

---

# Jumlah Trombosit dan *Mean Platelet Volume* Sebagai Faktor Prognosis pada Sepsis Neonatorum

Rocky Wilar, Yulia Antolis, Suryadi N.N. Tatura, Stefanus Gunawan

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi / RSU Prof.Dr.R.D.Kandou, Manado, Indonesia

**Latar belakang.** Sepsis neonatorum merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada neonatus di negara berkembang. Penelitian terdahulu menunjukkan penurunan jumlah trombosit dan peningkatan *mean platelet volume* (MPV) berhubungan dengan infeksi invasif atau infeksi yang tidak responsif dengan pemberian antibiotik.

**Tujuan.** Untuk mengetahui apakah jumlah trombosit dan MPV berhubungan dengan mortalitas pada sepsis dan meneliti faktor klinis lain yang berhubungan dengan mortalitas pada sepsis neonatorum.

**Metode.** Penelitian analisis retrospektif dari catatan medis sejak bulan Januari – Agustus 2009 di bangsal neonatus RSU Prof.Dr.R.D.Kandou, Manado. Subjek penelitian mencakup neonatus dengan sepsis yang dibuktikan melalui hasil biakan darah dan bayi dengan kelainan kongenital mayor dieksklusi. Variabel yang diteliti antara lain jumlah trombosit, MPV, berat badan lahir, usia gestasi, dan usia saat masuk rumah sakit. Analisis statistik dengan menggunakan metode analisis univariat dan analisis logistik regresi.

**Hasil.** Terdapat 36 neonatus dengan sepsis neonatorum, di antara mereka 22 neonatus (61%) sembuh dan 14 (39%) meninggal. Hubungan jumlah trombosit dan *mean platelet volume* tidak bermakna secara statistik dengan mortalitas (berturut-turut,  $p=0,589$  and  $p=0,59$ ), demikian pula halnya dengan berat lahir, usia gestasi, dan usia saat masuk rumah sakit.

**Kesimpulan.** Tidak ada hubungan antara penurunan jumlah trombosit dan peningkatan MPV dengan mortalitas pada sepsis neonatorum. (*Sari Pediatri* 2010;12(1):53-7).

**Kata kunci:** sepsis neonatorum, jumlah trombosit, MPV, mortalitas

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinik penyakit sistemik, disertai bakteremia yang terjadi pada bayi dalam satu bulan pertama kehidupan. Angka kejadian sepsis neonatal

adalah 1-10 per 1000 kelahiran hidup, dan mencapai 13-27 per 1000 kelahiran hidup pada bayi dengan berat <1500 gram. Angka kematian 13%-50%, terutama pada bayi prematur (5-10 kali kejadian pada neonatus cukup bulan) dan neonatus dengan sepsis dini. Infeksi nosokomial pada bayi berat lahir sangat tinggi, merupakan penyebab utama tingginya kematian pada umur setelah lima hari kehidupan.<sup>1</sup> WHO memperkirakan setiap tahunnya terjadi lima juta kematian neonatus

---

## Alamat korespondensi:

Dr. Rocky Wilar, Sp.A. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNSRAT/RSU Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. Telepon: (0431) 821652; Fax.: (0431) 859091. Rumah: Jalan Unsrat I No. 2 Manado. E-mail: [rocky\\_wilar@yahoo.com](mailto:rocky_wilar@yahoo.com)

dan 98% terjadi di negara berkembang. Penyebab kematian utama pada neonatus tersebut adalah infeksi, prematuritas, dan asfiksia. Pada bayi prematur sepsis dihubungkan dengan belum matangnya sistem kekebalan, kelainan dasar yang berat, dan sering dilakukannya prosedur invasif seperti pemasangan kateter vena, arteri umbilikus maupun vena sentral. Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dalam periode Januari-September 2005, angka kejadian sepsis neonatorum 13,68% dari seluruh kelahiran hidup dengan tingkat kematian 14,8%.<sup>2</sup>

Trombositopenia merupakan gangguan yang paling sering dijumpai pada neonatus dengan gangguan trombosit. Salah satu penyebab trombositopenia adalah sepsis neonatorum. Prognosis sepsis bakterialis pada neonatus bervariasi namun dengan adanya trombositopenia angka kematian sepsis neonatorum akan meningkat. Jumlah trombosit rendah merupakan faktor prediktor kuat mortalitas pada pasien sakit kritis.<sup>3</sup>

*Mean platelet volume (MPV)* meningkat secara signifikan pada neonatus dengan sepsis pada hari kedua/ketiga kehidupan. Pada populasi sehat, nilai MPV berbanding terbalik dengan jumlah trombosit, akan tetapi arti klinis, aktivitas biologis, dan hubungan MPV dengan perubahan pada trombosit dalam sepsis masih belum jelas.<sup>4</sup> Van der Lelie dkk<sup>5</sup> melaporkan peningkatan *mean platelet volume (MPV)* menunjukkan terjadinya infeksi invasif atau infeksi yang tidak responsif dengan pemberian antibiotik, sehingga menimbulkan mortalitas yang tinggi pada sepsis.

Mortalitas sepsis neonatorum juga berhubungan dengan faktor-faktor klinis, antara lain berat badan lahir, pemasangan vena sentralis, usia gestasi, usia saat masuk rumah sakit, penggunaan ventilator, dan penggunaan nutrisi parenteral total.<sup>6-8</sup>

Tujuan penelitian untuk mengetahui apakah jumlah trombosit dan MPV berhubungan dengan mortalitas pada sepsis dan meneliti faktor klinis lain yang berhubungan dengan mortalitas pada sepsis neonatorum.

## Metode

Penelitian retrospektif, mengambil data dari rekam medis bayi yang dirawat di bangsal neonatus RSU Prof.dr.R.D.Kandou Manado antara Januari 2009

sampai dengan Agustus 2009. Kriteria inklusi adalah semua bayi dengan diagnosis sepsis dengan data rekam medis lengkap serta dilakukan pemeriksaan darah (termasuk jumlah trombosit dan MPV) dalam kurang dari 48 jam setelah dirawat. Kriteria diagnosis sepsis neonatorum didasarkan pada tanda klinis, hipotermia atau hipertermia, gangguan pernapasan (takipneu, merintih, apneu), sianosis, takikardia, malas minum, residu lambung, atau perut distensi disertai pemeriksaan laboratorium *work up* sepsis neonatorum dan ditemukan hasil kultur darah positif. Kriteria eksklusi apabila didapatkan komorbiditas seperti anomali kongenital berat. Data yang dicatat mencakup usia, jenis kelamin, diagnosis, berat badan lahir, jumlah trombosit, ukuran MPV dan luaran (*survival*). Data yang didapatkan dianalisis secara univariat dan regresi logistik menggunakan program SPSS 17 untuk mengetahui apakah ada hubungan antara jumlah trombosit dan ukuran MPV, serta faktor-faktor lain seperti berat badan lahir, usia gestasi, dan usia saat MRS terhadap mortalitas pasien dengan sepsis neonatorum.

## Hasil

Selama periode Januari 2009 sampai Agustus 2009 didapatkan 56 kasus sepsis neonatorum, 20 pasien dieksklusi karena hasil kultur darah steril. Dari 36 pasien, 12 pasien adalah neonatus dengan berat badan lahir normal (BBLR) dan 24 dengan berat badan lahir normal (Tabel 1).

Dari Tabel 2 tampak bahwa peningkatan MPV dan penurunan jumlah trombosit dihubungkan dengan luaran, tidak ada hubungan. Hubungan

Tabel 1. Karakteristik subjek (n=36)

Variabel	n (%)
Jenis Kelamin	
• ♀	17 (47)
• ♂	19 (53)
Usia gestasi	
• aterm	25 (70)
• prematur	11 (30)
Berat lahir (gram)	2652 ± 1037
Usia MRS (hari)	2.25 ± 1.56
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	183 ± 74
MPV	7.8 ± 0.77

Tabel 2. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya sepsis neonatorum dihubungkan dengan luaran

Variabel	Koefisien regresi	p
Konstanta	3.511	0.574
Usia saat dirawat	0.016	0.815
Berat badan lahir	0.000	0.562
Usia gestasi	2.168	0.160
Trombosit	0.000	0.589
MPV	-0.359	0.590

jumlah trombosit dan MPV tidak bermakna secara statistik dengan mortalitas (berturut-turut,  $p=0,589$  and  $p=0,59$ ), demikian pula halnya dengan berat lahir, usia gestasi dan usia saat MRS.

## Diskusi

Sepsis neonatorum merupakan masalah di bidang perinatologi. Seperti dikutip oleh Aminullah,<sup>1</sup> *World Health Organization* menyatakan *case fatality rate* sepsis neonatorum masih tinggi. Diagnosis tidak mudah karena gejala dan tandanya tidak spesifik.<sup>1</sup> Banyak penelitian mengungkapkan faktor prediktor atau faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada sepsis neonatorum, antara lain berat badan lahir, usia gestasi, trombositopenia, kultur darah positif untuk *Klebsiella spp*, pemanjangan *capillary refilling time*, sklerema, tanda dehidrasi, pemasangan vena sentralis, usia gestasi, usia saat MRS, penggunaan ventilator, penggunaan nutrisi parenteral total. Berat badan lahir rendah (pertumbuhan janin terhambat dan prematuritas) merupakan faktor prediktor utama mortalitas pada sepsis neonatorum. Usia gestasi berhubungan dengan mortalitas pada sepsis, disebabkan karena defisiensi imun pada prematuritas atau karena lamanya waktu perawatan rumah sakit bayi prematur sehingga meningkatkan risiko infeksi nosokomial.<sup>7,8,9</sup>

Trombositopenia merupakan gangguan yang paling sering dijumpai pada neonatus dengan gangguan trombosit. Penyebab yang paling sering adalah ibu dengan pre-eklampsia dan diabetes mellitus, pertumbuhan janin terhambat, dan sepsis neonatorum.<sup>10</sup> Trombosit pada awalnya berada di dalam sirkulasi janin pada minggu kelima sampai keenam setelah konsepsi. Pada akhir trimester pertama kehamilan jumlah trombosit janin lebih dari  $150 \times 10^9$  l<sup>-1</sup> dan selama trimester kedua naik menjadi antara 175

dan  $250 \times 10^9$  l<sup>-1</sup>. Dengan demikian, jumlah trombosit  $<150 \times 10^9$  l<sup>-1</sup> disebut sebagai trombositopenia dalam setiap neonatus tanpa memperhatikan usia kehamilan. Meskipun demikian, kira-kira seperempat dari semua pasien yang dirawat di *neonatal intensive care unit* (NICU) dan separuh dari semua neonatus prematur sakit menderita trombositopenia. Berdasarkan waktu terjadinya, trombositopenia dapat dibagi tiga, yaitu trombositopenia fetal, trombositopenia neonatus awitan dini dan trombositopenia neonatus awitan lambat. Trombositopenia fetal biasanya disebabkan oleh proses aloimun, autoimun, infeksi kongenital dan aneuploidi. Trombositopenia neonatus awitan dini terjadi pada 75% trombositopenia neonatus, pada umumnya telah ada saat lahir atau timbul dalam 72 jam pertama setelah lahir pada neonatus prematur atau yang lahir dari kehamilan yang mengalami komplikasi seperti insufisiensi plasenta dan atau hipoksia janin pada preeklampsia atau pertumbuhan janin terhambat. Trombositopenia neonatus awitan dini biasanya menunjukkan pola yang bisa diramalkan dan jumlah trombosit tidak menurun drastis atau sampai menimbulkan risiko perdarahan. Trombositopenia neonatus awitan lambat terjadi setelah 72 jam kehidupan hampir selalu disebabkan oleh sepsis awitan lambat atau enterokolitis nekrotikans (NEC). Trombositopenia telah ada seiring dengan ditemukan tanda-tanda awal sepsis atau NEC kemudian trombosit turun drastis dan mencapai titik terendah dalam waktu 24-48 jam. Penurunan trombosit dapat mencapai  $50 \times 10^9$  l<sup>-1</sup>, dan sering dibutuhkan transfusi trombosit.<sup>11</sup>

Trombositopenia dapat terjadi pada sepsis neonatorum dengan gambaran klinis bayi tampak sakit, pucat, kuning, purpura, dan hepatosplenomegali. Gambaran darah memperlihatkan anemia hemolitik dengan peningkatan normoblast, retikulositosis dan trombositopenia. Biopsi sumsum tulang memperlihatkan jumlah megakariosit normal atau bisa berkurang. Mekanisme trombositopenia pada sepsis neonatorum disebabkan akibat hipoplasia megakariosit, penurunan produksi trombosit, peningkatan penghancuran trombosit akibat splenomegali dan retikuloendotelial dan koagulasi intravaskular diseminata. Hubungan antara beratnya sepsis dan trombositopenia telah lama diteliti, akan tetapi peranan spesifik trombosit dalam sindrom itu belum sepenuhnya dimengerti. Trombositopenia dikaitkan dengan pasien sakit parah, dan memiliki nilai prognostik independen dan saling melengkapi dalam

skor APACHE II.<sup>12,13</sup> Penelitian jumlah trombosit dalam sepsis neonatorum sebelumnya lebih banyak membahas tentang hubungannya dengan organism spesifik penyebab sepsis.<sup>14,15,16</sup>

Pengukuran *mean platelet volume* (MPV) telah dilakukan sejak tahun 1970 an dan sekarang telah menjadi pemeriksaan rutin, namun masih jarang dipelajari dalam hubungannya dengan sepsis. Pada populasi sehat, MPV berada dalam hubungan terbalik dengan jumlah trombosit, akan tetapi, efek biologis, arti klinis, dan hubungannya dengan perubahan jumlah trombosit dengan sepsis masih belum jelas. Ukuran MPV merupakan indikasi ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer. Trombosit muda lebih besar, maka peningkatan MPV mengindikasikan terjadinya peningkatan produksi trombosit, mungkin sebagai kompensasi terhadap percepatan destruksi platelet. Dari sudut pandang prognostik, analisis logistik regresi nilai MPV pada saat diagnosis sepsis kurang dari 9.7 fL (nilai normal 7.5 - 11.5) berhubungan dengan tiga kali lipat peningkatan mortalitas. Sampai saat ini, hanya trombositopenia saat masuk rumah sakit pada pasien sakit kritis telah dikenali sebagai petanda prognostik buruk dan berhubungan dengan risiko relatif mortalitas sebesar 1,66 pada pasien sepsis.<sup>4</sup>

Menurut Thompson,<sup>17</sup> perubahan trombosit pada sepsis terjadi karena pelepasan faktor pertumbuhan pada sumsum tulang yang memacu produksi trombosit dalam ukuran besar sebagai mekanisme kompensasi. Dastugue dkk<sup>18</sup> dan Van der Lelie dkk<sup>5</sup> menyatakan bahwa terdapat peningkatan MPV pada pasien dengan sepsis dan syok septik. Peningkatan MPV menunjukkan terjadinya infeksi invasif atau infeksi yang tidak responsif dengan pemberian antibiotik, sehingga menimbulkan mortalitas yang tinggi pada sepsis. Bessman dkk<sup>19,20</sup> menyatakan bahwa MPV dapat digunakan sebagai prediktor pemulihan trombositopenia yang disebabkan supresi sumsum tulang pada sepsis, dapat mendeteksi gangguan trombosit lebih awal walaupun jumlah trombosit masih normal, serta dapat membedakan penyebab trombositopenia. Kadar MPV tinggi berhubungan dengan penyakit mieloproliferatif atau talasemia, seangkan MPV rendah menandakan hipoplasia sumsum tulang atau terpapar obat sitotoksik. Connor dkk<sup>21</sup> menemukan bahwa MPV dapat digunakan sebagai pemeriksaan tambahan untuk mendiagnosis sepsis neonatorum dengan bakteri Stafilokokus koagulase negatif. Patrick dkk<sup>22</sup> menyatakan bahwa neonatus

dengan sepsis awitan dini cenderung memiliki jumlah trombosit normal dan perubahan pada trombosit dan MPV terlihat pada sepsis awitan lambat.

Penelitian kami merupakan penelitian nilai trombositopenia dan MPV dihubungkan dengan luaran pada sepsis tanpa memandang kuman penyebab dan awitan sepsis. Peningkatan MPV dan penurunan jumlah trombosit dihubungkan dengan luaran tidak signifikan, demikian pula halnya dengan faktor-faktor klinis lain seperti berat lahir dan usia saat MRS. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya, mungkin disebabkan karena jumlah subjek terlalu kecil. Kekurangan lain studi ini adalah tidak memandang awitan sepsis dan pemeriksaan nilai trombosit dan MPV hanya dilakukan sekali pada saat masuk rumah sakit. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut lagi dengan besar sampel yang mencukupi. Disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara penurunan jumlah trombosit dan peningkatan MPV dengan mortalitas pada sepsis neonatorum.

## Daftar Pustaka

1. Aminullah A. Masalah terkini sepsis neonatorum. Dalam: Hegar B, Partini PP, Bermansyah EB, penyunting. Update in neonatal infection. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM; 2005.h.1-15.
2. Yulidar H, Sri Martuti, Sunyataningkamto. Pola kuman, sensitifitas antibiotik dan risiko kematian oleh kuman staphylococcus coagulase negatif pada sepsis neonatorum di RS DR Moewardi Surakarta. Sari Pediatri 2006;8:122-6.
3. Levi M, Lowenberg EC, Thrombocytopenia in critically Ill patients. Semin Thromb Hemost 2008;34:417-24.
4. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? Minerva Anesthesiol 2006;72:749-56.
5. Van der Lelie J, Von dem Borne AEG. Increased mean platelet volume in septicaemia. J Clin Pathol 1983;36:693-6.
6. Duha Sabeeh Jumah, Mea'ad Kadhum Hassan. Predictors of mortality outcome in neonatal sepsis. MJBU 2007;25:11-8.
7. Asindi A, Bilal N, AL-shehri M. Neonatal sepsis. Saudi Med J 1999;20:942-6.
8. Rodriguez M, Canadiani C, Garcia J. Morbidity and mortality from neonatal sepsis in a tertiary care level

- hospital. *Salud publica de Mexico* 2003;45:90-5.
9. Tapia-Rombo CA, Cortés-Sauza J, Saucedo-Zavala VJ. Predisposing risk factors that participate in neonatal sepsis mortality rate. *Gac Med Mex* 2006;142:283-9.
  10. Etika R. Gangguan hemostasis pada bayi baru lahir. Dalam: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, dkk, penyunting. *Buku Ajar Neonatologi*. Edisi Pertama. IDAI; 2008.h.195-6.
  11. Murray NA. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Pediatr Suppl* 2002;438:74-81.
  12. Stephan F, Hollande J, Richard O. Thrombocytopenia in Surgical ICU. *Chest* 1999;115:1363-70.
  13. Vanderschueren S, de Weerd A, Malbrain M. Thrombocytopenia and prognosis intensive care. *Crit Care Med* 2000;28:1871-6.
  14. Guida JG, Kunig AM, Leef KH. Platelet Count and Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: Is There an Organism-Specific Response? *Pediatrics* 2003;111:1411-5.
  15. Manzoni P, Mostert M, Galletto P. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int* 2009;51:206-10.
  16. Bhat MA, Bhat JI, Kawoosa MS. Organism-specific platelet response and factors affecting survival in thrombocytopenic very low birth weight babies with sepsis. *J Perinatol* 2009;29:702-8.
  17. Thompson CB, Love D, Quinn PG. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62:487-94.
  18. Dastugue N, Picheloup F, Sie P. Increase in mean platelet volume in shock related thrombocytopenia. *Nouv Presse Med* 1982;11:2899-901.
  19. Bessman JD, Gardner FH. Platelet size in thrombocytopenia due to sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156:177-80.
  20. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985;11:127-35.
  21. O'Connor TA, Ringer KM, Gaddis ML. Mean platelet volume during coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *Am J Clin Pathol* 1993;99:69-71.
  22. Patrick CH, Lazarchick J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. *Am J Clin Pathol* 1990;93:391-4.