine the relationship of serum NSE levels with HIE degree in neonatal asphyxia

Method. We conducted an observational study with cross-sectional approach from October 2015 until February 2016. Samples were asphyxiated newborn with HIE based on Sarnat and Sarnat modification criteria. Samples were taken consecutively. The relationship between serum NSE levels with HIE degree were tested with Spearman correlation analysis. Informed consent was attained from parents or guardians. This study was approved by ethical committee Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital Manado.

Results. We found 39 asphyxiated newborns with HIE, consisted of 20 boys and 19 girls. There was a significant correlation between serum NSE levels with HIE degree in neonatal asphyxia (correlation coefficient $r_s=0.893$ with $p<0.001$).

Conclusion. The higher levels of serum NSE, the greater degree of HIE in asphyxia neonatorum. **Sari Pediatri** 2016;18(1):1-5

Keyword: neuron specific enolase, hypoxic ischemic encephalopathy, neonatal asphyxia

Alamat korespondensi: Dr. Agus Wijata, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RS Prof dr. R.D. Kandou, Jl. Raya Tanawangko, Manado. Tel. +62 (431) 821652, Fax +62 (431) 859091 E-mail: agusgwu@gmail.com

Asfiksia neonatorum merupakan salah satu penyebab tersering kematian neonatus di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), dan masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bayi baru lahir baik di negara maju maupun di negara berkembang.¹ Asfiksia akan menyebabkan hipoksia dan iskemia pada bayi, yang mengakibatkan kerusakan berbagai sistem organ seperti ginjal, saraf pusat, kardiovaskular, dan paru.^{1,2}

Disfungsi multiorgan pada asfiksia neonatorum dapat mengenai sistem saraf pusat (SSP) dan mengakibatkan ensefalopati hipoksik iskemik (EHI). Ensefalopati hipoksik iskemik adalah suatu sindrom yang ditandai dengan kelainan klinis dan laboratorium yang timbul karena adanya cedera pada otak yang akut yang disebabkan karena asfiksia neonatorum.³ Diagnosis EHI dibuat berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis. Tidak ada satupun tes yang spesifik untuk menyingkirkan atau menegakkan diagnosis EHI. Keterlambatan diagnosis dan tatalaksana asfiksia neonatorum menyebabkan bayi jatuh dalam EHI berat.^{3,4}

Asfiksia neonatorum menyebabkan ensefalopati hipoksik iskemik yang mengakibatkan disfungsi serebrovaskular dan oksigenasi, gangguan neurotransmitter, degenerasi sel-sel neuron, edema serebral yang berakhir pada kematian sel, baik melalui mekanisme apoptosis atau nekrosis. Kerusakan sel neuron menyebabkan pelepasan *neuron specific enolase* (NSE) ke dalam darah atau cairan serebrospinalis (CSS).^{5,6} *Neuron specific enolase* adalah enzim glikolitik sitoplasma yang ditemukan pada sel neuron dan sel neuroendokrin yang akan dilepaskan ke dalam aliran darah dan CSS selama terjadi kerusakan otak.⁵ *Neuron specific enolase* merupakan salah satu biomarker kerusakan otak yang sampai sekarang masih diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar NSE serum dengan derajat EHI pada bayi dengan asfiksia neonatorum.

Metode

Penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang dilakukan di NICU RSUP Kandou Manado dari bulan Oktober 2015 - Februari 2016. Sampel penelitian adalah bayi dengan asfiksia neonatorum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah neonatus cukup bulan yang mengalami asfiksia neonatorum (skor Apgar

menit kelima ≤ 3)⁷ dan mengalami EHI (sesuai kriteria modifikasi Sarnat dan Sarnat⁸), lahir secara per vaginam atau *sectio caesaria* dan orang tua/ wali ikut menyetujui untuk ikut serta dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah neonatus kurang bulan, kelainan bawaan, sepsis neonatorum, dan trauma kepala. Analisis data menggunakan menggunakan korelasi Spearman dengan nilai $p < 0,05$ signifikan, dan diolah dengan SPSS versi 22.

Hasil

Karakteristik 39 bayi asfiksia tertera pada Tabel 1.

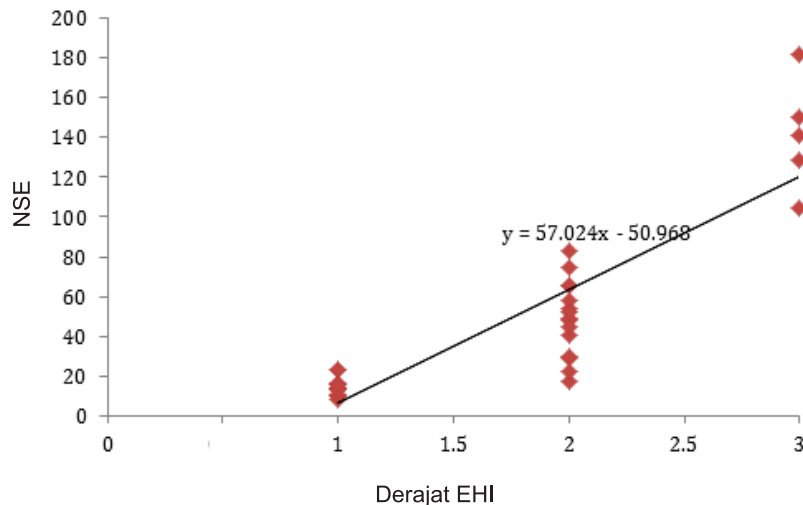
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

	Laki-laki	Perempuan
Metode lahir		
Pervaginam	18	14
<i>Sectio Caesarea</i>	2	5
Ensefalopati hipoksik iskemik		
Derajat 1	9	7
Derajat 2	10	8
Derajat 3	1	4

Kami mendapatkan hasil rerata kadar NSE serum pada bayi dengan EHI derajat 1 adalah 14,10 $\mu\text{g/L}$, rerata kadar NSE serum pada bayi dengan EHI derajat 2 adalah 48,50 $\mu\text{g/L}$, dan rerata kadar NSE serum pada bayi dengan EHI derajat 3 adalah 141,48 $\mu\text{g/L}$. Kadar NSE serum yang didapatkan memiliki hubungan positif bermakna dengan derajat EHI pada bayi yang mengalami asfiksia. Semakin tinggi kadar NSE serum maka semakin berat derajat EHI yang terjadi pada asfiksia neonatorum. Besarnya korelasi kedua variabel adalah $r_s = 0,893$ dengan $p < 0,001$ (Gambar 1).

Pembahasan

Kami mendapatkan hasil bayi asfiksia yang mengalami EHI terjadi peningkatan kadar NSE serum. Serupa dengan laporan penelitian sebelumnya, Thornberg dkk⁹ melaporkan rerata kadar NSE CSS pada EHI derajat 1, 2, dan 3 berturut-turut 17,2; 34,5; dan 185 $\mu\text{g/L}$. Garcia-Alix dkk,¹⁰ melakukan penelitian kohort prospektif terhadap 69 bayi asfiksia yang mengalami



Gambar 1. Scatterplot hubungan kadar NSE serum dengan derajat EHI.

EHI, melaporkan kadar NSE CSS pada EHI derajat 1, 2, dan 3 berturut-turut (13,9±1,57), (43,6±7,4), dan (149±48)µg/L. Penelitian Vasiljevic dkk,¹¹ pada bayi asfiksia yang mengalami EHI, juga melaporkan kadar NSE CSS yang tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya, yaitu derajat 1, 2, dan 3 berturut-turut (15,4±8,2), (33,9±16,2,) dan (54,8±19,5) µg/L.

Celtik dkk,¹² pada bayi dengan sindroma aspirasi mekoneum yang mengalami komplikasi EHI, melaporkan kadar NSE serum pada EHI derajat 1, 2, dan 3 berturut-turut (65,3±32,4), (64,6±32,9), dan (115±60,9) µg/L. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian kami, mungkin disebabkan perbedaan sampel. Sampel kami adalah bayi dengan asfiksia, sedangkan populasi penelitian Celtik dkk adalah bayi dengan sindrom aspirasi mekoneum (SAM).

Kami mendapatkan hubungan yang bermakna antara kadar NSE serum dengan derajat EHI pada asfiksia neonatorum, semakin tinggi kadar NSE serum maka semakin berat derajat EHI yang terjadi. Hasil penelitian kami sejalan dengan penelitian Celtik dkk¹² yang melaporkan bahwa 43 bayi dengan SAM yang mengalami EHI didapatkan kadar NSE serum yang tinggi, dengan sensitifitas 79% dan spesifisitas 70% sebagai prediktor EHI derajat 2 dan 3, dan sensitifitas 84% dan spesifisitas 70% sebagai prediktor luaran yang buruk. Dilaporkan juga kadar NSE serum yang lebih tinggi pada kelompok EHI derajat 3 dibandingkan pada derajat 1 dan 2 dalam penelitian tersebut.

Pada asfiksia neonatorum, hipoksia yang terjadi akan mengganggu metabolisme oksidatif serebral sehingga asam laktat meningkat dan pH menurun, menyebabkan proses glikolisis anaerobik tidak efektif. Jaringan otak yang mengalami hipoksia akan meningkatkan penggunaan glukosa. Adanya asidosis yang disertai dengan penurunan glikolisis, hilangnya otoregulasi serebrovaskular, dan penurunan fungsi jantung menyebabkan hipoperfusi otak dan dapat berlanjut menjadi iskemik dari otak.^{13,14} Perubahan yang terjadi di SSP akibat iskemik dari otak ini adalah 1) aktivasi glikolisis anaerob, 2) aktivasi enzim protease dan fosfolipase, 3) aktivasi sistem caspase, 4). stres oksidatif dan disfungsi mitokondrial.¹⁴ Pada akhirnya, asfiksia neonatorum akan menyebabkan kematian sel-sel neuron otak yang dikenal sebagai ensefalopati hipoksik iskemik, baik melalui mekanisme apoptosis atau nekrosis.^{14,15}

Neuron specific enolase merupakan suatu isoenzim dimerik yang berada dalam sitoplasma sel neuron dan neuroendokrin.¹⁵ Apabila terjadi kerusakan sel neuron tersebut, NSE dapat terdeteksi dalam serum darah. Kerusakan sel neuron terjadi karena proses apoptosis atau nekrosis akibat adanya ensefalopati hipoksik iskemik. Beberapa penelitian menunjukkan kenaikan kadar NSE serum dapat dihubungkan dengan luaran asfiksia neonatorum karena kerusakan di SSP.

Kesimpulan penelitian kami adalah NSE merupakan biomarker kerusakan neurologis yang dapat

digunakan sebagai detektor dini adanya EHI pada bayi yang mengalami asfiksia. Keterbatasan penelitian kami adalah pemeriksaan pembandingan lain tidak digunakan, yaitu elektrosensefalografi (EEG) dan atau pencitraan (MRI, *CT-scan*). Elektroensefalografi sampai saat ini masih merupakan baku emas untuk mendeteksi ensefalopati serta derajatnya atau untuk mengetahui adanya bangkitan kejang yang tidak terlihat. Beberapa penelitian sebelumnya menggunakan pencitraan dengan MRI yang digunakan selain sebagai alat diagnosis banding juga untuk mengetahui lesi iskemik di susunan saraf pusat dengan ketepatan yang cukup baik. Namun, berdasarkan kriteria modifikasi Sarnat dan Sarnat, gejala klinis dapat digunakan untuk mendiagnosis EHI.⁸ Keterbatasan penelitian kami yang kedua adalah metode pendekatan potong lintang sehingga pemeriksaan kadar NSE serum hanya dilakukan satu kali, yaitu pada saat pasien masuk NICU. Pengukuran kadar biomarker seharusnya dilakukan secara serial sehingga dapat digunakan sebagai prediktor untuk menilai luaran suatu penyakit dengan baik, khususnya untuk penelitian ini mengenai luaran bayi dengan asfiksia neonatorum. Namun, selain sebagai kelemahan, metode potong lintang dengan pengambilan sampel satu kali juga merupakan kekuatan penelitian ini. Pengambilan sampel satu kali lebih menyerupai rutinitas dalam perawatan sehari-hari yang lebih sesuai apabila akan dilakukan penelitian selanjutnya.

Kesimpulan

Penelitian ini mendapatkan korelasi positif antara kadar NSE serum dengan derajat EHI yang terjadi pada asfiksia neonatorum.

Daftar pustaka

1. Manoe VM, Amir I. Gangguan fungsi multi organ pada bayi asfiksia berat. *Sari Pediatr* 2003;5:72-8.
2. Dharmasetiawani N. Asfiksia dan resusitasi bayi baru lahir. Dalam: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, penyunting. *Buku ajar neonatologi*. Edisi pertama. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2012.h.103-25.
3. Ambalavanan N, Carlo WA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Dalam: Kliegman RM, Stanton BE, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-20. Philadelphia: Elsevier; 2015.h.838-42.
4. Utomo MT, Etika R, Harianto A, Indarso F, Damanik SM. Ensefalopati hipoksik iskemik perinatal (perinatal hypoxic ischemic encephalopathy). Dalam: *Naskah lengkap Continuing Education Ilmu Kesehatan Anak XXXVI*. Surabaya: IDAI; 2006. Diunduh dari: <http://www.pediatrik.com/pkb/20060220-rle3yn-pkb.pdf>.
5. Naithani M, Simalti AK. Biochemical markers in perinatal asphyxia. *J Nepal Paediatr Soc* 2011;31:151-6.
6. Verdu Perez A, Falero MP, Arroyos A, Estevez F, Fellix V, Lopez Y, dkk. Blood neuronal specific enolase in newborns with perinatal asphyxia. *Rev Neurol* 2001;32:714-7.
7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pencegahan dan penatalaksanaan asfiksia neonatorum. Jakarta: DEPKES RI; 2008.h.1-51.
8. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
9. Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child* 1995;72:39-42.
10. Garcia-Alix A, Quero J. Brain-specific proteins as predictors of outcome in asphyxiated term infants. *Acta Paediatr* 2001;90:1103-5.
11. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M, Stankovic S. The Role of Oxidative Stress in Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140:35-41.
12. Celtik C, Acunas B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev* 2004;26:398-402.
13. Utomo MT, Etika R, Harianto A, Indarso F, Damanik SM. Ensefalopati hipoksik iskemik perinatal (perinatal hypoxic ischemic encephalopathy). Dalam: *Naskah lengkap Continuing Education Ilmu Kesehatan Anak XXXVI*. Surabaya: IDAI; 2006. Diunduh dari: <http://www.pediatrik.com/pkb/20060220-rle3yn-pkb.pdf>.
14. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M, Stankovic S. The Role of Oxidative Stress in Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140:35-41.
15. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr* 2015;169:397-403.

16. Herrera-Marschitz M, Neira-Pena T, Rojas-Mancilla E, Espina-Marchant P, Esmar D, Peres R, dkk. Perinatal asphyxia: CNS development and deficits with delayed onset. *Front Neurosci* 2014;8:1-11.