

Diagnosis Sepsis Neonatal

Zulfikri

Sepsis adalah respon sistemik terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, protozoa atau *rickettsia*. Insiden sepsis pada neonatus rendah yaitu 1-8 perseribu kelahiran hidup, namun angka kematian lebih dari 20-50 % kasus. Tidak ada satupun pemeriksaan tunggal laboratorium yang dapat dipakai untuk diagnosis sepsis neonatal. Skor hematologi Rodwell dan atau pemeriksaan imunologi sIL2R dapat dipakai sebagai alat diagnostik sepsis neonatal.

Kata kunci: sepsis neonatal – neutrofil – sIL2R

Sepsis adalah respon sistemik terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, protozoa atau *rickettsia*.¹ Dilaporkan insiden sepsis neonatal rendah yaitu 1-8 per seribu kelahiran hidup,² namun angka kematian lebih dari 20-50% kasus.³ Sepsis pada neonatus kurang bulan 6 kali lebih sering daripada cukup bulan, disebabkan karena belum maturnya sistem imun, lama rawat di rumah sakit, dan mudah terjadi infeksi nosokomial.⁵ Penurunan IgG pada bayi prematur,^{3,6} IgA, IgM serta IgE pada semua bayi serta kemotaksis neutrofil yang kurang, dan tidak efektifnya *oxidative burst* pada granulosit merupakan faktor penyebab lain.² Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya faktor risiko, gejala klinis, pemeriksaan laboratorium, dan biakan (darah, cairan serebrospinal, urin, aspirasi trakeal, cairan amnion, aspirasi gastrik, sekret liang telinga luar, kulit) sebagai baku emas.⁷

Pemeriksaan laboratorium

Antenatal

Pemeriksaan cairan amnion dengan pewarnaan Gram

Alamat korespondensi:

Dr. Zulfikri.

Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK USU/RS HAM Jalan Bunga Lau No. 17
Telepon : (061) 8361721, Fax : (061) 8361721 Medan

yang menunjukkan hasil positif memprediksi 75% kejadian sepsis neonatal.⁷ Pemeriksaan jumlah leukosit darah tepi ibu dengan nilai >25.000/ul⁸ termasuk satu diantara kriteria minor penilaian sepsis neonatal, seperti yang dikemukakan oleh Goetzel dkk.⁹

Neonatal

Hematologi

Jumlah leukosit neonatus, indeks neutrofil, laju endapan darah, secara tunggal ataupun gabungan dengan uji lain dipakai sebagai alat diagnostik sepsis neonatal.^{10,11} Peneliti lain menyatakan jumlah leukosit yang kurang dari 5000/ul atau lebih dari 25.000/ul dapat memprediksi sepsis neonatal tetapi nilai duga positif abnormalitas jumlah leukosit ini rendah.⁸ Jumlah total neutrofil lebih sensitif daripada jumlah total leukosit dalam mendiagnosis sepsis neonatal.⁶ Derajat neutropenial untuk prediksi sepsis neonatal sesuai dengan umur,² yaitu jumlah total neutrofil kurang dari 1800/ul saat lahir, 8100/ul saat umur 12 jam, 7000/ul saat 24 jam dan kurang dari 1800/ul sesudah 72 jam.² Adanya neutropenial merupakan indikator sepsis neonatal yang lebih baik dibanding neutrofilia.^{2,12} Jumlah total neutrofil imatur yang lebih dari 1100/ul, 1400/ul dan 800/ul berturut-turut saat lahir, umur 12 jam dan di atas 60 jam dianggap abnormal.² Dari indeks neutrofil, rasio neutrofil

imatur/neutrofil total (I/T) merupakan satu-satunya indikator yang paling sensitif dan spesifik untuk sepsis neonatal, dengan nilai sensitifitas lebih dari 96% dan spesifisitas lebih dari 71%.^{2,8,11}

Monroe dan kawan-kawan memberikan kriteria sepsis neonatal yaitu bila ditemukan 2 atau lebih hal-hal berikut, rasio neutrofil imatur/neutrofil total (I/T)>0,16, jumlah neutrofil absolut <7500/ul atau >14.000/ul, jumlah neutrofil imatur >1400/mm.¹³ Rodwell memberikan skor hematologi untuk sepsis neonatal sebagai berikut,

Sistem skoring hematologik menurut Rodwell (Tabel 1) menetapkan skor 1 untuk setiap temuan hematologik yang bermakna, tetapi ada pengecualian untuk jumlah PMN, bila tidak ditemukan PMN matur pada sedian darah tepi maka skor 2.¹¹ Dari penelitian

terjadi pada 10-60% kasus sepsis neonatal. Karena tidak spesifik dan lambatnya terjadi trombositopenia maka nilai ini tidak dipakai tersendiri apalagi untuk diagnosis onset dini.^{4,6}

Imunologi

Prokalsitonin dilepaskan ke sirkulasi darah dalam waktu 3-4 jam setelah terpapar sejumlah endotoksin dan menetap selama 24 jam.¹⁷ Sumber dan mekanisme produksi prokalsitonin tidak diketahui dengan jelas. Peningkatan konsentrasi prokalsitonin tidak diiringi oleh peningkatan konsentrasi kalsitonin.¹⁸ Assicot dkk mengemukakan bahwa pada sepsis ditemukan peningkatan konsentrasi prokalsitonin diatas nilai normal

Tabel 1. Sistim skoring hematologik menurut Rodwell.¹¹

	Abnormalitas	skor
Rasio neutrofil imatur: total	↑ (> 0,16)	1
Jumlah total PMN*	↑ atau ↓	1
Rasio neutrofil imatur : matur	≥ 0,3	1
Jumlah PMN imatur	↑	1
Jumlah leukosit total	↓ atau ↑ (≤ 5000/ul atau ≥ 25.000, 30.000, dan 21.000/ul berturut-turut saat lahir, 12-24 jam dan hari ke dua)	1
Perubahan degeneratif PMN	≥ 3 + vakuola, granulasi toksik, <i>Döhle</i> bodies	1
Jumlah trombosit	≤150,000/ul	1

*PMN: polimorfonuklear

terhadap 287 neonatus dengan skor hematologi 3 3 sensitifitas 96%, spesifisitas 78%, nilai duga positif 31% dan nilai duga negatif 99%.¹⁴ Peneliti yang sama menilai ulang skor ini dengan jumlah sampel yang lebih besar yaitu mencapai 1000 neonatus dengan sensitifitas 93%, spesifisitas 82%, nilai duga positif 50% dan nilai duga negatif 98%.¹⁵ Bila nilai skor hanya 0-2 maka kemungkinan tidak sepsis 99%.¹¹ Philip mendeteksi sepsis neonatal onset lambat dengan 5 parameter berikut, jumlah leukosit <5000/ul, rasio neutrofil I/T³0.2, LED³15mm/jam, CRP+, Haptoglobulin+. Diagnosis sepsis ditegakkan bila ditemukan dua atau lebih hasil uji positif. Dengan pendekatan ini nilai sensitifitas 88%, spesifisitas 80%, sementara bila kelima uji ini negatif (99%) dianggap bukan sepsis.¹⁶

Secara umum trombositopenia ditemukan satu minggu setelah diagnosis sepsis ditegakkan dan bertahan selama 3 minggu.^{6,17} Trombositopenia hanya

(2,7µg/L), bahkan sampai 500 kali nilai normal.¹⁹ Pemeriksaan imunologis lain yang penting adalah sitokin yang dihasilkan sel monosit, fibroblas, keratinosit, sel endotel sebagai respon terhadap rangsangan infeksi.²⁰ Sitokin adalah mediator endogen respon inflamasi terhadap bakteremia sistemik, disfungsi organ yang disebabkan sepsis diperantarai oleh sitokin seperti faktor nekrosis tumor-α (TNFα), interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6).²⁰ Penelitian terdahulu menemukan adanya peningkatan TNFα dan interleukin-6 pada pasien sepsis neonatal.²⁰ Miller dkk. menemukan peningkatan IL-6 di dalam darah umbilikal pada sepsis neonatal.²¹ Groll dkk menemukan adanya peningkatan konsentrasi IL-6 pada 8 dari 10 neonatus yang menderita infeksi nasokomial dan 7 diantaranya kembali normal setelah terapi antibiotik.²² Dari penelitian Harris dkk terlihat peningkatan IL-6 yang bermakna pada sepsis neonatal, sepsis neonatal dengan enterokolitis

nekrotikans (NEC) dan enterokolitis nekrotikans dengan biakan darah negatif.²⁰

Spear dkk melakukan penelitian *soluble IL-2 receptor* (sIL2R) terhadap bayi-bayi prematur. *Soluble IL-2 receptor* adalah bentuk terlarut dari reseptor IL-2 yang berasal dari dinding sel. Kadar sIL2R meningkat pada neonatus dengan infeksi, atau baru saja mengalami infeksi. Pemeriksaan sIL2R pada hari 0, 2, 7 dan ke 14 dilakukan pada pasien sepsis dengan biakan positif dan negatif. Diperoleh hasil peningkatan sIL2R yang bermakna ($p < 0.05$). Pada hari ke 0, 2 dan ke 7 untuk kelompok biakan positif. Untuk biakan positif kadar sIL2R lebih dari 1500u/ml (sensitifitas 71%), sedangkan untuk biakan negatif sIL2R kurang dari 1500u/ml (spesifisitas 100%) dengan nilai duga positif 100% dan nilai duga negatif 87%.¹⁴

Gerdes dkk mengevaluasi fibronektin plasma untuk pemeriksaan penyaring diagnosis sepsis neonatal. Fibronektin adalah glikoprotein dengan berat molekul tinggi yang ditemukan dalam plasma dan jaringan.²³ Fibronektin membantu adhesi neutrofil dan monosit dengan bakteri.^{17,22} Fibronektin akan berkurang kadarnya dalam plasma selama proses sepsis berlangsung karena terpakai untuk membantu adhesi neutrofil dan monosit.⁹ Gerdes menggabungkan pemeriksaan fibronektin dengan beberapa pemeriksaan penyaring sepsis.²³ Dengan uji ini diagnosis sepsis neonatal ditegakkan bila ditemukan 2 atau lebih uji-uji berikut yang positif, jumlah leukosit $< 5000/\text{ul}$ atau jumlah absolut neutrofil $< 1750/\text{ul}$, rasio neutrofil $\text{I/T}^30, 2, \text{CRP}+$, laju endap darah $^310 \text{ mm/jam}$ (0-3 hari) atau $^315 \text{ mm/jam}$ (usia di atas 3 hari) dan fibronektin $< 120 \mu\text{g/ml}$ untuk usia kehamilan < 34 minggu dan $< 145 \mu\text{g/ml}$ untuk usia kehamilan < 34 minggu. Dari hasil penelitian Gerdes dengan 5 uji yang positif didapati sensitifitas 74%, spesifisitas 90%, nilai duga positif 65% dan nilai duga negatif 93%.²³ Nilai CRP meningkat 85-88% pada pasien infeksi. Nilai CRP $^310 \text{ mg/L}$ hari pertama infeksi mempunyai sensitifitas 63% dan nilai duga negatif 92%. Bila diperiksa secara serial hari pertama dan hari kedua maka sensitifitas dan nilai duga negatif meningkat berturut-turut 90% dan 98%,² dengan demikian maka penilaian serial CRP lebih direkomendasikan daripada penilaian tunggal.²⁴

Biakan

Biakan darah, cairan serebrospinal, aspirasi trakeal, cairan amnion, aspirasi gastrik, sekret liang telinga luar,

dan kulit adalah baku emas untuk diagnosis sepsis, namun hanya 18% saja yang ditemukan positif.²

Kesimpulan

1. Tidak ada satupun pemeriksaan laboratorium tunggal yang dapat dipakai untuk diagnosis sepsis neonatal.
2. Hasil skor hematologik menurut Rodwell dan atau pemeriksaan imunologis *soluble interleukin-2 receptor* (sIL2R) dapat dipakai sebagai alat diagnostik sepsis neonatal.
3. Biakan darah, cairan serebrospinal adalah baku emas diagnosis sepsis neonatal.

Daftar Pustaka

1. Powell KR. Sepsis and shock. Dalam: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Penyunting. Textbook of Pediatrics; edisi ke 16. Philadelphia : Saunders; 2000. h. 747-51.
2. Hoffman DJ, Harris MC. Diagnosis of Neonatal Sepsis. Dalam: Spitzer AR. St Louis Mosby, 1996; 40.h. 8
3. Siegel JD. Neonatal Sepsis. Seminars in Perinatology 1985;9:20-8.
4. Gomella TL. Infectious Diseases. Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Penyunting . Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs; edisi ke-3. London: Appleton & Lange, 1994;339. h. 66.
5. Kliegman RM. Fetal and Neonatus Medicine. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Penyunting. Essentials of Pediatrics; edisi ke-2. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994.h. 157-208.
6. Bellig LL, Ohming BL. Neonatal Sepsis eMedicine Journal 2001; 1. h. 11.
7. Puspongoro TS. Sepsis pada neonatus (sepsis neonatal). Sari Pediatri 2000; 2:96-9.
8. Schelonka RL, Yoder BA, Desjardin SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborns term infant. J Pediatr 1994; 125:603-6.
9. Goetzl L, Cohen A, Frigoletto F. Maternal Epidural Use and Neonatal Sepsis Evaluation in Afebril Mother. Pediatrics 2001;108:1099-102.
10. Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: A

- survey of neonatologist practices, didapat dari <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/4/e42>.
11. Rodwell RL, Lesli AL, Tudehope DI. Early Diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112:761-7.
 12. Kries RC. Sepsis in children. Dalam: *Emergency Nursing World*; 1-4, didapat dari [http:// enw. Org/ Reseach-Septic Kid. Htm](http://enw.Org/Reseach-Septic Kid. Htm)
 13. Monroe BL, Rosenfeld CR, Weinberg AG, Browne R. The differential leukocyte count in the assessment and outcome of early onset neonatal group *B Streptococcus* disease *J Pediatr* 1977;1991: 91:632-7 dikutip dari Rodwell RL, Taylor KMCD, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic Scoring System in Early Diagnosis of Sepsis in Neutropenic Newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:372-6.
 14. Spear ML, Stefano JL, Fawcett P, Proujansky R. Soluble interleukin-2 receptor as a predictor of neonatal sepsis. *J Pediatr* 1995;126:982-5.
 15. Rodwell RL, Taylor KMCD, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:372-6.
 16. Phillip AGS. Detection of Neonatal Sepsis of Late Onset. *JAMA* 1982; 247:489-492.
 17. Gotoff SP. Sepsis in the Newborn. Dalam: Krugman S, Katz SL, Gerson AA, Wilfert CM, penyunting. *Infectious disease of children*; edisi ke-9. St Louis: Mosby Year Book, 1992;402-18.
 18. Gendrel D, Assicot M, Raymond J. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128:570-3.
 19. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bahoun C. High serum procalcitonin concentrations in patient with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 314:515-18.
 20. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS dkk. Cytokine elevations in critically ill infant with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105-11.
 21. Miller LC, Isa A, LaPreste G, Shaller JG, Dinarello CA. Neonatal interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J Pediatr* 1990;117:961-5. Dikutip dari Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS dkk. Cytokine elevations in critically ill infant with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105-11.
 22. Groll AH, Meiser A, Weise M. Interleukin-6 as early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:496-8. Dikutip dari Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS. Cytokine elevations in critically ill infant with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105-11.
 23. Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonatus with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:443-6.
 24. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C- reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:531-5.