
Kadar Oksidan yang Tinggi Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Hemolisis pada Neonatus Sepsis

Kamilah Budhi R, * Asril Aminullah, ** Soeharyo Hadisaputro, *** Ag Soemantri, * Suhartono. ****

* Departemen Pediatri FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

** Departemen Pediatri FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusuma, Jakarta

*** Departemen Ilmu Penyakit Dalam sub bagian Penyakit Tropik dan Infeksi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang

**** Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro Semarang

Latar belakang. Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatus. Penyebab hemolisis pada neonatus meliputi: fisiologis, proses imun, stres oksidatif, aktivasi komplemen, kelainan eritrosit, enzim hemolisin. Penyebab hemolisis pada neonatus sepsis belum banyak diteliti.

Tujuan. Membuktikan bahwa kadar oksidan (MDA) yang tinggi sebagai faktor risiko terjadinya hemolisis pada neonatus sepsis.

Metode. Penelitian di RS Dr. Kariadi, Semarang tahun 2009, desain observasional prospektif dengan *nested case – control* pada 94 neonatus sepsis terdiri 47 kelompok kasus (hemolisis positif) dan 47 kontrol (hemolisis negatif). Diagnosis sepsis ditegakkan dengan kriteria SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) 1 atau lebih, gejala klinik, pemeriksaan laboratorium atau penunjang lain. Hemolisis ditegakkan dengan metode indeks retikulosit >3, hari ke-1 dan ke-3. Pemeriksaan faktor risiko kadar MDA, GPx dengan metode spektrofotometri, vitamin C dengan metode *colorimetric assay*, vitamin E dengan metode ELISA, hemolisin dengan kultur darah media agar darah. Uji hipotesis menggunakan *Chi-square*, OR (95% CI), *Mantel-Haenszel* dan regresi logistik.

Hasil. Kejadian hemolisis pada neonatus sepsis 49%. Kadar MDA kelompok kasus (5,3±2,06) lebih tinggi bermakna dibanding kelompok kontrol (3,3±1,27) p=0,0001. Analisis bivariat, kadar MDA tinggi (>2,90 ng/dL) merupakan faktor risiko hemolisis pada neonatus sepsis (OR 11,6; 95% CI 2,5-54,1) Analisis multivariat, kadar MDA tinggi (> 2,90 ng/dL) dengan memperhitungkan interaksi GPx (OR 5,16; 95%CI 1,22-21,86), vitamin E (OR 5,77; 95%CI 1,49-22,26) dan vitamin C (OR 11,26:2,38-53:30) merupakan faktor risiko kejadian hemolisis pada neonatus sepsis. Hemolisin belum dapat dibuktikan

Kesimpulan. Kadar oksidan (MDA) yang tinggi (>2,90 ng/dL), merupakan faktor risiko terjadinya hemolisis pada neonatus sepsis. **Sari Pediatri** 2012;14(3):198-204.

Kata kunci: neonatus sepsis, hemolisis, oksidan

Alamat korespondensi:

Dr. Kamilah Budhi R, SpA(K). Departemen Pediatri FK UNDIP / RSUP Dr.Kariadi. Jl.Dr Sutomo no.16 Semarang. Email: kamilbudhi@yahoo.co.id

Insidens sepsis di negara berkembang, masih cukup tinggi yaitu 10–12 tiap 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 20%–30% sedangkan di negara maju 1–5 tiap 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 13%–25%.¹

Di Indonesia, proporsi kematian bayi (*infant mortality rate/IMR*), 37% karena kematian neonatus dengan penyebab distress respirasi, sepsis, hipotermi, bayi berat lahir rendah (BBLR), penyakit metabolik, dan cacat bawaan. Tujuan pembangunan milenium (*millenium development goals*) menargetkan untuk menurunkan IMR menjadi 2/3 pada tahun 2015.² Sepsis didefinisikan sebagai sindrom respon inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response syndrome /SIRS*) yang disertai manifestasi klinis infeksi.³ Diagnosis sepsis pada penelitian ditegakkan dengan kriteria SIRS (1 atau lebih), manifestasi klinik, laboratorium atau penunjang lain,⁴ ada atau tidak adanya hasil kultur darah.

Oksidan kuat (spesies oksigen reaktif/SOR) sebagian berbentuk radikal bebas, apabila pembentukannya melebihi kapasitas pertahanan antioksidan karena rangsangan. Rangsangan seperti radiasi, zat kimia, infeksi, akan terjadi stres oksidatif atau peroksidasi lipid yang dapat mengganggu integritas sel khususnya komponen fosfolipid penyusun membran sel, *dioxyribo nucleic acid* (DNA) dan protein sel. Peroksidasi lipid mengakibatkan rantai asam lemak terputus menjadi berbagai senyawa toksik antara lain, berbagai macam aldehida seperti (*malondialdehyde*) MDA, 9-hidroksi-nonenal serta bermacam-macam hidrokarbon seperti etana (C₂H₆) dan pentana (C₅H₁₂) yang menyebabkan kerusakan parah membran sel berupa peningkatan permeabilitas membran hingga lisis sel. *Malondialdehyde* digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif. Proses hemolisis merupakan petunjuk peningkatan stres oksidatif, juga petunjuk kadar bilirubin yang meningkat.^{5,6}

Glutathion peroxydase (GPx), suatu antioksidan untuk mengkatalisis reaksi $2 \text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2 \text{H}_2\text{O}$, GSSG direduksi menjadi GSH oleh *niacin adenin dinucleotide phosphate* (NADPH) yang dihasilkan oleh *glucose 6 phosphate dehydrogenase* (G6PD), GSH berperan penting dalam mempertahankan struktur normal eritrosit.⁷ Untuk melawan peroksidasi lipid, vitamin E bekerja sinergis dengan selenium yang terdapat dalam GPx melindungi membran eritrosit terhadap oksidan. Vitamin C mempertahankan banyak kofaktor logam dalam keadaan tereduksi serta melindungi biomembran terhadap kerusakan oksidatif. GPx, vitamin C dan vitamin E merupakan jaringan antioksidan untuk melawan peroksidasi lipid.^{8,9} Produksi oksigen radikal bebas yang tinggi ditunjukkan

oleh peningkatan kadar MDA dan penurunan kadar GSH, vitamin C, vitamin E, dan aktivitas katalase, mendukung stres oksidatif pada neonatus yang mengalami ikterus.⁷

Hemolisis suatu destruksi eritrosit, dengan etiologi luas meliputi proses imun, infeksi, defek membran dan defek enzim eritrosit.¹⁰ Hemolisis fisiologis terjadi pada neonatus sebab pendeknya umur eritrosit (60–80) hari, menyebabkan peningkatan bilirubin indirek (hiperbilirubinemia) yang kadarnya mencapai puncak 5-6 mg/dL pada hari ke 3-4 dan menurun setelah hari ke 7.¹¹ Kadar bilirubin indirek yang >10 mg/dL, perlu diwaspadai suatu kondisi patologis yang disebabkan di antaranya oleh infeksi.¹²

Hemolisis karena infeksi terjadi akibat respon inflamasi yang memproduksi sitokin proinflamasi, mengaktifkan komplemen, komponen komplemen C5-C9 membentuk MAC (*membrane attack complex*), menyebabkan cedera membran sel yang berakibat lisis sel.¹³ Enzim hemolisin dapat menyebabkan lisis eritrosit, diproduksi oleh beberapa bakteri patogen yaitu bakteri gram negatif di antaranya *Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.* dan gram positif di antaranya *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.*¹⁴ Hemolisis yang dipicu obat terjadi karena reaksi hipersensitivitas tipe II atau III. Kerusakan sel terjadi akibat sitolisis oleh komplemen. Contoh obat pada tipe ini di antaranya adalah penisilin dan sefalosporin.¹⁵

Penulisan dan penelitian tentang kejadian hemolisis pada neonatus sepsis jarang dijumpai. Penelitian pendahuluan di Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) RSUP Dr.Kariadi Semarang 2006, menemukan angka kejadian hemolisis pada neonatus sepsis yang diperiksa dengan metode pembacaan preparat apus darah tepi 47,6%. Tujuan penelitian kami adalah untuk membuktikan apakah kadar oksidan yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya hemolisis pada neonatus sepsis ?.

Metode

Desain penelitian *nested case-control*, analitik observasional menelaah hubungan antara faktor risiko, yaitu oksidan (MDA) sebagai variabel bebas dengan efek (kejadian hemolisis) sebagai variabel terikat.^{16,17} Adanya interaksi antara oksidan dengan antioksidan maka antioksidan (GPx, vitamin E,

vitamin C) dan hemolisin diperhitungkan sebagai variabel perancu. Pengamatan secara kohort, dengan pemeriksaan kejadian hemolisis hari ke-1 dan diulang hari ke 3 untuk melihat kondisi hemolisis dengan bertambah lamanya paparan faktor risiko. Pengambilan darah untuk faktor risiko (MDA, GPx, vitamin E, vitamin C, hemolisin) diambil pada hari ke-1, disimpan untuk dianalisis terhadap kelompok kasus dan kelompok kontrol subyek penelitian pada hari ke-3. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2009. Kriteria inklusi yaitu menderita sepsis, bayi cukup bulan (BCB), berat lahir ≥ 2500 gr. Kriteria eksklusi yaitu menderita defisiensi G6PD, menderita gangguan eritrosit herediter, mendapat transfusi darah, dan tes *Coombs* positif. Diagnosis sepsis: kriteria SIRS (1 atau lebih), gejala klinis, laboratorium, penunjang lain, dengan atau tanpa hasil kultur darah. Hemolisis karena obat tidak diteliti sebab kedua kelompok diperlakukan sama yaitu diberi terapi penisilin atau sefalosporin. Hemolisis karena infeksi, melalui mekanisme aktivasi komplemen tidak diteliti, sebab pada neonatus komponen komplemen yang berperan dalam fungsi opsonisasi dan khemotaktik disamping itu reaksi imunologis masih belum berfungsi maksimal.¹³

Sebanyak 110 neonatus sepsis, hari ke-1 didapati 54 neonatus hemolisis positif sehingga angka kejadian hemolisis 49% dan 56 neonatus hemolisis negatif. Hari ke-3 pemeriksaan hemolisis diulang dan terjadi perubahan kejadian hemolisis. Ditetapkan 94 subyek penelitian terdiri 47 neonatus sepsis hemolisis positif sebagai kelompok kasus dan 47 neonatus sepsis hemolisis negatif sebagai kelompok kontrol. Kejadian hemolisis hari ke-1 dengan rerata kadar bilirubin indirek $7,61 \text{ mg/dL} \pm 0,67$ atau $< 10 \text{ mg/dL}$, berarti bahwa hemolisis diakibatkan oleh proses fisiologis atau hemolisis fisiologis.¹² Metode pemeriksaan kadar MDA (mengukur kadar *thio barbituric acid reactive substance* (TBARS) dan GPx dengan spektrofotometri, vitamin C dengan *Colorimetric assay*, vitamin E dengan ELISA dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Universitas Gajah mada Yogyakarta dan hemolisin dengan kultur darah media agar darah dilakukan di Laboratorium RSUP Dr. Kariadi Semarang. Diagnosis hemolisis ditegakkan dengan perhitungan indeks retikulosit, rumus: indeks retikulosit (IR)=

$$\% \text{ retikulosit} \times \frac{\text{Observasi..Ht}}{\text{normal.Ht}} \times \frac{1}{u}$$

(u : faktor maturasi).

Dinyatakan hemolisis, apabila $IR > 3$.¹⁰ dan peningkatan bilirubin (indirek) $> 5 \text{ mg}\%$. Untuk rujukan nilai normal variabel, dilakukan penelitian pendahuluan terhadap bayi sehat bangsa Indonesia dengan hasil rerata nilai hematokrit= 49%, kadar MDA= 2,90 ng/mL, kadar GPx = $75 \mu\text{g/Hb}$, kadar vitamin C= 7 $\mu\text{g/mL}$, kadar vitamin E= 22 $\mu\text{g/mL}$ dipakai untuk penentuan *cut off point* (COP) analisis statistik.

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Data nominal dan ordinal dinyatakan dengan distribusi frekuensi dan data rasio disajikan sebagai rerata dan simpang baku. Uji normalitas dilakukan dengan uji *Kolmogorof-Smirnov*. Uji hipotesis untuk variabel bebas, variabel perancu, dan variabel terikat yang bersifat katagorial dengan uji X^2 . Untuk variabel berskala rasio distribusi normal dengan uji-t-tidak berpasangan, sedangkan yang berdistribusi tidak normal dengan uji *Mann Whitney*. Uji beda proporsi kelompok berpasangan digunakan uji *Mc.Nemar*. Nilai *p* dianggap bermakna apabila $< 0,05$. Besar risiko dinyatakan dengan nilai *Odd Ratio* (OR), dinyatakan sebagai faktor risiko apabila $OR > 1$ dengan *confidence interval* (CI) > 1 . Analisis multivariat untuk mengetahui interaksi antar variabel bebas dan variabel perancu terhadap variabel terikat, dilakukan uji hubungan antar variabel dengan uji *chi-square*, kemudian dikaji dengan regresi logistik multivariat dan uji stratifikasi menggunakan uji *Mantel-Haenszel*.^{18,19}

Hasil

Sembilanpuluh empat subyek penelitian terdiri 47 neonatus sepsis kelompok kasus dan 47 kelompok kontrol. Karakteristik subyek meliputi umur, jenis kelamin, berat dan panjang lahir, masa gestasi, ketuban pecah dini dan cara lahir pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Begitu pula karakteristik pada orang tua (ibu dan ayah) tentang pendidikan, pekerjaan, dan status ekonomi pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Rerata kadar oksidan (MDA) pada kelompok kasus dan kontrol menunjukkan kadar MDA pada kelompok kasus ($5,3 \pm 2,06$) lebih tinggi bermakna dibanding kontrol ($3,3 \pm 1,27$) $p=0,0001$ (Tabel 1).

Analisis bivariat menunjukkan hubungan antara faktor risiko dengan kejadian hemolisis. Hasil uji *chi-square* menunjukkan kadar MDA yang tinggi ($\geq 2,90 \text{ ng/mL}$) merupakan faktor risiko kejadian hemolisis

pada neonatus sepsis dengan OR 11,6 (95% CI=2,5–54,1); p=0,0001 (Tabel 2).

Analisis multivariat untuk mengetahui interaksi antar variabel dengan uji *chi-square* menunjukkan tidak ada hubungan kadar MDA dengan vitamin C, kadar

GPx dengan vitamin C, kadar GPx dengan vitamin E, dan kadar vitamin E dengan vitamin C, dikaji dengan analisis regresi logistik multivariat (Tabel 3). Terdapat hubungan kadar MDA dengan GPx, kadar MDA dengan vitamin E, dikaji dengan uji stratifikasi

Tabel 1. Rerata kadar oksidan (MDA) dan antioksidan (GPx, vitamin C, vitamin E)

Oksidan dan antioksidan	Kelompok		p*
	Kasus Rerata±SB	Kontrol Rerata±SB	
MDA (ng/mL)	5,3±2,06	3,3±1,27	0,0001
GPx (µ/gHb)	69,2±30,82	86,3±29,24	0,0001
Vitamin C (µg/mL)	5,3±1,85	7,3±3,97	0,004
Vitamin E (µg/mL)	17,5±0,86	18,5±1,04	0,0001

Uji *Mann-Whitney*

Tabel 2. Kategori oksidan pada kelompok kasus dan kelompok kontrol

Oksidan (ng/mL)	Kelompok		OR (95% CI)	p*
	Kasus	Kontrol		
MDA ≥ 2,90	45 (47,9%)	31 (33,0%)	11,6 (2,554,1)	0,0001
MDA < 2,9	2 (2,1%)	16 (17,0%)		

Uji χ^2

Tabel 3. Hasil uji regresi logistik multivariat

Variabel	B	SE	Wald	OR (95% CI)	p
Kadar MDA (≥ 2,90 ng/mL)	2,421	0,793	9,311	11,26 (2,38-53,30)	0,002
Kadar vit. C (< 7 µg/mL)	0,830	0,457	3,292	2,30 (0,94-5,62)	0,070

Tabel 4. Hasil uji stratifikasi kadar MDA tinggi sebagai faktor risiko kejadian hemolisis pada neonatus sepsis (stratifikasi oleh kadar GPx dan kadar vitamin E)

Kadar MDA (ng/ml)	Kasus	Kontrol	OR (95%CI)	p
Kadar GPx < 75 µ/grHb. (n=46)				
• Kadar MDA ≥ 2,90	31 (93,9%)	12 (92,3%)	1,29 (0,11-15,60)	1,000
• Kadar MDA < 2,90	2 (6,1%)	1 (7,7%)		
Kadar GPx ≥ 75 µ/grHb (n=48)				
• Kadar MDA ≥ 2,90	13 (92,9%)	19 (55,9%)	10,26 (1,20-87,55)	0,033
• Kadar MDA < 2,90	1 (7,1%)	15 (44,1%)		
OR-adj=5,16; 95% CI=1,22-21,86; nilai-p=0,049 (<i>Mantel-Haenszel</i>)				
Kadar Vit.E < 17,8 µg/mL (n=46)				
• Kadar MDA ≥ 2,90	29 (96,7%)	13 (81,3%)	6,69 (0,64-70,58)	0,223
• Kadar MDA < 2,90	1 (3,3%)	3 (18,8%)		
Kadar Vit.E ≥ 17,8 µg/mL (n=48)				
• Kadar MDA ≥ 2,90	15 (88,2%)	18 (58,1%)	5,42 (1,05-27,89)	0,067
• Kadar MDA < 2,90	2 (11,8%)	13 (41,9%)		
OR-adj=5,77; 95% CI=1,49-22,26; nilai-p=0,014 (<i>Mantel-Haenszel</i>)				

menggunakan uji *Mantel-Haenszel* (Tabel 4). Untuk COP vitamin E, sehubungan hasil semua subyek penelitian kadarnya dibawah harga normal, maka untuk analisis statistik digunakan nilai median 17,8 µg/mL

Pada Tabel 3, uji regresi logistik multivariat terhadap variabel yang tidak ada hubungan tampak, bahwa kadar MDA $\geq 2,90$ ng/dL dengan memperhitungkan interaksi terhadap vitamin C, merupakan faktor risiko kejadian hemolisis pada neonatus sepsis dengan OR 11,3 (95% CI 2,38-53,30; $p=0,002$)

Pada Tabel 4, uji stratifikasi terhadap variabel yang ada hubungan, dengan uji *Mantel-Hanszel*, tampak bahwa kadar MDA $\geq 2,90$ ng/dL dengan memperhitungkan interaksi terhadap GPx (OR 5,16 ; 95% CI 1,22-21,86; $p=0,049$) dan kadar vitamin E (OR 5,77; 95% CI 1,49-22,26; $p=0,014$) merupakan faktor risiko kejadian hemolisis pada neonatus sepsis.

Pada penelitian kami, enzim hemolisin yang diproduksi *Escherichia coli* terdapat pada 7 kelompok kasus dan 4 kelompok kontrol, atau *pseudomonas aeruginosa* pada 2 kelompok kontrol, namun demikian semua hasil kultur darah tidak memperlihatkan cincin jernih disekitar koloni kuman atau hemolisin.

Pembahasan

Pada periode perinatal, beberapa mekanisme menyebabkan stres oksidatif, yaitu iskemik reperfusi, kaskade asam arakidonat, besi bebas, kaskade nitrik oksid, aktivasi fagosit, hipoksia, hiperoksia.²⁰ *Malondialdehyde* (MDA) digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif, juga bersifat oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan parah membran sel berupa peningkatan permeabilitas membran hingga lisis sel. Proses hemolisis merupakan petunjuk peningkatan stres oksidatif, juga petunjuk kadar bilirubin yang meningkat.^{5,6}

Kelompok kasus mempunyai rerata kadar MDA ($5,3 \pm 2,06$), lebih tinggi bermakna dibanding kelompok kontrol ($3,3 \pm 1,27$) $p=0,0001$, ini sejalan dengan peningkatan kadar bilirubin indirek sebagai petunjuk hemolisis bahwa kadar bilirubin indirek pada kelompok kasus ($12,59 \pm 1,52$) lebih tinggi bermakna dibanding kelompok kontrol ($7,19 \pm 2,29$), $p=0,0001$. Yigit dkk²¹ meneliti terhadap 58 bayi cukup bulan (BCB) dengan hiperbilirubinemia, menemukan kadar MDA lebih tinggi bermakna dibanding bayi

tidak hiperbilirubinemia. Hal tersebut sesuai dengan Batra dkk,²² yang melaporkan peningkatan SOR dan peningkatan kadar MDA serum pada neonatus sepsis. Kapoor²³ melaporkan peningkatan kadar MDA serum pada neonatus sepsis dan menyatakan bahwa kadar MDA neonatus sepsis lebih tinggi secara bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis.

Peningkatan aktivitas antioksidan merupakan respon kompensasi terhadap stress oksidatif. GPx, vitamin E, dan vitamin C dibantu oleh NADPH yang diproduksi G6PD, saling berinteraksi merupakan jaringan antioksidan untuk melawan stres oksidatif melalui peroksidasi lipid sehingga menjaga keutuhan membran eritrosit dan mencegah hemolisis.⁸ Kadar ke-3 antioksidan (GPx, vitamin E, vitamin C) pada kelompok kasus lebih rendah bermakna dibanding pada kelompok kontrol, hal tersebut merupakan kegagalan dalam mekanisme pertahanan antioksidan untuk melawan stres oksidatif sehingga terjadi hemolisis. Razzak dkk²⁴ mengatakan pada BCB yang berkembang hiperbilirubinemia, kadar vitamin C dan vitamin E lebih rendah bermakna dibanding BCB yang tidak hiperbilirubinemia.

Produksi oksigen radikal bebas yang tinggi ditunjukkan oleh peningkatan kadar MDA dan penurunan kadar GSH, vitamin C, vitamin E dan aktivitas katalase, mendukung stres oksidatif pada neonatus yang mengalami ikterus.⁷ Kadar oksidan (MDA) yang tinggi merupakan faktor risiko hemolisis pada neonatus sepsis (OR 11,6; 95%CI=2,5-54,1), $p=0,0001$. Hal tersebut didukung bahwa kadar MDA kelompok kasus lebih tinggi bermakna dibanding kelompok kontrol.

Hasil analisis regresi logistik multivariat dan uji stratifikasi pada ke-4 variabel (MDA, GPx, vitamin E, vitamin C), membuktikan bahwa kadar MDA yang tinggi ($\geq 2,90$ ng/mL) dengan memperhitungkan interaksi GPx, vitamin E dan vitamin C, merupakan faktor risiko kejadian hemolisis dengan OR-*adj* berturut-turut (5,16; 95% CI=1,22-21,86; $p=0,049$, 5,77; 95% CI=1,49-22,26; $p=0,014$, 11,26; 95% CI=2,38-33,30; $p=0,002$). Nielsen dkk⁵ melaporkan peningkatan *thio barbituric acid* (TBA) dan penurunan antioksidan pada syok septik. Adanya penurunan α -tokoferol plasma yang disertai peningkatan kadar *thio barbituric acid reactive substance* (TBARS) pada pasien kritis dibandingkan dengan kontrol yang mengindikasikan peningkatan peroksidasi lipid.²⁵ Kami tidak menemukan enzim hemolisin sehingga

belum dapat dibuktikan enzim hemolisin sebagai faktor risiko kejadian hemolisis pada neonatus sepsis. Hal tersebut sangat mungkin karena tidak seluruh tipe *E. Coli* dapat menghasilkan hemolisin, hanya serotipe tertentu yang bersifat invasif memiliki kemampuan untuk memproduksi hemolisin.¹⁴

Keterbatasan pada penelitian kami tidak meneliti aktivasi komplemen, suatu mekanisme respons terhadap invasi mikroba yang menyebabkan hemolisis dengan alasan bahwa pada neonatus, komponen komplemen yang berperan dalam fungsi opsonisasi dan khemotaktik, disamping reaksi imunologis belum berfungsi secara maksimal.¹³

Kesimpulan

Kadar oksidan yang tinggi (kadar MDA \geq 2,90 ng/dL) merupakan faktor risiko terjadinya hemolisis pada neonatus sepsis.

Daftar pustaka

- Gomella TL. Sepsis. Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D, penyunting. Neonatology management, procedures, on-call problems, diseases, and Drugs. Edisi ke- 6. Philadelphia: Mc Graw Hill Companies; 2009.h. 665-71.
- Alamsyah E. Analisis epidemiologi upaya kesehatan maternal neonatal di Indonesia dalam pencapaian target millenium development goals (MDGs) 2015. Perinasia 2010; 1: 1-4.
- Haque KN. Definition of blood stream infection in the newborn. Pediatr Crit Care Med 2005;6;S45-9.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook DI 2001. SCCM/ ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definition conference. Crit Care Med 2003;31:1250-56.
- Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielseb JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker oxidative stress: reference interval and effects of life style factors. Clin Chem 1997;43:1209-14.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Gustarini D, Milzano A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chemistry 2006;52:601-23.
- Mohan SK, Priya V. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in neonatal jaundice patients. J Clin and Diag Res 2008; 3:827-32.
- Bender DA. Micronutrients: vitamins & minerals. Dalam: Harpers, penyunting Illustrated Biochemistry. Edisi ke- 28. Mc Graw Hill. Lange;2009. h.467-81.
- Packer L. The antioxidant network. Cyberpac, Inc. 1999.
- Segel GB. Hemolytic anemia. Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, penyunting. Nelson text book of pediatrics. Edisi ke-19. Philadelphia: Saunders; 2011.h.1659-82.
- Ambalavanan N, Carlo WA. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Dalam: Kliegman RM, Stanon BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke- 19. Philadelphia: Saunders; 2011.h.603-12.
- Gomella TL. Hyperbilirubinemia indirect (unconjugated hyperbilirubinemia). Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, penyunting. Neonatology. Edisi ke- 6. New York: Mc Graw Hill; 2009.h.293-301.
- Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. Dalam: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, penyunting. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Edisi ke-7. Philadelphia: Saunders; 2011.h.81-172.
- Bauman R. Innate immunity. Dalam: Bauman R, penyunting. Microbiology. With diseases by taxonomy. Edisi ke- 2. New York: Pearson Ed. Publ; 2007. h.437-57.
- Benjamini E, Coico R, Sunshine G. Hypersensitivity reaction: T-cell mediated, type IV-delayed-type hypersensitivity. Dalam: Benjamini E, Coico R, Sunshine G, penyunting. Immunology, a short course. Edisi ke- 4. New York: AJ Wiley & Sonss; 2000.h.317-25.
- Gordis L. Case control and cross-sectional studies. Baltimore: Saunders; 2009.h.140-56.
- Tambunan T, Soetomenggolo TS, Passat J, Agusman IS. Studi kohort. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-3. Jakarta: Sagung Seto; 2010.h.147-63.
- Downson B, Robert G. Research questions about two separate or independents groups. Trapp basic & clinical biostatistics. Edisi ke-4. Boston: Mc.Graw Hill; 2004.h.134-58.
- Altman DG. Practical statistics for medical research. Edisi ke-1 London: Chapman Hall; 1991.
- Perrone S, Salvi G, Bellieni C, Buonocore B. Oxidative stress in pretrem newborn. Ped Gastroenterol and Nutr 2007;4S:S178-S82.

21. Yigit S, Yurdakok M, Kilino K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G. Serum malondialdehyde concentration in babies with hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999;80:F235-7.
22. Batra S, Kumar R, Kapoor AK, Ray G. Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health* 2000; 20:27-33.
23. Kapoor K, Basu S, Das BK, Bhatia BD. Lipid peroxidation and antioxidants in neonatal septicemia. *J Trop Ped* 2006;52:372-5.
24. Razzak KK, Nusier MK, Obediat AD, Salim AM. Antioxidant vitamins and hyperbilirubinemia in neonates. *GMS Ger Med Sci* 2007;5:3.
25. Donald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J. Anaesth* 2003 90:221-32.