

**KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA) SERUM
SEBAGAI INDIKATOR PROGNOSIS KELUARAN
PADA SEPSIS NEONATORUM**

*(Serum Level Of Malondialdehyde (MDA) As A Prognostic Indicator
For The Outcome In Neonatal Sepsis)*



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak**

Nahwa Arkhaesi

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

TESIS

KADAR *MALONDIALDEHYDE* (MDA) SERUM SEBAGAI INDIKATOR PROGNOSIS KELUARAN PADA SEPSIS NEONATORUM

disusun oleh
Nahwa Arkhaesi

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji
pada hari Kamis, 31 Juli 2008

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K)
NIP. 130. 354. 868

dr. Moedrik Tamam, SpA(K)
NIP. 140. 096. 223

Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran UNDIP

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana UNDIP

Dr. Alifiani H. P, SpA(K)
NIP 140 214 483

Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K)
NIP 130 352 549

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juli 2008

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat rahmat serta ridlo-NYA, Laporan Penelitian dengan judul “**Kadar *Malondialdehyde* (MDA) Serum Sebagai Indikator Prognosis Keluaran Pada Sepsis Neonatorum**” dapat diselesaikan, guna memenuhi sebagian syarat dalam mencapai derajat Strata 2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan kami. Namun karena dorongan keluarga, bimbingan para guru serta bantuan dan kerjasama yang baik dari rekan-rekan maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak pihak yang telah membantu dalam penyelesaian laporan ini, jadi tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini kami menghaturkan terima kasih serta penghormatan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS. Med, SpAnd**, Rektor Universitas Diponegoro Semarang beserta jajarannya, dan mantan Rektor Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc yang telah memberikan kesempatan pada penulis untuk menempuh PPDS-1 IKA FK UNDIP Semarang.
2. Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro, **Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD** yang telah memberikan kesempatan pada penulis untuk menempuh Program Pasca Sarjana UNDIP Semarang.

3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana UNDIP **Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K), Prof. dr. Edi Dharmana, PhD, SpPar(K)** dan **dr. Kusmiyati DK, MKes** atas bimbingan dan sarannya serta sebagai tim penguji Proposal Penelitian dan Tesis.
4. **dr. Soejoto, PAK, SpKK(K)**, Dekan FK UNDIP beserta jajarannya, serta mantan Dekan dr. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM&H dan Prof. dr. Kabulrahman, SpKK, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 IKA FK UNDIP.
5. **dr. Budi Riyanto, SpPD, MSc**, Direktur Utama RSUP dr. Kariadi Semarang beserta jajaran Direksi, serta mantan Direktur Utama RSUP dr. Kariadi Semarang dr. Gatot Suharto, MMR yang telah memberikan kesempatan pada penulis untuk menempuh PPDS-1 di Bagian IKA/SMF Kesehatan Anak di RSUP dr. Kariadi Semarang.
6. **dr. Budi Santosa, SpA(K)**, Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi kesempatan serta bimbingan kepada penulis dalam mengikuti PPDS-1.
7. **dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K)**, selaku pembimbing dan dosen wali serta mantan Ketua Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi Semarang yang juga telah memberikan kesempatan, bimbingan serta arahan dengan sabar dan tulus dalam menyelesaikan tesis serta tugas ilmiah lainnya selama mengikuti PPDS-1.

8. **dr. Alifiani HP, SpA(K)**, Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP, serta dr. Hendriani Selina, MARS, SpA(K) selaku Direktur Keuangan RSUP dr. Kariadi Semarang serta mantan Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP. Terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya atas kebijaksanaan, dorongan serta motivasi kepada penulis.
9. **dr. Moedrik Tamam, SpA(K)** sebagai pembimbing kedua, atas segala bimbingan serta arahan dengan bijaksana, sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
10. Terima kasih atas bimbingan serta arahan penulis ucapkan kepada **dr. Hardian** dan **dr. M. Sakundarno Adi, MSc** sebagai pembimbing metodologi dan statistik.
11. **Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC, Prof. Dr. dr. Hertanto Wahyo Subagio, MS, SpGK, dr. Pudjadi, SU, dr. JC Susanto, SpA(K)** serta **dr. H. M. Sholeh Kosim, SpA(K)** sebagai tim penguji. Terima kasih atas bimbingan serta kebijaksanaan dalam perbaikan dan penyelesaian Tesis ini.
12. Kepada para guru besar serta staf pengajar Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang : Prof. dr. Moeljono S. Trastotenojo, SpA(K), Prof. Dr. dr. Hariyono, SpA(K), Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, SpA(K), SSi(Stat), Prof. Dr. dr. I. Sudigbia, SpA(K), Prof. Dr. dr. Lydia Kristanti K, SpA(K), Prof. Dr. dr. Harsoyo N, SpA(K), DTM&H, Prof. dr. M. Sidhartani Z, MSc, dr. Budi Santosa, SpA(K), Dr. dr. Tatty Ermin S, SpA(K), PhD, dr. R. Rochmanadji W, SpA(K), MARS, Dr. dr. Tjipta Bachtera, SpA(K), dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K), dr. Hendriani Selina, MARS, SpA(K), dr. Moedrik Tamam, SpA(K), dr. H. M. Sholeh Kosim, SpA(K), dr.

Bambang Sudarmanto, SpA(K), dr. JC Susanto, SpA(K), dr. Rudy Susanto, SpA(K), dr. I. Hartantyo, SpA(K), dr. Herawati Juslam, SpA(K), dr. Agus Priyatno, SpA(K), dr. Dwi Wastoro D, SpA(K), dr. Asri Purwanti, SpA(K), MPd, dr. Alifiani HP, SpA(K), dr. MM DEAH Hapsari, SpA(K), dr. Mexitalia Setiawati, SpA(K), dr. H. M. Herumuryawan, SpA, dr. H. Gatot Irawan S, SpA, dr. Anindita S, SpA, dr. M. Supriatna, SpA, dr. Wistiani, SpA, dr. Omega Melyana, SpA, dr. Fitri Hartanto, SpA, dr. Ninung Rose Diana, SpA yang telah berperan besar dalam proses pendidikan penulis.

Kepada seluruh teman sejawat peserta PPDS-1 IKA serta khususnya teman-teman angkatan Juli 2002 yaitu dr. Frans, SpA, dr. Satrio, SpA, dr. Lilia, SpA, dr. Medy, dr. Fuadi, dr. Sandra, terimakasih banyak atas bantuan serta kerjasamanya. Kepada para perawat PBRT, Ruang X, PICU-NICU, bangsal Anak lantai I dan II, Tata Usaha dan segenap karyawan/karyawati Bagian IKA, penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama serta bantuannya.

Kepada suami tercinta AKBP Drs. A. Yudi S, SH, MH serta putri sematawayang Alin Nida' Millatina, ayahanda Prof. Dr. Abu Su'ud serta ibunda Futikha, SH serta adik-adik : Kapten CKM dr. Wildan Sani, SpU, dr. Deasy Wirasiti, SpP, Trixie Salawati, SSos, MKes, Tri Bowo S, ST, MM serta ponakan-ponakan Rafi, Alvaro dan Faza, serta para asisten rumah tangga Tutik dan Nina, juga para *driver* : pak Taufik, pak Imam dan pak Rahmat, penulis ucapkan terima kasih tiada terhingga atas bantuan moril, materil, perhatian, dukungan, nasehat serta doa tulus yang penulis rasakan sejak memulai pendidikan hingga

sekarang. Semoga Allah SWT senantiasa memuliakan, memberi kebahagiaan serta keselamatan di dunia dan akhirat.

Terimakasih setulusnya pada dr. Joseph, dr. Andrew, Miss Diah, Bp. Ibnu Shodiq, Ibu Kus, mas Andi serta mbak Yuni yang telah banyak memberikan perhatian, dukungan, nasehat serta doa tulus, semoga Allah membalas semua amal baiknya.

Terima kasih juga penulis ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kiranya hanya Allah SWT membalas segala kebaikannya kepada penulis, Amin.

Tiada gading yang tak retak, penulis mohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan serta sumbang saran untuk dapat meningkatkan kualitas dan memberikan bekal bagi penulis untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya, dari lubuk hati yang paling dalam penulis mohon maaf setulusnya kepada semua pihak atas segala kesalahan serta kekhilafan dalam bertutur kata maupun sikap yang mungkin kurang berkenan dalam berinteraksi selama kegiatan penelitian ini. Semoga Allah Arrahman dan Arrahim senantiasa melimpahkan rahmat, keberkatan serta ridlo-NYA kepada kita sekalian, Amin.

Semarang, Juli 2008

Penulis

ABSTRAK

Latar belakang

Sepsis merupakan salah satu penyebab tersering morbiditas dan mortalitas pada neonatus. Pada sepsis terjadi peningkatan stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan hemolisis. MDA serum merupakan suatu biomarker stres oksidatif.

Tujuan

Mengetahui manfaat kadar MDA serum sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

Metode penelitian

Disain: observasional prospektif. Subyek: neonatus dengan sepsis yang dirawat di PBRT RSUP Dr. Kariadi Semarang (Oktober 2007 - Januari 2008). Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinik dan pemeriksaan laboratorium. Keluaran sepsis dibagi menjadi 2, yaitu: kelompok perburukan (BR) dan perbaikan (BI). Kadar MDA serum diukur sebanyak 2 kali, yaitu saat diagnosis sepsis ditegakkan (MDA 1) dan pada hari ke-5 perawatan atau sebelumnya bila terjadi disfungsi organ/meninggal (MDA 2), menggunakan metode spektrofotometri. Analisa statistik menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*, *Wilcoxon Signed – Rank test*, *Mann-Whitney test* dan *ROC analysis*.

Hasil

Sampel : 41 neonatus dengan sepsis yang memenuhi kriteria penelitian, 33 neonatus dinyatakan mengalami keluaran dengan perbaikan dan 8 neonatus mengalami keluaran dengan perburukan. Kadar MDA 1 : $2,97 \pm 0,14$ dan MDA2 : $3,05 \pm 0,34$. Kadar MDA 1 dalam kelompok BI : $2,95 \pm 0,117$, dalam kelompok BR : $3,08 \pm 0,172$, ($p=0,03$). MDA 2 dalam kelompok BI : $2,97 \pm 0,182$, dalam kelompok BR : $3,38 \pm 0,591$, ($p=0,006$). Analisa statistik menunjukkan dalam kelompok BI, MDA 2 meningkat tidak bermakna ($p=0,9$), dan dalam kelompok BR, MDA 2 meningkat bermakna ($p=0,01$). Kurva ROC menunjukkan Area Bawah Kurva MDA 1 adalah 0,75 ($p=0,03$) dengan *cut-off-point* : 2.928 ng/mL dengan sensitivitas 87,5%, spesifisitas 60.6%, dan risiko relatif MDA 1 ≥ 2.928 ng/mL yang menyebabkan kemungkinan mengalami keluaran dengan perburukan adalah 7.4 kali lebih besar dibanding dengan yang memiliki kadar MDA 1 < 2.928 ng/mL (95% CI=1,0 s/d 54,5).

Kesimpulan

Kadar MDA serum dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum

Kata kunci: neonatus, sepsis, MDA

ABSTRACT

Background

Sepsis is one of the most common causes of morbidity and mortality in neonates. During sepsis, oxidative stress increases that cause tissue destruction and hemolytic. MDA serum is a biomarker of oxidative-stress.

Objective

To define MDA serum level as a prognostic indicator for the outcome of neonatal sepsis.

Method

Design: A prospective observational study. Subject: sepsis neonates in level II Neonatal Ward of Dr. Kariadi Hospital Semarang, Indonesia (October 2007–January 2008). Sepsis was confirmed by clinical manifestations and laboratory. Sepsis outcome was categorized into 2 groups: Improving Sepsis (IS) and Worsening Sepsis (WS). MDA level was measured 2 times: when sepsis was diagnosed (MDA 1) and at day 5th or before at the time of worsening sepsis (MDA 2) by spectrophotometry. Data were processed with Kolmogorov-Smirnov, Wilcoxon Signed – Rank test, Mann-Whitney test and ROC analysis.

Results

Subject: 41 sepsis neonates. After follow-up, 33 neonates were categorized as IS group and 8 neonates as WS group. The average of MDA 1 was 2.97 ± 0.14 and MDA2 was 3.05 ± 0.34 . MDA 1 in IS was 2.95 ± 0.117 , in WS was 3.08 ± 0.172 , ($p=0.03$). MDA 2 in IS was 2.97 ± 0.182 , in WS was 3.38 ± 0.591 , ($p=0.006$). Statistical analysis showed in IS, MDA 2 was not significantly higher than MDA 1 ($p=0.9$), and in WS, MDA 2 was significantly higher than MDA 1 ($p=0.01$). ROC analysis showed the AUC of MDA 1 was 0.75 ($p=0.03$) and the cut-off point was 2.928 ng/mL. The sensitivity was 87.5% and specificity was 60.6%. The relative risk of MDA 1 ≥ 2.928 ng/mL to be a worsening sepsis outcome was 7.4 times (95% CI=1.0 s/d 54.5).

Conclusion

MDA serum can be used as a prognostic indicator for the outcome of neonatal sepsis.

Keywords: neonate, sepsis, MDA

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	x
Daftar Singkatan	xiii
Daftar Tabel	xv
Daftar Gambar	xvi
Daftar Lampiran	xvi
Abstrak	xvii
<i>Abstrac</i>	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.4. Manfaat Penelitian	7
1.5. Orisinalitas Penelitian	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Kadar <i>Mallondialdehyde</i> (MDA) serum sebagai indikator peroksidasi lipid.....	10
2.2. Sepsis Neonatorum	17
- Patofisiologi	19
- Diagnosis	27
- Manifestasi Klinis	29
- Pemeriksaan Laboratorium	29

BAB 3.	Kerangka teori, kerangka konsep, dan Hipotesis	
3.1.	Kerangka teori	33
3.2.	Kerangka konsep	34
3.3.	Hipotesis	35
BAB 4.	METODE PENELITIAN	
4.1.	Ruang Lingkup Penelitian	36
4.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	36
4.3.	Rancangan Penelitian	36
4.4.	Populasi dan Sampel	36
4.4.1.	Populasi Penelitian	36
1.	Populasi Target	36
2.	Populasi Terjangkau	36
4.4.2.	Sampel Penelitian	37
-	Kriteria Inklusi	37
-	Kriteria Eksklusi	37
-	Sampel rujukan.....	37
4.4.3.	Cara sampling	38
4.4.4.	Besar sampel	38
4.5.	Variabel Penelitian	39
4.5.1.	Variabel bebas	39
4.5.2.	Variabel tergantung.....	39
4.6.	Definisi Operasional	40
4.7.	Cara Pengumpulan Data	42
4.8.	Alur Penelitian	47
4.9.	Analisis Data	48
4.10.	Etika Penelitian	49
BAB V	HASIL PENELITIAN	50
BAB VI	PEMBAHASAN	61
BAB VII	SIMPULAN DAN SARAN	69

BAB VIII DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	79

DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1 : Kadar MDA serum pada neonatus tanpa sepsis dan pada sepsis neonatorum	53
2. Gambar 2 : Kadar MDA 1 dan MDA 2 pada sepsis neonatorum berdasarkan hasil kultur darah	55
3. Gambar 3 : Perubahan kadar MDA pada sepsis neonatorum	56
4. Gambar 4 : Kurva ROC kadar MDA serum 1	58

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran 1	: Daftar Obat Penyebab Hemolisis	79
2. Lampiran 2	: <i>Informed Consent</i> Bayi Risiko Tinggi.....	80
3. Lampiran 3	: <i>Informed Consent</i> Bayi Sehat	82
4. Lampiran 4	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan Neonatus	84
5. Lampiran 5	: Status Penderita Sepsis	
6. Lampiran 6	: Data Penelitian	
7. Lampiran 7	: <i>Ethical Clearance</i>	

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis terjadi bila bakteri yang masuk kedalam tubuh atau sirkulasi tidak dapat dieliminasi secara efektif oleh tubuh atau terjadi kegagalan mekanisme pertahanan tubuh secara umum.^{1,2} Hal tersebut akan merangsang respon inflamasi sistemik (*Systemic Inflammatory Response Syndrome /SIRS*). Sepsis dapat berkembang menjadi berat (*severe sepsis*), dan berakhir dengan kematian.^{3,4} *American College of Chest Physicians (ACCP)* dan *the American Society of Critical Care Medicine (SCCM, 1991)* mendefinisikan sepsis adalah SIRS yang disebabkan oleh infeksi baik *suspected / tersangka* infeksi maupun *proven / terbukti* infeksi.⁵ Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis yang disertai disfungsi organ kardiovaskuler atau disertai gangguan nafas akut atau adanya gangguan 2 organ lain (seperti : gangguan neurologi, hematologi, urogenital, dan hepatologi).³ Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan kultur darah merupakan baku emas untuk menegakkan diagnosis sepsis.³ Namun kultur darah tidak selalu menunjukkan hasil positif, hanya sekitar 40%.⁶

Angka kejadian sepsis neonatorum di negara maju (1 – 5 / 1000 kelahiran), sedangkan di negara berkembang masih cukup tinggi (1,8 –

18/1000 kelahiran hidup) dimana merupakan penyebab kematian neonatal utama (42%).⁷ Di Indonesia menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2002 bahwa angka kelahiran bayi di Indonesia diperkirakan mencapai 4,6 juta jiwa per tahun, dengan angka kematian bayi (*Infant Mortality Rate*) sebesar 48/1000 kelahiran hidup.⁸ Di RSUP Dr. Kariadi Semarang angka kejadian infeksi pada neonatus pada tahun 2004 adalah sebesar 33,1% dengan angka kematian 20,3%⁹, sedangkan di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2005 infeksi pada bayi baru lahir menjadi penyebab 13,68% dari seluruh kelahiran hidup dengan angka kematian sebesar 14,18%.¹⁰

Pada sepsis terjadi pelepasan sitokin proinflamasi (IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α) maupun antiinflamasi (IL-4, IL-10) oleh makrofag sehingga menyebabkan lepasnya berbagai mediator sekunder seperti mediator vasoaktif dan spesies oksigen reaktif (SOR) oleh sel-sel monosit, neutrofil dan sel endotel vaskuler yang mengawali terjadinya serangkaian proses imunoinflamasi.¹¹⁻¹⁵ SOR merupakan metabolit utama yang dihasilkan melalui reduksi satu elektron oksigen (O₂) dari hasil metabolisme dan reaksi kimia dalam tubuh, yang merupakan oksidan kuat. Sebagian oksidan berbentuk radikal bebas, dan aktivitasnya dapat diredam oleh senyawa anti-oksidan. Stres oksidatif terjadi apabila SOR yang dihasilkan lebih besar dibanding dengan yang dapat diredam oleh mekanisme pertahanan sel.^{16,17}

Munculnya SOR pada infeksi mempunyai potensi untuk menimbulkan kerusakan oksidatif berupa lisisnya semua membran sel maupun jaringan tubuh

yang mengandung lipid termasuk eritrosit yang memiliki 2 lapisan yang tersusun oleh 2 molekul padat fosfolipid.¹⁸ Reaktifitas SOR mengakibatkan struktur molekul penyusun membran sel yang terdiri atas kolesterol, fosfolipid dan glikolipid (yang keduanya mengandung asam lemak tak jenuh) dan DNA sangat peka terhadap radikal hidroksil, sehingga akan terjadi kerusakan sel dan terbentuk banyak radikal asam lemak peroksi.^{2,17,19} Peristiwa peroksidasi lipid pada eritrosit mengakibatkan terjadinya lisis atau yang biasa dikenal dengan peristiwa hemolisis. Peristiwa ini akan mengakibatkan dilepaskannya MDA (*Malondialdehyde*) yang selanjutnya senyawa ini akan mengakibatkan kerusakan semua sel.^{17,19}

Hemolisis dapat ditimbulkan oleh penyebab lain, antara lain karena beberapa jenis bakteri, penggunaan obat-obat antiinfeksi tertentu maupun karena proses inflamasi yang terjadi pada sepsis.²⁰ Invasi bakteri akan mengakibatkan terjadinya hemolisis melalui 2 cara, yaitu secara langsung dan secara tak langsung.²⁰ Mekanisme secara langsung dilakukan dengan cara menghasilkan substansi sitolisin yang dapat melarutkan eritrosit (hemolisin) atau membunuh sel jaringan atau leukosit (*leukocidins*). Secara tidak langsung, hemolisis dapat terjadi melalui serangkaian proses imunologis. Aktivasi komplemen C5 sampai C9 pun dapat menyebabkan terjadinya cedera membran berupa lisis eritrosit, kebocoran membran plasma dari sel berinti dan lisis bakteri gram negatif yang disebut dengan kompleks membran litik.²⁰ Beberapa bahan kimia dan obat-obat tertentu dapat juga mengakibatkan hemolisis.²¹

Dengan meningkatnya kerusakan sel serta hemolisis pada sepsis neonatus maka akan meningkatkan kadar MDA (*Malondialdehyde*) dalam serum.^{21,22}

MDA merupakan suatu produk akhir peroksidasi lipid, yang biasanya digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid dan menggambarkan derajat stres oksidatif.²² Penelitian yang dilakukan di Bagian Pediatri dan Biokimia *University College of Medical Science, New Delhi, India* (2004) membuktikan bahwa terjadi stres oksidatif pada bayi dengan *IUGR (Intra Uterine Growth Retardation)* yang lahir dari ibu gizi kurang dibuktikan terdapat peningkatan kadar MDA dua kali lipat.²³ Penelitian yang dilakukan di *Hacettepe University Hospital* terhadap 58 neonatus aterm dengan hiperbilirubinemia didapatkan kadar MDA serum lebih tinggi pada bayi hiperbilirubinemia dengan hemolisis dibanding dengan kontrol.²⁴

Memprediksi keluaran sepsis merupakan hal yang perlu dilakukan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pada neonatus. Beberapa penelitian sebelumnya oleh Roman J dkk. melaporkan bahwa kadar TNF- α serum pada sepsis neonatorum adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding pada neonatus tanpa sepsis, selanjutnya kadar TNF-a pada neonatus yang mengalami syok septik maupun yang meninggal karena sepsis adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding pada sepsis neonatorum tanpa adanya penyulit gagal organ.²⁵ Walaupun demikian, penelitian lain oleh Jessen KM melaporkan bahwa TNF- α tidak berkorelasi dengan derajat sepsis maupun keluaran sepsis

khususnya sepsis gram negatif.²⁶ MDA sebagai penanda adanya kerusakan jaringan akibat stress oksidatif mungkin dapat dipergunakan untuk memprediksi keluaran sepsis.

Penelitian mengenai hemolisis pada sepsis neonatorum dan MDA sebagai produk hemolisis serta pengaruhnya terhadap keluaran sepsis berdasarkan penelusuran pustaka sulit dijumpai. Berdasarkan uraian di atas maka peneliti ingin meneliti kadar MDA serum pada sepsis neonatus dan apakah kadar MDA tersebut dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah kadar MDA serum saat diagnosis sepsis ditegakkan (MDA 1) dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui peran MDA serum 1 sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

2. Tujuan khusus :

1. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum pada neonatus tanpa sepsis dengan kadar MDA serum pada sepsis neonatorum.
2. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 1 dengan kadar MDA serum keluaran sepsis (MDA 2) pada sepsis neonatorum.
3. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 1 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perbaikan dengan keluaran perburukan.
4. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 2 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perbaikan dengan keluaran perburukan.

5. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 1 dengan kadar MDA serum 2 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perbaikan.
6. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 1 dengan kadar MDA serum 2 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Pengembangan ilmu

- a. Menambah khasanah pustaka tentang kadar MDA pada sepsis neonatorum.
- b. Menambah wawasan ilmu mengenai kadar MDA sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

2. Penelitian

- a. Sebagai bahan rujukan untuk penelitian lebih lanjut.
- b. Sebagai titik tolak untuk penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor-faktor perancu untuk selanjutnya diharapkan dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pada neonatus.

3. Pelayanan kesehatan

Dengan diketahui kadar MDA sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum, maka :

- a. Diharapkan akan dapat mengantisipasi terhadap beratnya sepsis yang berpengaruh terhadap penatalaksanaan pada sepsis neonatorum.

- b. Lebih meyakinkan terhadap pemberian anti oksidan pada sepsis neonatorum

1.5. Originalitas Penelitian

Penelitian mengenai kadar MDA serum pada sepsis neonatorum yang dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis belum kami jumpai. Beberapa penelitian yang telah ada antara lain adalah sebagai berikut :

No.	Judul Penelitian	Keterangan
1.	<i>Serum Malondialdehyde Concentration as a Measure of Oxygen Free Radical Damage in Preterm Infants</i>	Yigit S, Yurdakok M, Kilinc K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G. Jurnal: Turk J Pediatr 1998;40(2):177-83 Subyek : 35 neonatus Rancangan Penelitian : Longitudinal Prospektif Hasil : - Tidak ada korelasi antara umur kehamilan & berat lahir dengan kadar MDA, demikian pula pada bayi sepsis & tanpa sepsis (pada usia 1 jam, 24 jam, 48 jam/7 hari) - Terdapat perbedaan bermakna pada kadar MDA serum pada bayi lahir spontan dengan Sectio Caesarea
2.	<i>Serum Malondialdehyde Concentration in Babies with Hyperbilirubinaemia</i>	Yigit S, Yurdakok M, Oran O. Arch Dis Child Fetal & Neonatal Ed 1999; 80(3):235F-37F Subyek : 58 aterm neonatus Rancangan Penelitian : Kohort Prospektif Hasil : Transfusi Tukar secara cepat mengganti prooksidan dan antioksidan plasma pada bayi sehingga terjadi penurunan kadar MDA.

No.	Judul Penelitian	Keterangan
3.	<i>Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors</i>	<p>Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, HR, Grandjean P. Institute of Community Health, Odense University, Odense, Denmark. Clin Chem 1997;43:1209-214 Subyek : 213 dewasa Rancangan Penelitian : Belah Lintang Hasil : Penurunan kadar antioksidan pada pasien-pasien dengan syok septik dan didapatkan peningkatan kadar TBARS plasma pada pasien dengan disfungsi dua atau lebih organ, yang mengindikasikan terjadinya peroksidasi lipid.</p>
4.	<i>Correlation of plasma and tissue oxidative stresses in intra-abdominal sepsis</i>	<p>Koksal GM, Sayilgan C, Aydin S, Oz H, Uzun HJ. <i>Surg Res</i> 2004;122(2):180-3 Subyek : 40 tikus Wistar Rancangan Penelitian : Penelitian Eksperimental Post Test Only Design Hasil : - Peningkatan kadar MDA jaringan (jantung, paru, liver) pada bayi dengan sepsis abdominal yang dilakukan laparatomi - Penurunan kadar GSH serum pada bayi dengan sepsis yang dilakukan laparatomi</p>

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. KADAR *MALONDIALDEHYDE* (MDA) SEBAGAI INDIKATOR PEROKSIDASI LIPID

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki sebuah elektron yang tidak berpasangan di orbit luarnya (*unpaired electron*).^{17,22} Zat ini sangat reaktif, dan struktur yang demikian membuat radikal bebas cenderung “mencuri” atau mengekstraksi satu elektron dari molekul lain di dekatnya untuk melengkapi dan selanjutnya mencetuskan reaksi berantai yang dapat mengakibatkan cedera sel.^{17,22}

Oksidan adalah senyawa penerima elektron (*electron acceptor*), yaitu senyawa yang dapat menarik elektron. Sering dibaurkan pengertian antara radikal bebas dan oksidan, karena keduanya memiliki sifat-sifat yang sama yaitu kecenderungan untuk menarik elektron (penerima elektron). Aktivitas keduanya menghasilkan akibat yang sama walaupun prosesnya berbeda, oleh karena itu radikal bebas digolongkan dalam oksidan, namun tidak setiap oksidan adalah radikal bebas. Radikal bebas lebih berbahaya dibandingkan dengan oksidan yang bukan radikal bebas, dikarenakan sifat radikal bebas memiliki reaktivitas tinggi dan kecenderungan membentuk radikal yang baru sehingga terjadi reaksi rantai

(*chain reaction*) dan akan berhenti apabila dapat diredam (*quenched*) oleh antioksidan.^{17,22,27}

Selama proses metabolisme dalam eritrosit maupun sel tubuh lain dihasilkan beberapa oksidan kuat. Metabolit oksigen utama yang dihasilkan melalui reduksi satu elektron adalah Spesies Oksigen Reaktif (SOR) yang terdiri dari superoksida (O_2^-), radikal bebas hidroksil (OH \cdot), hidrogen peroksida (H_2O_2), serta radikal peroksil (RCOO \cdot). SOR terus menerus dibentuk dalam jumlah besar di dalam sel melalui jalur metabolik tubuh yang merupakan proses biologis normal karena berbagai rangsangan, misalnya radiasi, tekanan parsial oksigen (pO $_2$) tinggi, paparan zat-zat kimia tertentu, infeksi maupun inflamasi. Semua SOR merupakan oksidan kuat dengan derajat berbeda-beda. Radikal hidroksil (OH \cdot) merupakan molekul yang paling reaktif dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, lipid serta molekul lain sehingga dapat merubah struktur serta menimbulkan kerusakan jaringan.^{16,17,22,27} Anti-oksidan merupakan senyawa pemberi elektron (*electron donor*) untuk meredam dampak negatif dari SOR. Alam menyediakan senyawa-senyawa anti-oksidan yang merupakan senyawa pemberi elektron (*electron donor*) termasuk enzim-enzim dan protein-protein pengikat logam.^{17,22} Strategi yang digunakan anti-oksidan dalam meredam oksidan adalah strategi 2 tahap, yaitu :¹⁷

1. Mencegah terhimpunnya senyawa-senyawa oksidan secara berlebihan
2. Mencegah reaksi rantai berlanjut

Stres oksidatif akan terjadi apabila SOR yang dihasilkan lebih besar dibanding yang dapat diredam oleh mekanisme pertahanan sel. Apabila senyawa-senyawa tersebut tidak diredam, maka oksigen akan berbalik menjadi racun bagi tubuh. Anti-oksidan merupakan senyawa pemberi elektron (*electron donor*) untuk meredam dampak negatif SOR.^{16,17,19}

Peningkatan SOR pada infeksi bakteri mempunyai potensi untuk menimbulkan kerusakan membran eritrosit.^{28,29} Eritrosit sangat rentan terhadap senyawa oksidan, dan sebagai akibat dari peristiwa peroksidasi lipid pada eritrosit adalah terjadinya lisis atau yang biasa dikenal dengan hemolisis.²⁹ Peroksidasi (auto-oksidasi) lipid khususnya asam lemak tak jenuh ganda adalah suatu reaksi berantai radikal bebas.¹⁷ Reaksi tersebut dicetuskan oleh sebuah senyawa radikal bebas, yaitu radikal hidroksil (OH[·]) yang mengekstraksi satu hidrogen dari lemak *polyunsaturated* (LH) sehingga terbentuk radikal lemak (L[·]) yang setelah melalui beberapa proses maka terbentuklah MDA, 9-hidroksi-nonenal, etana (C₂H₆) dan pentana (C₅H₁₂) suatu radikal bebas yang merupakan metabolit reaktif peroksidasi lipid sehingga dapat digunakan sebagai indeks peroksidasi lipid.^{17,28,29} MDA adalah suatu senyawa yang sangat reaktif yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid, dan biasanya digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif.^{28,29}

SOR meningkat pada beberapa penyakit pada neonatus, termasuk diantaranya sepsis, ROP (*Retinopathy of Prematurity*), BPD (*Broncho Pulmonary Displasia*), PDA (*Patent Ductus Arteriosus*), NEC (*Necroticans*

Enterocolitis), perdarahan intrakranial dan Ensefalopati Hiposik Iskemik, juga pada malnutrisi dan *IUGR*. Penelitian yang dilakukan di Bagian Pediatri dan Biokimia *University College of Medical Science, New Delhi India* (2004) membuktikan bahwa terjadi stres oksidatif pada bayi dengan *IUGR* yang lahir dari ibu gizi kurang dibuktikan terdapat peningkatan kadar MDA dua kali lipat. Hal ini disebabkan karena mekanisme perlindungan eritrosit terhadap kerusakan oksidatif pada bayi *IUGR* kurang efektif, sehingga sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif dan mengakibatkan terjadinya lisis pada eritrosit yang selanjutnya mengakibatkan peningkatan kadar MDA serum.²²

Vento dkk (2001) meneliti kadar antioksidan pada bayi yang mendapatkan resusitasi dengan udara biasa (21%) dibandingkan dengan bayi yang mendapat oksigen 100%. Pada hari ke-28 setelah resusitasi menunjukkan bahwa kadar antioksidan (*superoxide dismutase, catalase dan glutathion peroxidase*) mengalami kenaikan pada bayi yang mendapat oksigen 100%, sedangkan rasio antara glutathion yang tereduksi (GSH) dibanding dengan glutathion teroksidasi (GSSG) lebih kecil. Hal ini menandakan bahwa kenaikan antioksidan sampai hari ke-28 tidak dapat mengatasi terjadinya stres oksidatif.³⁰

Khaw KS dkk (2002) melakukan penelitian terhadap ibu-ibu hamil yang menerima oksigen 21% sebagai kontrol dan sebagai perlakuan diberikan oksigen 60% pada operasi seksio sesaria dengan regional anestesi (*Sub Arachnoid Block*) didapatkan peningkatan kadar radikal bebas baik pada darah ibu maupun darah bayi yang dilahirkan. Pada penelitian dilakukan pemeriksaan analisis gas darah

dan kadar MDA secara periodik setiap 10 menit dan didapatkan hasil kenaikan kadar MDA yang bermakna pada menit ke-20.³¹ Saugstad OD dkk. (1998) meneliti 609 bayi asfiksia, dimana 288 bayi asfiksia diresusitasi dengan menggunakan udara biasa atau oksigen 21% dan sisanya 321 bayi asfiksia diresusitasi dengan oksigen 100%. Hasilnya didapatkan efektivitas yang sama antara pemakaian oksigen kadar 21% dan 100% pada variabel seperti angka kematian, denyut jantung bayi, dan *apgar score*. Sebaliknya waktu yang dibutuhkan untuk bernafas spontan pertama kali dan tangis pertama lebih cepat pada bayi yang mendapat resusitasi dengan oksigen 21%.³²

2.1.1. Pengukuran Radikal Bebas

Radikal bebas memiliki waktu paruh yang sangat pendek sehingga sulit diukur dalam laboratorium.³³ Kerusakan jaringan lipid akibat SOR dapat diperiksa dengan mengukur senyawa *Malondialdehyde* (MDA) yang merupakan produk peroksidasi lipid.³³ Produksi SOR secara tidak langsung dinilai dengan kadar peroksidasi lipid. Pengukuran kadar MDA serum dapat dilakukan melalui beberapa cara, yaitu sebagai berikut :

1. Tes *thiobarbituric acid-reactive substance* (TBARS)

Dasar pemeriksaan adalah reaksi spektrofotometrik sederhana, dimana satu molekul MDA akan terpecah menjadi 2 molekul 2-asam thiobarbiturat. Reaksi ini berjalan pada pH 2-3. TBA akan memberikan warna pink-chromogen yang dapat diperiksa secara spektrofotometrik. Tes TBA selain mengukur kadar MDA yang terbentuk karena proses

peroksidasi lipid juga mengukur produk aldehid lainnya termasuk produk non-volatil yang terjadi akibat panas yang ditimbulkan pada saat pengukuran kadar MDA serum yang sebenarnya. Kadar MDA dapat diperiksa baik di plasma, jaringan maupun urin.^{33,34}

Beberapa metode pengukuran TBA adalah sebagai berikut :

a. Pengukuran reaksi TBA

a.1. Pengukuran reaksi TBA dengan metode kolorimetri

Pengukuran reaksi TBA dengan metode kolorimetri dengan spektrofotometer merupakan kadar MDA yang paling sering dilakukan. Metode yang digunakan adalah metode Yagi. Metode ini mudah dilakukan akan tetapi bersifat tidak spesifik oleh karena mengukur produk aldehid lainnya.^{33,34, 35}

a.2. Pengukuran reaksi TBA dengan metode fluoresens

Metode ini memiliki keunggulan dibanding metode kolorimetri oleh karena tidak terganggu oleh beberapa substansi produk reaksi TBA yang larut air. Pemeriksaan dilakukan dengan metode spektrofotometri.^{33,34, 35}

b. Pengukuran MDA-TBA dengan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

Metode ini secara spesifik dapat mengukur kompleks MDA-TBA, sehingga pengukuran kadar MDA lebih akurat. Namun demikian metode ini membutuhkan kondisi asam dengan suhu tinggi sehingga

tetap ada kemungkinan terbentuknya MDA yang bukan karena peroksidasi lipid.^{33,34,35}

2. Pengukuran kadar MDA serum bebas dengan metode HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

Merupakan metode pengukuran kadar MDA serum yang paling sensitif dan spesifik. MDA bukan produk yang spesifik dari proses peroksidasi lipid sehingga dapat menimbulkan positif palsu yang berakibat nilai duga positif yang rendah, dan telah dilaporkan dapat meningkatkan spesifisitas pada pemeriksaan kadar MDA serum.^{34,35}

2.2. SEPSIS NEONATORUM

Sepsis terjadi bila bakteri yang masuk kedalam tubuh atau sirkulasi tidak dapat dieliminasi secara efektif oleh tubuh atau terjadi kegagalan mekanisme pertahanan tubuh secara umum sehingga merangsang respon inflamasi sistemik (*Systemic Inflammatory Response Syndrome /SIRS*) (Tabel 1). Sepsis dapat berkembang menjadi berat (*severe sepsis*), dan berakhir dengan kematian.^{3,4} *American College of Chest Physicians (ACCP)* dan *the American Society of Critical Care Medicine (SCCM, 1991)* mendefinisikan sepsis adalah SIRS yang dipicu oleh infeksi.⁵ Sepsis berat adalah sepsis yang disertai disfungsi organ kardiovaskuler atau disertai gangguan nafas akut atau adanya gangguan 2 organ lain (seperti : gangguan neurologi, hematologi, urogenital, dan hepatologi).⁴ Beberapa istilah dalam menegakkan diagnosis sepsis neonatorum berdasarkan gejala klinik dan hasil laboratorium adalah³⁶ (1) *Suspected sepsis* : bila terdapat 3 gejala klinik dari 6 kelompok gejala klinik tanpa disertai hasil kultur darah yang positif, (2) *Proven sepsis* : terdapat 3 gejala klinik dan kultur darah yang positif.³⁶

Sampai saat ini infeksi pada neonatus masih merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada bayi baru lahir.^{1,2} Angka kejadian sepsis neonatal di negara maju (1 – 5 / 1000 kelahiran), sedangkan di negara berkembang masih cukup tinggi (1,8 – 18/1000 kelahiran hidup) dimana merupakan penyebab kematian neonatal utama (42%).⁷ Di Indonesia menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2002 bahwa angka kelahiran

bayi di Indonesia diperkirakan mencapai 4,6 juta jiwa per tahun, dengan angka kematian bayi (*Infant Mortality Rate*) sebesar 48/1000 kelahiran hidup.⁸ Di RSUP dr. Kariadi Semarang angka kejadian infeksi pada neonatus pada tahun 2004 adalah sebesar 33,1% dengan angka kematian 20,3%⁹, sedangkan di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2005 infeksi pada bayi baru lahir menjadi penyebab 13,68% dari seluruh kelahiran hidup dengan angka kematian sebesar 14,18%.¹⁰

Tabel 1. Kriteria SIRS³⁷

Usia Neoatus	Suhu	Laju Nadi Permenit	Laju Nafas Permenit	Jumlah leukosit X 10 ³ /mm ³
Usia 0 – 7 hari	38,5 ⁰ C atau < 36 ⁰ C	> 180 / < 100	> 50	> 34
Usia 7–30 hari	> 38,5 ⁰ C atau < 36 ⁰ C	> 180 / < 100	> 40	> 19,5 atau < 5

Catatan : definisi SIRS pada neonatus ditegakkan bila ditemukan 2 dari 4 kriteria dalam tabel (salah satu di antaranya adanya kelainan suhu atau leukosit)

Tabel 2 . Kriteria infeksi, sepsis, sepsis berat, syok sepsis³⁷

Infeksi	Terbukti infeksi (<i>proven infection</i>) bila ditemukan kuman penyebab atau Tersangka infeksi (<i>suspected infection</i>) bila terdapat sindrom klinis (gejala klinis dan penunjang lain)
Sepsis	SIRS disertai infeksi yang terbukti atau tersangka
SepsisBerat	Sepsis yang disertai disfungsi organ kardiovaskuler atau disertai gangguan nafas akut atau adanya gangguan 2 organ lain (seperti : gangguan neurologi, hematologi, urogenital, dan hepatologi)
Syok Sepsis	Sepsis dengan hipotensi (tekanan darah sistolik < 65 mmHg pada bayi usia < 7 hari dan < 75 mmHg pada bayi 7 – 30 hari)

2.2.1. Patofisiologi

Sepsis merupakan akibat interaksi yang kompleks antara mikroorganisme patogen dan pejamu. Pada sepsis terjadi aktivasi koagulasi, konsumsi trombosit serta hemolisis sehingga menyebabkan penurunan perfusi dan mengakibatkan disfungsi organ.³

Salah satu perubahan yang merupakan respon terhadap infeksi pada SIRS ialah terjadinya perubahan fisiologis sistem imun baik imunitas humoral maupun imunitas seluler, dalam upaya mengimbangi atau melakukan reaksi eliminasi mikroba melalui pembentukan komplemen, antibodi dan pengeluaran beberapa mediator inflamasi.^{3,4,38-40}

Produk-produk bakteri seperti: endotoksin, yakni suatu lipopolisakarida, merupakan komponen dinding sel kuman gram negatif, dan atau asam lipoteikoid, peptidoglikan serta berbagai jenis protein kuman gram positif, bertindak sebagai antigen yang akan memicu respon *innate* antara lain monosit, makrofag dan sel polimorfonuklear.^{3,4} Respon inflamasi sistemik yang ditimbulkan oleh berbagai penyebab sepsis adalah sama, yaitu terjadi produksi sitokin proinflamasi, molekul adhesi, mediator vasoaktif, dan terbentuknya SOR.³

Makrofag dan sel mononuklear yang teraktivasi melepas sitokin proinflamasi sebagai regulator reaksi tubuh terhadap infeksi, inflamasi atau trauma terutama TNF- α dan IL-1 dan selanjutnya terjadi stimulasi

produksi IL-6, IL-8, IL-10 yang menyebabkan peradangan lokal dan dapat memperburuk keadaan, menimbulkan demam, proses inflamasi, dan destruksi jaringan.^{3,41,42} Pelepasan sitokin proinflamasi akan menyebabkan lepasnya berbagai mediator sekunder seperti mediator vasoaktif dan SOR oleh sel-sel monosit, neutrofil dan sel endotel vaskular yang mengawali terjadinya serangkaian proses imunoinflamasi.^{3,43} Sitokin proinflamasi mengaktifasi jalur klasik dan alternatif sistem komplemen yang merupakan komponen utama *innate immunity*. Meskipun demikian bila terjadi aktivasi berlebih akan menyebabkan kerusakan endotel,^{3,44} selanjutnya dapat menimbulkan syok septik, disfungsi organ dan kematian. Sitokin antiinflamasi seperti IL-1ra, IL-4, IL-10, dan IL-12 berfungsi menekan infeksi dan mempertahankan homeostasis dengan menghambat produksi sitokin dari leukosit.^{38,40,41} Produksi sitokin pada bayi belum sempurna, sehingga respon inflamasi dapat terganggu.³ Hilangnya keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dalam tubuh mendasari terjadinya sepsis yang mengakibatkan peningkatan pembentukan SOR.

Protein komplemen yang dihasilkan oleh makrofag pada umumnya berada dalam keadaan inaktif dan akan diaktifkan oleh suatu kaskade inflamasi oleh kompleks imun, yang disebut jalur klasik dan oleh bakteri yang disebut jalur alternatif menjadi komplemen aktif. Aktivasi komplemen C5 sampai C9 akan menyebabkan terjadinya cedera

membran berupa lisis eritrosit, kebocoran membran plasma dari sel berinti dan lisis bakteri gram negatif yang disebut dengan kompleks membran litik.⁴⁵

Lekosit PMN merupakan salah satu mediator selular utama pada kerusakan jaringan dengan cara berdegranulasi dan selanjutnya menghasilkan protease dan SOR yang memproduksi *Oxygen Free Radical dan Hydroxyl radical*.^{3,19} Jaringan atau organ tubuh yang sensitif terhadap SOR antara lain : bakteri, eritrosit, lekosit, limfosit, fibroblas, sel tumor, endotel serta mitokondria.

Munculnya SOR dan radikal oksigen pada infeksi bakteri mempunyai potensi untuk menimbulkan kerusakan oksidatif pada eritrosit sehingga dapat mengakibatkan terjadinya hemolisis.¹⁸ Terdapat 2 mekanisme utama penghancuran eritrosit pada hemolisis, yaitu penghancuran berlebihan oleh sistem RE (hemolisis ekstravaskuler) atau eritrosit dihancurkan langsung dalam sirkulasi pada suatu proses (hemolisis intravaskuler).^{18,21} Mekanisme yang mendominasi tergantung pada patologi yang terlibat. Hemolisis diklasifikasikan berdasarkan penyebabnya sebagai anemia hemolitik herediter yang disebabkan oleh defek eritrosit 'intrinsik' dan anemia hemolitik didapat biasanya disebabkan suatu perubahan 'ekstrakorpuskular' atau lingkungan.^{18,21}

Membran eritrosit terdiri 2 lapis yang tersusun oleh 2 molekul padat fosfolipid. Permukaan luar kaya fosfatidilkholin, spingomielin dan

glikolipid. Permukaan dalam sebagian besar adalah fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin dan fosfatidilinositol. Hampir 50% membran eritrosit tersusun dari kolesterol yang seimbang dengan kolesterol “unesterified” dalam plasma, sehingga mengakibatkan eritrosit sangat rentan terhadap senyawa oksidan, dan sebagai akibat dari peristiwa peroksidasi lipid pada eritrosit adalah terjadinya hemolisis.¹⁸ Penelitian yang dilakukan di *Hacettepe University Hospital* terhadap 58 neonatus aterm dengan hiperbilirubinemia didapatkan kadar MDA serum lebih tinggi pada bayi hiperbilirubinemia dengan hemolisis dibandingkan dengan kontrol.²⁴

Invasi bakteri mengakibatkan terjadinya hemolisis melalui 2 cara, yaitu secara langsung dan secara tak langsung.⁴ Mekanisme secara langsung dilakukan dengan cara menghasilkan substansi sitolisin yang dapat melarutkan eritrosit (hemolisin) atau membunuh sel jaringan atau leukosit (*leukocidins*). Beberapa contoh diantaranya, yaitu : Streptokokus grup A menghasilkan streptolisin O yang bersifat hemolitik terhadap eritrosit, Clostridia dapat menghasilkan berbagai macam hemolisin termasuk lechitinase, Stafilokokus juga dapat menghasilkan berbagai macam hemolisin termasuk leukosidin. Sebagian besar bakteri batang gram negatif juga menghasilkan hemolisin, contohnya : *Escherichia coli*.^{4,20} Secara tidak langsung, hemolisis dapat terjadi melalui serangkaian proses imunologis.

Stres oksidatif pada sepsis menyebabkan kerusakan membran fosfolipid sel dengan pengolahan lipid peroksidasi.⁴⁶ Kerusakan sel yang diakibatkan oleh peroksidasi lipid pada membran sel dapat berupa terjadinya serangkaian proses imunoinflamasi yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler hingga terjadi kebocoran kapiler difus, menurunkan tonus vaskuler dan terjadi ketidakseimbangan antara perfusi dan peningkatan kebutuhan metabolik jaringan yang dapat memperberat sepsis.^{3,47,48} Peroksidasi lipid yang dimulai dari membran, berlanjut dengan terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa-senyawa antara lain adalah MDA. Demikian pula DNA dan protein (enzim, reseptor, albumin dan lain-lain) juga akan mengalami kerusakan yang cukup berat. Protein secara struktural dan enzimatik juga rentan terhadap denaturasi yang dimediasi oleh radikal bebas, metabolit oksigen toksik dapat juga secara langsung menyerang inti sel yang menyebabkan hidrosilasi, *cross-linking* atau terpotongnya rantai DNA yang berakibat kematian sel atau mutasi.⁴⁷

McDonald menyatakan bahwa penurunan α -tokoferol plasma yang disertai dengan peningkatan kadar *thiobarbituric acid reactive substance* (TBARS) dalam plasma pasien dengan penyakit kritis dibandingkan dengan kontrol, yang mengindikasikan terjadinya peningkatan peroksidasi lipid.⁴⁹ Goode et al melaporkan adanya penurunan kadar antioksidan pada pasien-pasien dengan syok septik dan didapatkan

peningkatan kadar TBARS plasma pada pasien dengan disfungsi dua atau lebih organ, yang mengindikasikan terjadinya peroksidasi lipid.⁴⁹

Pada kasus-kasus infeksi yang diberikan terapi penisilin atau sefalosporin (generasi II dan III) terbukti menginduksi terjadinya hemolisis lebih berat bila dibanding pemberian sefalosporin generasi I. Dengan bertambahnya hemolisis, maka semakin tinggi pula kadar MDA dalam serum akibat stres oksidatif yang terjadi.⁵⁰ Obat dapat menyebabkan terjadinya hemolisis melalui tiga mekanisme berbeda, yaitu (1) Antibodi yang ditujukan pada kompleks membran eritrosit-obat (misal : penisilin, ampisilin); (2) Deposisi komplemen melalui kompleks obat-protein (antigen)-antibodi pada permukaan eritrosit (misal : Kuinidin, rifampisin); (3) Hemolitik autoimun sejati, yaitu keadaan dimana peran obat tidak jelas (misal : metildopa, fludarabin).⁵¹ Berikut ini adalah daftar obat-obatan yang dapat menginduksi terjadinya hemolisis²¹ :

Tabel 3. Obat – obat yang dapat menyebabkan hemolisis²¹

Mechanism	Drug absorption (hapten)	Immune Complex	Autoantibody
DAT	Positive anti-IgG	Positive anti-C3	Positive anti-IgG
Site of Hemolysis	Extravascular	Intravascular	Extravascular
Medications	Penicillin Ampicillin Methicillin Carbenicillin Cephalothin Cephaloridine	Quinidine Phenacetin Hydrochlorothiazide Rifampin (Rifadin) Sulfonamides Isoniazid Quinine Insulin Tetracycline Melphalan Acetaminophen Hydralazine Probenecid Chlorpromazine Streptomycin Fluorouracil Sulindac	Alpha-methyldopa Mefenamic acid L-Dopa Procainamide Ibuprofen Diclofenac (Voltaren) Interferon Alfa

DAT = Direct antiglobulin test
Selected Drugs that Cause Immune-Mediated Hemolysis

Pada sepsis terdapat hubungan erat antara inflamasi dan koagulasi. Mediator inflamasi akan menyebabkan ekspresi faktor jaringan dan memulai aktivasi sistem koagulasi melalui jalur ekstrinsik, sedangkan pembentukan trombin dari aktivasi koagulasi menstimulasi aktivasi mediator proinflamasi.³ Pelepasan mediator pada sepsis akan menyebabkan aktivasi sistem koagulasi dan komplemen dimana

kerusakan utama terjadi pada endotel yang selanjutnya akan menimbulkan migrasi leukosit dan pembentukan mikrotrombi. Aktivasi endotel akan meningkatkan jumlah reseptor trombin pada permukaan sel untuk melokalisasi koagulasi pada tempat cedera. Cedera pada endotel sangat berkaitan dengan gangguan fibrinolisis. Dalam keadaan normal tubuh mempunyai mekanisme inhibitor alami dan antikoagulasi untuk mempertahankan homeostasis. Akan tetapi pada sepsis mekanisme koagulasi tidak dapat dikendalikan, sehingga menimbulkan koagulasi yang tidak terkontrol yang selanjutnya mengakibatkan terjadinya disfungsi organ.^{3,12,13}

Fibrinolisis merupakan respon homeostasis tubuh terhadap aktivasi sistem koagulasi. Tubuh menghasilkan aktivator fibrinolisis, yaitu *tissue-type plasminogen activator* (t-PA) dan *urokinase-type plasminogen activator* (u-PA) yang merubah plasminogen menjadi plasmin sehingga mengakibatkan proteolisis fibrin. Inhibitor fibrinolisis natural adalah PAI-1 dan *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI). Pada sepsis terjadi gangguan respon fibrinolisis normal sehingga menyebabkan tubuh tidak mampu menghilangkan mikrotrombi yang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan dan memperberat sepsis.^{6,13}

TNF α dan IL-6 menyebabkan supresi fibrinolisis akibat tingginya kadar PAI-1 dan menghambat penghancuran fibrin. Aktivasi koagulasi

menghasilkan trombin secara berlebihan dan selanjutnya akan mengaktivasi TAFI sebagai inhibitor fibrinolisis. Kerusakan endotel akan menghambat kemampuan tubuh untuk merubah protein C menjadi protein C teraktivasi yang berfungsi menghambat PAI-1 dan membatasi pembentukan TAFI, sehingga kemampuan homeostasis akan terganggu. Pada sepsis terjadi gangguan homeostasis, dimana inflamasi dominan terhadap anti inflamasi, koagulasi dominan terhadap fibrinolisis, sehingga terjadi trombosis mikrovaskuler, hipoperfusi, iskemia dan kerusakan jaringan. Sehingga sepsis akan berlanjut menjadi sepsis berat, syok septik, kegagalan multi organ dan dapat berakhir dengan kematian.^{6,13}

2.2.2. Diagnosis

Diagnosis sepsis neonatorum sulit ditegakkan, oleh karena gejala yang muncul tidak spesifik bahkan dapat menyerupai kelainan non infeksi. Pendekatan yang rasional dalam diagnosis sepsis ditunjang oleh anamnesis, faktor risiko, gejala klinik dan pemeriksaan laboratorium.⁵² Faktor risiko ibu meliputi febris, partus macet, partus prematur dan atau partus lama, penggunaan alat-alat monitor invasif. Ketuban pecah dini/lebih 18 jam terutama jika disertai amnionitis atau kolonisasi GBS,⁵³ serta air ketuban berwarna hijau atau keruh dan atau berbau.^{46,53}

Faktor risiko neonatus meliputi prematuritas, berat lahir rendah, *Respiratory Distress Syndrome* (RDS), tindakan resusitasi yang agresif, luka pada kulit atau mukosa selama persalinan. Riwayat asfiksia berat mempermudah terjadinya infeksi karena cedera sel akibat hipoksia, dan akan memacu respon peradangan.⁵¹

Faktor risiko lingkungan meliputi persalinan tindakan, penolong, persalinan kurang higienis, penggunaan alat-alat invasif.⁵⁴ Beberapa peneliti telah membuat sistem skor untuk mempermudah dalam menegakkan diagnosis sepsis neonatus, diantaranya Gupte (2003) membuat skor sepsis neonatorum berdasar faktor risiko, yang menilai apakah bayi memerlukan skrining sepsis atau pemberian terapi medikamentosa. Skrining sepsis dilakukan pada skor 3-5 namun jika skor lebih 5 dipertimbangkan pemberian terapi.⁶(Tabel 4)

Tabel 4. Sistem skoring faktor risiko sepsis neonatorum⁶

Faktor	Skor
1. Prematuritas	3
2. Cairan amnion yang berbau busuk	2
3. Ibu demam	2
4. Asfiksia (nilai Apgar menit 1 < 6)	2
5. Partus lama	1
6. Pemeriksaan vagina yang tidak bersih	2
7. Ketuban pecah dini	1

2.2.2.1. Manifestasi Klinis

Gejala awal biasanya tidak spesifik, seperti malas minum, rewel atau letargi.^{3,4} Manifestasi klinik infeksi tergantung pada virulensi mikroorganisme yang menginfeksi dan respon inflamasi tubuh terhadap mikroorganisma tersebut.⁵⁵ (Tabel 5)

Tabel 5. Gejala Klinik Spesifik⁵⁶

1.	Keadaan Umum	Malas minum, tidak bugar, hipotermi/hipertermi, Sklerema, edema
2.	Sistem Susunan Saraf Pusat	Hipotoni, iritabel, kejang, letargi, tremor, ubun-ubun, cembung, <i>high pitch cry</i>
3.	Sistem Saluran Nafas	Pernafasan tidak teratur, apnea, takipnea (>60x/mnt), sesak nafas, sianosis
4.	Sistem Kardiovaskular	Takikardi (>160x/mnt), akral dingin, syok
5.	Sistem Saluran Pencernaan	Mencret, muntah, perut kembung
6.	Sistem Hematologi	Kuning, pucat, splenomegali, ptekie, purpura, perdarahan

2.2.2.2. Pemeriksaan Laboratorium

Jumlah Lekosit, Hitung Jenis dan Trombosit

Pada keadaan infeksi berat, lekosit cenderung turun lebih cepat sebab jumlah PMN di sumsum tulang terbatas.⁵⁷ Lekosit lebih sensitif untuk menentukan sepsis dibanding jumlah trombosit, namun jumlah lekosit bisa juga normal pada 50% kasus dengan kultur darah positif.⁵⁸

Netrofil total meskipun dapat dipengaruhi beberapa faktor namun lebih sensitif untuk menentukan sepsis dibanding leukosit total. Sensitivitas rasio batang : total (rasio I/T) > 0,2 untuk sepsis adalah 60-90%.⁵⁸ Penurunan jumlah trombosit kurang 100.000/mm³ biasa muncul pada akhir minggu pertama setelah sepsis dan tidak spesifik karena dipengaruhi faktor ibu.^{55,59}

Sales-Santos membuat sistem skoring hematologis untuk mempermudah prediksi sepsis neonatorum sebagai berikut.⁶⁰(Tabel 6)

Tabel 6.Sistem skor hematologis untuk prediksi sepsis neonatorum⁶⁰

Kriteria	Skor
Peningkatan I/T rasio	1
Penurunan / peningkatan jumlah PMN total	1
I : M \geq 0,3	1
Peningkatan jumlah PMN imatur	1
Peningkatan/penurunan jumlah leukosit total sesuai umur	1
Bayi baru lahir \geq 25.000/mm ³ atau \leq 5.000/mm ³	
Umur 12-24 jam \geq 30.000/mm ³	
Umur > 2 hr \geq 21.000/mm ³	
Perubahan PMN	1
\geq 3 vakuolisasi, toksik granular, Dohle bodies	
Trombosit < 150.000/mm ³	1

Jumlah skor lebih atau sama dengan 3 maka kemungkinan besar sepsis.

**Pemeriksaan Penunjang lain, diantaranya :
Pemeriksaan Kultur Darah**

Hasil pemeriksaan kultur darah merupakan baku emas untuk menegakkan diagnosis sepsis pada neonatus walaupun 40% menunjukkan hasil negatif.^{48,61} Sensitivitas kultur darah untuk

mengetahui adanya sepsis sebesar 50-80%.⁷ Hasil biakan darah tergantung pada kepekaan laboratorium, cara pengambilan darah, cara pengiriman darah dan pengobatan awal yang pernah diberikan. Sebaiknya pengambilan darah untuk kultur dilakukan sebelum pemberian antibiotik.⁵⁶

Pemeriksaan Protein fase Akut

Protein fase akut atau *C-Reactive Protein* (CRP) diproduksi oleh hati sebagai respon inflamasi sistemik karena kerusakan jaringan tubuh, dan pada masa penyembuhan, kadarnya cepat turun dalam waktu 4-7 jam.⁶² Sehubungan dengan waktu paruh yang pendek, maka kembalinya kadar CRP pada nilai normal dapat berguna sebagai parameter untuk mengurangi lamanya pemberian antibiotik pada infeksi bakteri.⁶² Kadar CRP normal pada bayi cukup bulan dan prematur sehat berkisar 2-5 mg/L, dan kadar diatas 10 mg/L dapat diartikan ada kaitan dengan infeksi/sepsis.³⁶

Gangguan fungsi organ

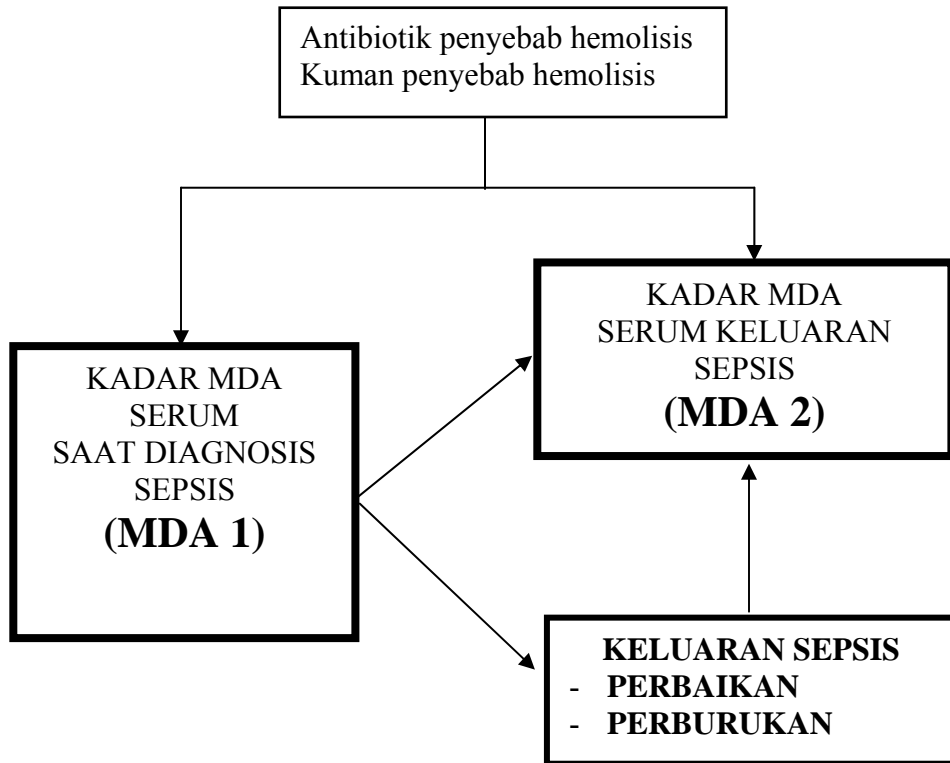
Gangguan fungsi organ diakibatkan adanya gangguan inflamasi sistemik yang selanjutnya menimbulkan gangguan koagulasi, hipotensi, gangguan perfusi jaringan, dan akhirnya kegagalan fungsi organ serta kematian.^{3,6} Gangguan fungsi paru bermanifestasi sebagai takipnu, hipoksemia, dan alkalosis respiratorik, dan pada keadaan berat akan

terjadi ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). Untuk itu diperlukan pemeriksaan Analisis Gas Darah (AGD).⁶

Disfungsi renal timbul karena adanya hipovolemia dan vasodilatasi oleh sitokin yang menyebabkan hipoperfusi renal, sehingga menimbulkan akut tubular nekrosis, uropati obstruktif, nefritis interstisial rbdomiolisis dan glomerulonefritis. Gagal ginjal akut terjadi pada 50% penderita sepsis, sehingga diperlukan pemeriksaan BUN dan kreatinin.⁶

Peningkatan serum SGOT, SGPT, bilirubin serum, amonia, dan alkali fosfatase menandakan adanya kerusakan organ hati.⁶ Keterlibatan sistem hematologi ditandai dengan adanya anemia, leukopenia dan trombositopenia. DIC menyebabkan terjadinya konsumsi yang berlebihan terhadap trombosit. Akibat adanya pembentukan formasi trombus mikrovaskular dan inhibisi dari fibrinolisis menyebabkan semakin banyaknya pelepasan sitokin, molekul-molekul adhesi dari sel proinflamasi dan promosi dari kaskade sepsis. Petanda yang dapat dijumpai adalah kenaikan *Prothrombin Time*, *Activated Partial Thromboplastine Time* (APTT), *D-Dimer* dan produk-produk pemecahan fibrinogen.⁶

3.2. Kerangka konsep



3.3. Hipotesis

Hipotesis Mayor :

Kadar MDA serum 1 dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

Hipotesis Minor :

1. Kadar MDA serum pada sepsis neonatorum lebih tinggi dibanding pada neonatus tanpa sepsis.
2. Pada sepsis neonatorum, kadar MDA serum 2 lebih tinggi dibanding kadar MDA serum 1.
3. Kadar MDA serum 1 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan lebih tinggi dibanding dengan yang mengalami keluaran perbaikan.
4. Kadar MDA serum 2 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan lebih tinggi dibanding dengan yang mengalami keluaran perbaikan.
5. Pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perbaikan, kadar MDA serum 1 lebih tinggi dibanding dengan kadar MDA serum 2.
6. Pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan, kadar MDA serum 2 lebih tinggi dibanding dengan kadar MDA serum 1.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang Lingkup Penelitian

Di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi/FK UNDIP Semarang.

4.2. Tempat dan Waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) RSUP Dr Kariadi Semarang. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik dan Mikrobiologi Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi. Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Universitas Gajah Mada Yogyakarta, setelah mendapatkan persetujuan untuk melakukan penelitian.

4.3. Rancangan penelitian

Penelitian analitik observasional dengan studi prospektif untuk menilai Kadar MDA serum sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

4.4. Populasi dan Sampel Penelitian

4.4.1. Populasi penelitian :

1. Populasi target adalah sepsis neonatorum baik tersangka sepsis (kultur darah negatif) maupun terbukti sepsis (kultur darah positif).
2. Populasi terjangkau adalah sepsis neonatorum yang dirawat di bangsal PBRT RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.4.2. Sampel penelitian :

Populasi terjangkau dengan kriteria sebagai berikut:

Kriteria Inklusi:

1. Neonatus yang menderita sepsis
2. Dirawat di PBRT RSUP Dr. Kariadi
3. Orang tua menyetujui ikut dalam penelitian

Kriteria Eksklusi :

1. Kelainan kongenital berat
2. Mendapat transfusi darah
3. Inkompatibilitas golongan darah
4. Neonatus dengan sepsis berat (gagal organ) pada saat awal perawatan

Sampel rujukan kadar MDA neonatus tanpa infeksi :

Kriteria inklusi :

- a. Neonatus sehat (tanpa infeksi)
- b. Dirawat di Rawat Gabung RSUP Dr. Kariadi
- c. Mendapat ijin orang tua

Kriteria eksklusi :

- a. Mengalami ikterik
- b. Kelainan kongenital

4.4.3. Cara sampling

Pengambilan sampel sebagai subyek penelitian dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, setiap neonatus yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu sampai jumlah sampel minimal terpenuhi.

4.4.4. Besar sampel

Besar sampel akan dihitung dengan menggunakan rumus berdasarkan besarnya luas area dibawah kurva (*Area Under the Curve = AUC*) ROC. AUC yang diharapkan untuk kadar MDA serum sebagai indikator prognosis keluaran sepsis adalah 0,8 (AUC_1), dan nilai minimal agar digunakan sebagai prediktor adalah 0,65 (AUC_0). Nilai $\alpha=0,05$ dan $\beta=0,2$, sehingga $Z\alpha=1,96$ dan $Z\beta=0,842$. Varians $D=0,048$ dan varians $\bar{D}=0,045$. (D adalah kasus keluaran sepsis dengan perburukan, \bar{D} adalah keluaran sepsis dengan perbaikan). Perhitungan varians didasarkan perhitungan yang diperoleh dari kepustakaan kepustakaan. $\Phi^{-1}(1-\alpha)=Z\alpha=1,96$, $\Phi^{-1}(1-\beta)=Z\beta=0,842$, maka besar sampel adalah:

$$n = (\kappa \text{ var}_D + \text{var}_D) \left\{ \frac{(\Phi^{-1}(1-\alpha) + \Phi^{-1}(1-\beta))}{(AUC_1 - AUC_0)} \right\}^2$$

$$n = (0,0480,046) \frac{(1,96 + 0,842)^2}{(0,80 - 0,65)^2} = 32,8 \approx 33$$

Berdasarkan perhitungan tersebut dibutuhkan 33 neonatus.

Mempertimbangkan kemungkinan adanya *drop out* yang ditetapkan sebesar 10%, maka besar sampel adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{(1 - do)} = \frac{33}{(1 - 0,1)} = \frac{33}{0,81} = 40,7 \approx 41$$

Berdasarkan perhitungan diatas, maka besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 41 neonatus penderita sepsis.

4.5. Variabel penelitian

4.5.1. Variabel bebas : kadar MDA

4.5.2. Variabel tergantung : Keluaran sepsis

4.5.3. Variabel perancu:

- pemakaian antibiotika penyebab hemolisis
- kuman penyebab hemolisis

4.6. Definisi Operasional

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	KATEGORI	SKALA
Sepsis Neonatorum	<p>Sepsis : SIRS yang dipicu oleh infeksi. Diagnosis infeksi ditentukan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium dan kultur darah :</p> <p>1. Suspected sepsis : 3 gejala klinis, kelainan laboratorium, dan kultur darah (-) 2. Proven sepsis : 3 gejala klinis dan kultur darah (+)</p> <p>Metode :</p> <ol style="list-style-type: none"> Gejala klinis (Gejala Klinis-Monintja HE, 1997) Laboratorium (Sistem skor hematologis untuk prediksi sepsis neonatorum : Sales-Santos M & Bunye MO, 1995) Kultur Darah Digunakan tabung BD Bactec 40 cc, buatan Becton, Dickinson and Company. Diambil sebelum pemberian antibiotik. Hasil : positif dan negatif <p>Pemeriksaan laboratorium dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sepsis (+) - Sepsis (-) 	Nominal
Kadar MDA Serum	<p>MDA merupakan produk akhir peroksidasi lipid, digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif.</p> <p>Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan sebanyak dua kali pada tiap sampel :</p>	-	Rasio

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	KATEGORI	SKALA
	<p>1. Pada saat diagnosis sepsis ditegakkan (MDA1)</p> <p>2. Pada hari ke-5 perawatan atau sebelumnya bila telah terjadi gagal organ (MDA2). Pengambilan dilakukan bersamaan dengan pengambilan darah rutin sebagai pemantauan efektifitas antibiotik dan menunggu hasil kultur darah.</p> <p>MDA diperiksa menggunakan metoda Hunter dengan pemeriksaan spektrofotometri panjang gelombang 532 nm dengan mengukur kadar <i>Thio Barbituric Acid Reactive Substance</i> (TBARS). Dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.</p>		
<p>Keluaran</p>	<p>Keluaran sepsis dibedakan menjadi membaik dan memburuk/mati:</p> <p>1. Sepsis disebut perbaikan, bila : gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium membaik.</p> <p>2. Sepsis disebut perburukan bila : gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium memburuk/menjadi sepsis berat atau meninggal.</p> <p>Dievaluasi pada hari ke-5 perawatan sehubungan dengan pemantauan efektivitas pemberian antibiotik serta hasil kultur darah atau kurang dari 5 hari bila muncul tanda gagal organ.</p> <p>Sepsis berat : sepsis disertai disfungsi organ kardiovaskuler/gangguan nafas akut /adanya gangguan 2 organ lain (gangguan neurologi, hematologi, urogenital, dan hepatologi)</p>	<p>Perbaikan Perburukan</p>	<p>Nominal</p>

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	KATEGORI	SKALA
	Pemeriksaan : Pemeriksaan Fisik : GCS Laboratorium : Urem, Kreatinin, SGOT, SGPT, BGA, PT, APPT, D-Dimer, Hb, Leukosit, Trombosit, Apus darah. Pemeriksaan laboratorium gagal organ dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi		

4.7. Cara Pengumpulan data

- a. Penelitian dilakukan di Bagian Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dengan menggunakan subyek penelitian neonatus yang dirawat di bangsal PBRT RSUP Dr. Kariadi Semarang. Apabila memenuhi kriteria penelitian diminta persetujuan keluarga dengan *informed consent* tertulis dari keluarga, dan selanjutnya disertakan dalam penelitian.
- b. Data riwayat persalinan, umur, jenis kelamin, dan sebagainya dicatat dalam catatan khusus penelitian.
- c. Pemeriksaan laboratorium darah dan mikrobiologi dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik dan Mikrobiologi Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi. Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

4.7.1 Jenis Data dan Instrumen serta peralatan

1. Sepsis Neonatorum

- Manifestasi klinik

Tabel 5 : Gejala Klinik Spesifik⁵⁴

1.	Keadaan Umum	Malas minum, tidak bugar, hipotermi/hipertermi, Sklerema, edema
2.	Sistem Susunan Saraf Pusat	Hipotoni, iritabel, kejang, letargi, tremor, ubun-ubun, cembung, <i>high pitch cry</i>
3.	Sistem Saluran Nafas	Pernafasan tidak teratur, apnea, takipnea ($>60x/mnt$), sesak nafas, sianosis
4.	Sistem Kardiovaskular	Takikardi ($>160x/mnt$), akral dingin, syok
5.	Sistem Saluran Pencernaan	Mencoret, muntah, perut kembung
6.	Sistem Hematologi	Kuning, pucat, splenomegali, ptekie, purpura, perdarahan

- Pemeriksaan laboratorium

Sampel darah vena diambil pada saat masuk untuk menegakkan diagnosis sepsis neonatus di laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi, yaitu :

Tabel 6: Sistem skor hematologis untuk prediksi sepsis neonatorum⁵⁸

Kriteria	Skor
Peningkatan I/T rasio	1
Penurunan / peningkatan jumlah PMN total	1
$I : M \geq 0,3$	1
Peningkatan jumlah PMN imatur	1
Peningkatan/penurunan jumlah lekosit total sesuai umur	1
Bayi baru lahir $\geq 25.000/mm^3$ atau $\leq 5.000/mm^3$	
Umur 12-24 jam $\geq 30.000/mm^3$	
Umur > 2 hr $\geq 21.000/mm^3$	
Perubahan PMN	1
≥ 3 vakuolisasi, toksik granular, Dohle bodies	
Trombosit $< 150.000/mm^3$	1

Jumlah skor lebih atau sama dengan 3 maka kemungkinan besar sepsis. Kultur darah, dapat menunjukkan hasil positif maupun negatif.

3. Pengukuran kadar MDA

Kadar MDA diukur dari sampel darah vena yang diambil pada saat penderita didiagnosis sepsis. Darah vena diambil sebanyak 4 ml, lalu dimasukkan ke dalam tabung, disentrifugasi pada 3000 rpm selama 20 menit dengan suhu 4°C. Serum yang terpisah dari sel darah merah selanjutnya digunakan untuk pemeriksaan kadar MDA. Pemeriksaan dilakukan pada hari yang sama dengan pengambilan sampel darah. Apabila pemeriksaan tidak dapat segera dilakukan, maka sampel serum akan disimpan dalam *freezer* dengan suhu -80 °C di laboratorium Patologi Klinik FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi. Pada suhu tersebut tidak akan terjadi perubahan kadar MDA selama 6 bulan penyimpanan. Pemeriksaan kadar MDA serum menggunakan metode Hunter dengan pemeriksaan spektrofotometri berdasarkan perubahan warna ungu akibat reaksi pembentukan kompleks asam thiobarbiturat-MDA. Pemeriksaan spektrofotometri dilakukan pada panjang gelombang 532 nm dengan adsorbansi maksimal. Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

4. Obat-obat pemicu hemolisis

Beberapa obat dapat menyebabkan terjadinya hemolisis sehingga akan mempengaruhi kadar MDA serum. Dengan melihat pemberian terapi yang diberikan pada penderita sebagaimana tertulis pada catatan medik, maka akan dapat diketahui apakah ada obat-obat yang dapat memicu terjadinya

hemolisis pada sampel. Obat-obat yang dapat memicu terjadinya hemolisis adalah sebagaimana tercantum pada tabel 3 berikut ini :

Tabel 3. Obat – obat yang dapat menyebabkan hemolisis²¹

Mechanism	Drug absorption (hapten)	Immune Complex	Autoantibody
DAT	Positive anti-IgG	Positive anti-C3	Positive anti-IgG
Site of Hemolysis	Extravascular	Intravascular	Extravascular
Medications	Penicillin Ampicillin Methicillin Carbenicillin Cephalothin Cephaloridine	Quinidine Phenacetin Hydrochlorothiazide Rifampin (Rifadin) Sulfonamides Isoniazid Quinine Insulin Tetracycline Melphalan Acetaminophen Hydralazine Probenecid Chlorpromazine Streptomycin Fluorouracil Sulindac	Alpha-methyldopa Mefenamic acid L-Dopa Procainamide Ibuprofen Diclofenac (Voltaren) Interferon Alfa

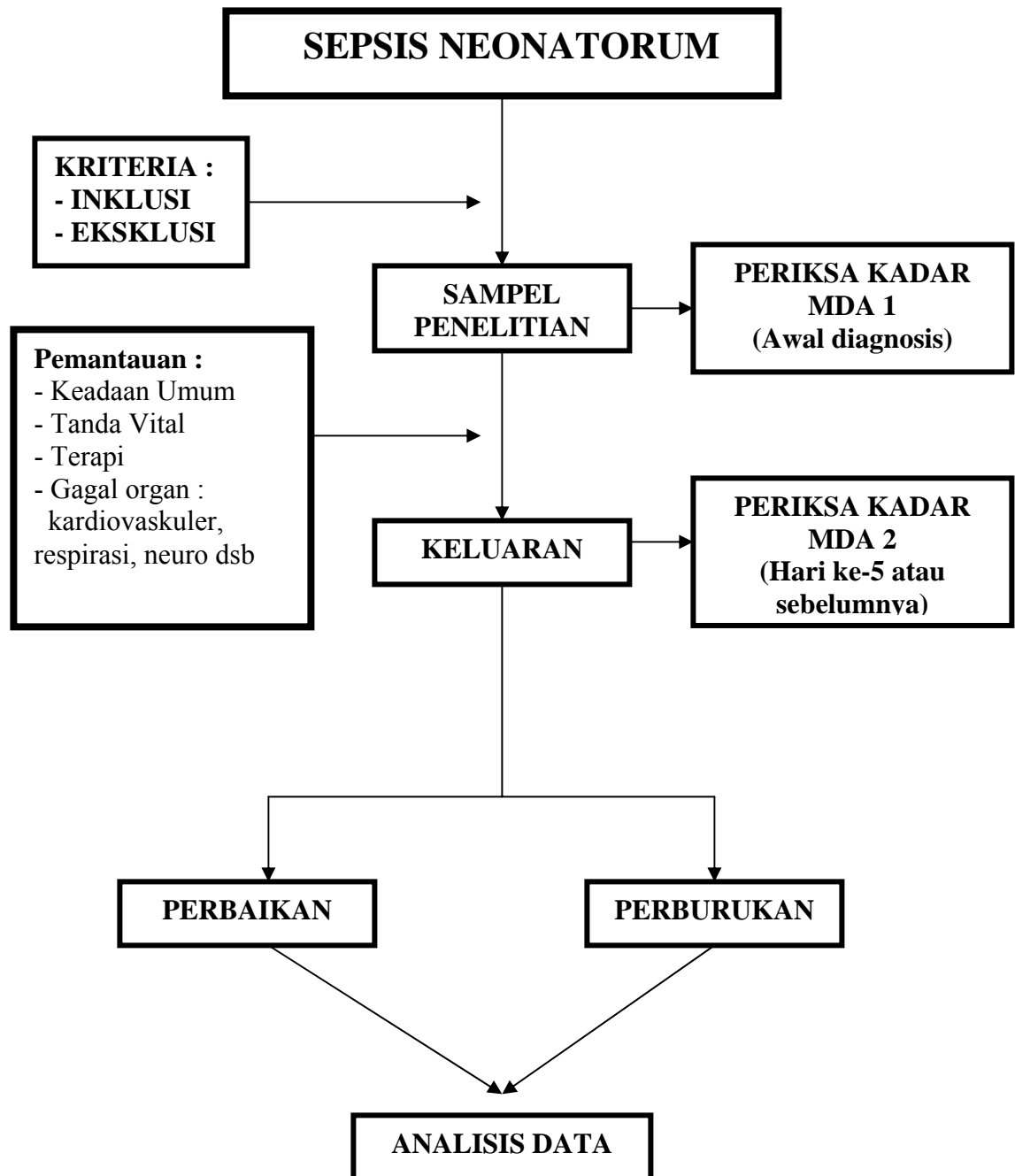
DAT = Direct antiglobulin test . Selected Drugs that Cause Immune-Mediated Hemolysis²¹.

5. Jenis mikroorganisme penyebab hemolisis

Dari hasil kultur akan tampak jenis mikroorganisme yang terdapat pada penderita. Mikroorganisme yang dapat memicu terjadinya hemolisis :

- Streptokokus grup A
- Clostridia
- Stafilokokus
- Escherichia coli

4.8. Alur Penelitian



4.9. Analisis Data

Data yang terkumpul terlebih dahulu diperiksa kelengkapan data, selanjutnya dilakukan *Coding* dan tabulasi serta *entry* data. Untuk variabel yang berskala kategorial seperti jenis kelamin, diagnosis dsb akan dinyatakan sebagai distribusi frekwensi dan persen.

Sebelum dilakukan uji beda, dilakukan uji normalitas distribusi dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Hasil uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan data berdistribusi tidak normal oleh karena itu analisis data menggunakan analisis non-parametrik. Uji Wilcoxon digunakan untuk membandingkan antara kadar MDA saat diagnosis sepsis ditegakkan dengan kadar MDA saat keluaran pada sepsis neonatorum. Uji Mann-Whitney digunakan untuk membandingkan kadar MDA pada sepsis neonatorum antara keluaran perbaikan dengan keluaran perburukan. Uji Mann-Whitney juga digunakan untuk mengetahui apakah ada perbedaan antara kadar MDA serum pada neonatus sehat (tanpa sepsis) dengan sepsis neonatorum.

Analisis kurva ROC dilakukan untuk mengetahui apakah kadar MDA serum dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum. Luas area dibawah kurva $\geq 0,7$ adalah batas yang dapat diterima untuk kadar MDA serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum. Selanjutnya ditentukan nilai *cut-off-point* kadar MDA yang dapat dipergunakan sebagai

indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum dan dinilai akurasi dari kadar MDA berdasarkan nilai *cut-off-point* sebagai indikator prognosis keluaran sepsis. Setelah kadar MDA dikategorikan sesuai dengan nilai *cut-off-point* maka dihitung nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai negatif untuk prediksi keluaran sepsis.

Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p \leq 0,05$. Uji statistik dilakukan dengan program SPSS for Windows v. 15,0 (SPSS Inc, USA).

4.10. Etika Penelitian

Sebelum dilakukan penelitian, prosedur penelitian dimintakan ijin kepada Komite Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian dimintakan dari orang tua/wali bayi dalam bentuk *informed consent* tertulis.

Orang tua/wali bayi berhak menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian dengan alasan apapun serta berhak untuk keluar dari penelitian setiap saat. Data identitas yang diperoleh dari hasil penelitian dirahasiakan. Semua biaya yang keluar sebagai akibat ikut serta penelitian menjadi tanggungjawab peneliti.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik subyek penelitian

Pada periode bulan Oktober 2007 sampai dengan Januari 2008 pada bangsal Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) RSUP Dr. Kariadi Semarang. didapatkan 41 neonatus dengan sepsis yang memenuhi kriteria sampel penelitian Adapun karakteristik sepsis neonatorum yang menjadi subyek penelitian ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 7. Karakteristik neonatus dengan sepsis yang menjadi subyek penelitian

Variabel	
Jenis kelamin	
- Laki-laki	24(58,5%)
- Perempuan	17 (41,5%)
Umur saat dirawat (hari)	1,4 (SD=0,89)
Berat badan lahir	
- < 2500 gram	2 (4,9%)
- 2500 – 4000 gram	39 (95,1%)
Cara lahir	
- Spontan	14 (34,1 %)
- <i>Sectio Caesarea</i>	17 (41,5%)
- Versi Ekstraksi	10 (24,4%)
Maturitas	
- Preterm	6 (14,6%)
- Aterm	33 (80,5%)
- Post term	2 (4,9%)
Diagnosis sepsis	
- <i>Suspected sepsis</i>	9 (22%)
- <i>Proven sepsis</i>	32(78%)

Terhadap subyek penelitian dilakukan pemeriksaan kadar MDA serum sebanyak dua kali, yang pertama pada saat diagnosis sepsis ditegakkan dan yang kedua pada saat hari kelima perawatan atau sebelumnya bila sampel meninggal/mengalami perburukan (*severe sepsis*). Berdasarkan tabel 7 dapat dijelaskan, bahwa sebagian besar sampel penelitian kami adalah berjenis kelamin laki-laki. Adapun rerata umur sampel adalah 1,4 hari. Sebagian besar neonatus lahir dengan berat badan normal. Berdasarkan usia kehamilan, sebagian besar neonatus termasuk dalam kategori aterm. Berdasarkan cara lahir sebagian besar sampel lahir secara tindakan, dimana jenis tindakan yang terbanyak adalah *sectio caesaria* kemudian versi ekstraksi.

5.2. Keluaran sepsis

Pada saat masuk untuk dirawat, seluruh neonatus tidak ada yang menderita disfungsi organ. Sedangkan sampai hari ke-5 perawatan dijumpai 8 (19,5%) neonatus sepsis yang mengalami perburukan (*severe sepsis*) akibat terjadinya disfungsi organ dan sebanyak 33 (80,5%) neonatus mengalami perbaikan. Jenis gagal organ ditampilkan pada tabel 8

Tabel 8. Gagal Organ yang dijumpai pada sepsis neonatorum

Variabel	
Gagal Nafas	
- Ada	7 (17,1%)
- Tidak ada	34 (82,9%)
Kelainan Kardiovaskular/Syok	
- Ada	6 (14,6%)
- Tidak ada	35 (85,4%)
Kelainan SSP (Skor GCS)	
- < 15	6 (14,6%)
- 15	35 (85,4%)

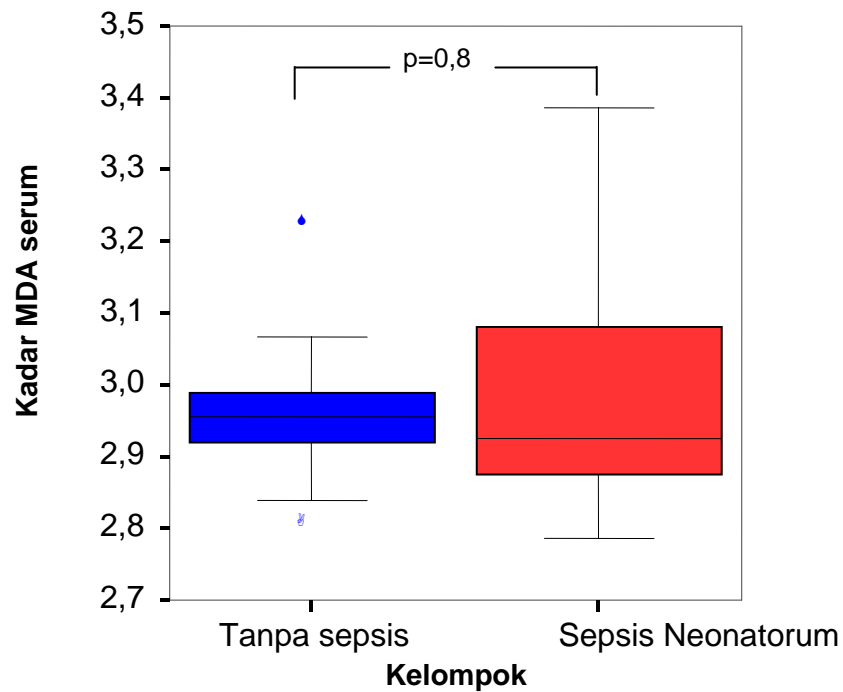
5.3. Kadar MDA serum pada neonatus tanpa sepsis dan sepsis neonatorum

Kadar MDA serum pada sepsis neonatorum diukur sebanyak 2 kali, yaitu MDA 1 yang diukur pada saat diagnosis sepsis ditegakkan dan MDA 2 yang diukur pada hari ke-5 perawatan atau sebelumnya bila terjadi perburukan, yaitu terjadi gagal organ (sepsis berat) atau sampel meninggal. Sampel darah untuk pengukuran MDA serum pada neonatus tanpa sepsis hanya diambil satu kali.

Hasil uji normalitas distribusi data dengan uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa kadar MDA neonatus tanpa sepsis dan kadar MDA1 serum sepsis neonatorum memiliki distribusi yang tidak normal. Kadar MDA serum pada neonatus tanpa sepsis dan sepsis neonatorum ditampilkan pada tabel 9. Sedangkan perbandingan distribusi kadar MDA serum pada neonatus tanpa sepsis dengan sepsis neonatorum ditampilkan pada gambar 1.

Tabel 9. Kadar MDA neonatus tanpa sepsis dan sepsis neonatorum (MDA 1)

Kelompok	Rerata	Simpang			n
		Baku	Median	Maximum	
Tanpa Sepsis	2.96	0.117	2.96	3.22	10
Sepsis Neonatorum	2.97	0.138	2.93	3.39	41



Gambar 1. Kadar MDA serum pada neonatus tanpa sepsis dan pada sepsis neonatorum (diukur pada saat diagnosis ditegakkan). Nilai p menunjukkan nilai signifikansi yang diperoleh dengan uji Mann-Whitney.

Tabel 9 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA serum sepsis neonatorum lebih tinggi dibanding neonatus tanpa sepsis akan tetapi secara statistik berbeda secara tidak bermakna ($p=0,8$). Gambar 1 menunjukkan rentang distribusi kadar MDA serum sepsis neonatorum lebih lebar dibanding neonatus

tanpa sepsis, hal tersebut menyebabkan nilai median pada neonatus tanpa sepsis tampak lebih tinggi dibanding sepsis neonatorum.

Hasil uji normalitas distribusi data dengan uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa kadar MDA1 dan MDA 2 serum pada sepsis neonatorum memiliki distribusi yang tidak normal.

Kadar MDA serum pada sepsis neonatorum ditampilkan pada tabel 10.

Tabel 10. Kadar MDA 1 dan MDA 2 (ng/dL) sepsis neonatorum

Variabel	Rerata	SB	Median	Minimum	Maksimum
MDA 1	2,97	0,14	2.93	2,79	3,39
MDA 2	3,05	0,34	2.99	2,79	4,48

Tabel 10 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA 2 adalah lebih tinggi dibanding kadar MDA 1, walaupun demikian hasil uji Wilcoxon menunjukkan ada perbedaan yang tidak bermakna antara kadar MDA 1 dan MDA 2 pada sepsis neonatorum ($p=0,2$).

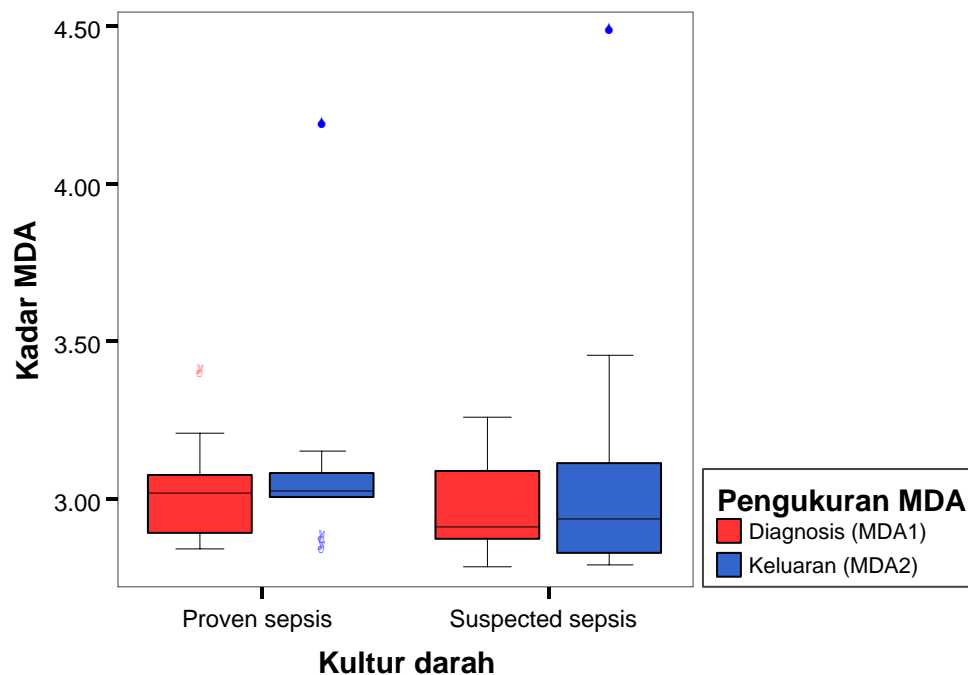
Kadar MDA serum pada sepsis neonatorum berdasarkan hasil kultur darah ditampilkan pada tabel 11.

Tabel 11. Kadar MDA 1 dan MDA 2 pada sepsis neonatorum berdasarkan hasil kultur darah

Variabel	Hasil kultur darah				p
	<i>Proven sepsis</i>		<i>Suspected sepsis</i>		
	Rerata (SB)	Median	Rerata (SB)	Median	
MDA 1	3,03 (0,18)	3,02	2,96 (0,12)	2,91	0,3
MDA 2	3,14 (0,40)	3,03	3,03 (0,32)	2,94	0,2

* Uji Mann-Whitney

Tabel 11 menunjukkan rerata kadar MDA1 dan MDA2 serum sepsis neonatorum dengan proven sepsis adalah lebih tinggi dibanding suspected sepsis, akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna (MDA1 $p=0,3$, MDA2 $p=0,2$). Perbandingan kadar MDA1 dan MDA2 pada proven sepsis dan suspected sepsis juga ditampilkan pada gambar 2.



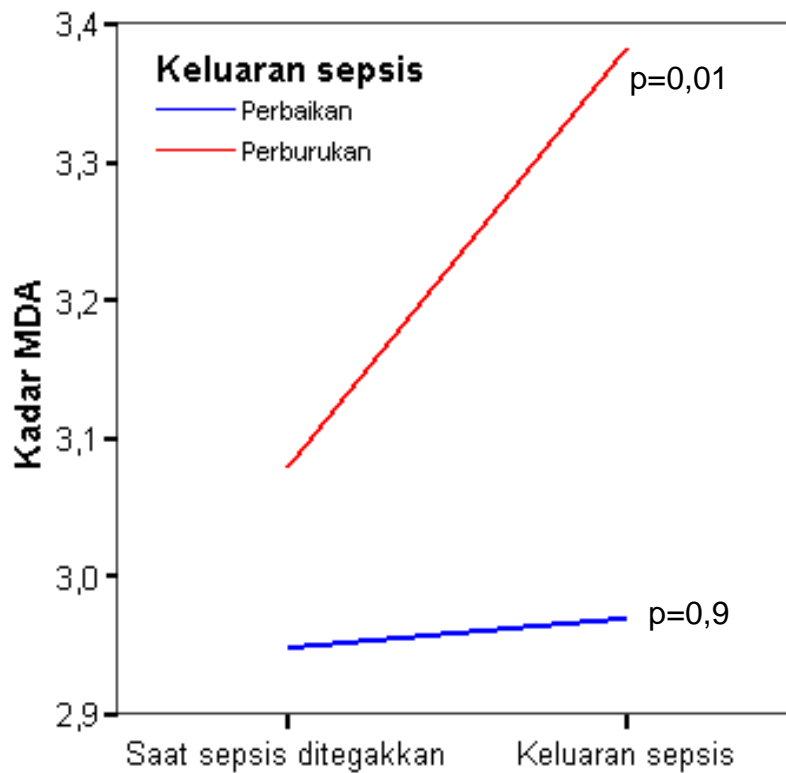
Gambar 2. Kadar MDA1 dan MDA2 sepsis neonatorum berdasarkan hasil kultur darah.

Gambar 2 juga menunjukkan kadar MDA2 pada kelompok proven sepsis maupun suspected sepsis adalah lebih tinggi dibanding MDA1. Namun hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah tidak bermakna, pada kelompok proven sepsis $p=0,4$ sedangkan pada kelompok suspected sepsis $p=0,5$.

Tabel 12. Kadar MDA 1 dan MDA 2 pada sepsis neonatorum berdasarkan keluaran

Variabel	Keluaran				p
	Perbaikan		Perburukan		
	Rerata (SB)	Median	Rerata (SB)	Median	
MDA 1	2,95 (0,117)	2,91	3,08 (0,172)	3,06	0,03
MDA 2	2,97 (0,182)	2,93	3,38 (0,591)	3,10	0,006

* Uji Mann-Whitney



Gambar 3. Perubahan kadar MDA pada sepsis neonatorum. Nilai p menunjukkan signifikansi perbedaan kadar MDA 1 dengan MDA 2 yang diperoleh dengan uji Wilcoxon

Tabel 12 menunjukkan kadar MDA 1 serum pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding yang mengalami keluaran perbaikan ($p=0,03$). Demikian juga kadar MDA2 serum pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan juga lebih tinggi secara bermakna dibanding pada yang mengalami keluaran perbaikan ($p=0,01$). Perubahan kadar MDA dapat dilihat pada gambar 3.

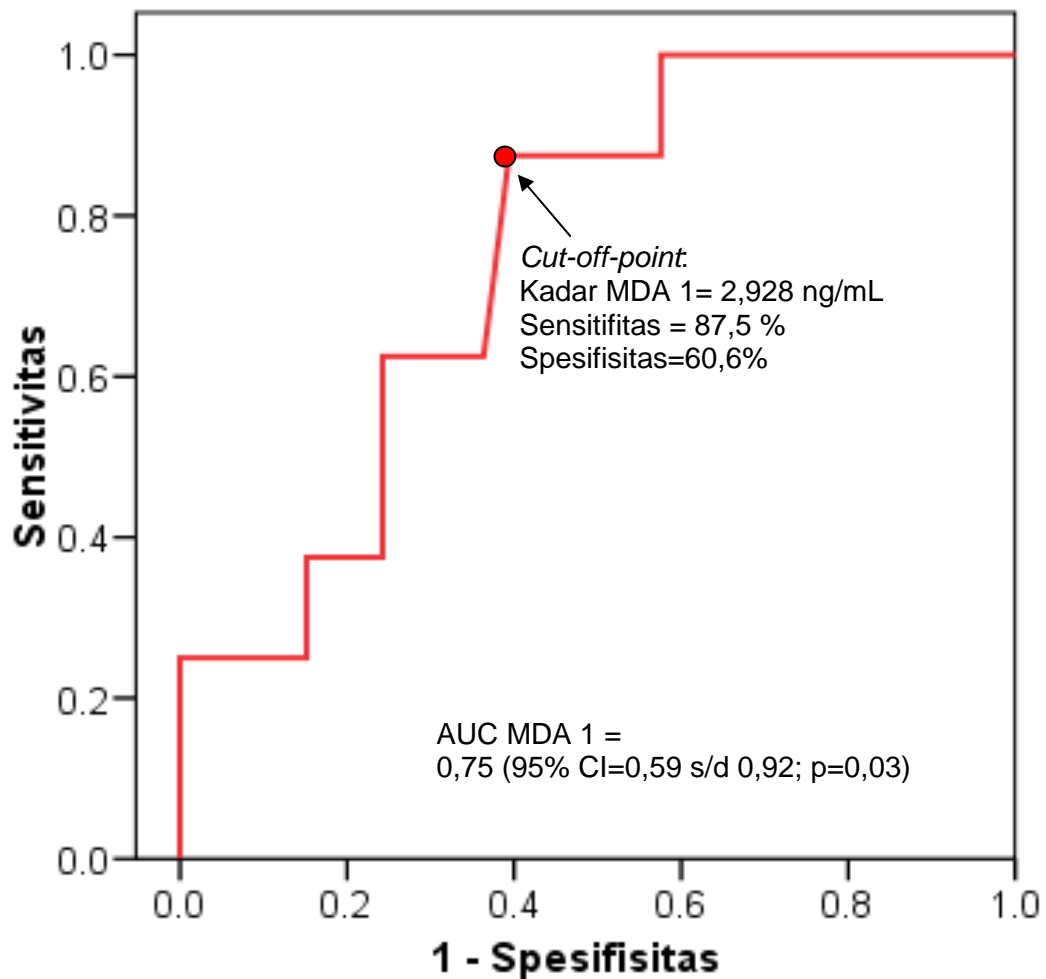
Gambar 3 menunjukkan bahwa pada kelompok sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perbaikan terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara kadar MDA 1 dengan MDA 2. Sedangkan pada kelompok sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar MDA 1 dengan MDA 2 ($p=0,006$). Berdasarkan hasil tersebut, maka dapat diketahui bahwa pada kelompok sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan terjadi peningkatan yang bermakna pada kadar MDA serum.

5.4. Kadar MDA serum sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum

Penilaian kadar MDA serum untuk dapat digunakan sebagai indikator yang memprediksi keluaran pada sepsis neonatorum dilakukan dengan uji ROC seperti yang ditampilkan pada gambar 4.

Gambar 4 menunjukkan bahwa luas area dibawah kurva ROC kadar MDA serum 1 adalah 0,75 (95% CI=0,59 s/d 0,92; $p=0,03$). Berdasarkan hal

tersebut maka dapat diketahui bahwa kadar MDA serum 1 dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum oleh karena luas area dibawah kurva ROC > 0,7. Gambar 4 juga menunjukkan bahwa nilai *cut-off-point* kadar MDA serum 1 adalah 2,928 ng/mL. Berdasarkan nilai tersebut, maka kategori kadar MDA1 serum ditampilkan pada tabel 13.



Gambar 4 . Kurva ROC kadar MDA 1 sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum

Tabel 13 menunjukkan besarnya risiko relatif untuk terjadinya perburukan pada sepsis neonatorum dengan kadar MDA serum $1 \geq 2,928$ ng/mL adalah 7,4 kali lebih besar bila dibanding dengan yang memiliki kadar MDA serum $1 < 2,928$ ng/mL. Selain itu juga diperoleh nilai sensitivitas yang tinggi yaitu 87,5 %, akan tetapi tidak cukup spesifik oleh karena nilai spesifisitas hanya 60,6%. Nilai duga positif juga rendah yaitu sebesar 35,0% sedangkan nilai duga negatif adalah 95,2%. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa kadar MDA serum 1 memiliki sensitivitas yang tinggi tetapi tidak spesifik sebagai indikator untuk memprediksi keluaran pada sepsis neonatorum.

Tabel 13. Hubungan antara Kadar MDA serum 1 dengan keluaran pada sepsis neonatorum

Kategori MDA 1	Keluaran sepsis neonatorum			
	Perburukan		Perbaikan	
	n	(%)	n	(%)
$\geq 2,928$ ng/mL	7	(17,1%)	13	(31,7%)
$< 2,928$ ng/mL	1	(2,4%)	20	(48,8%)
Uji Fisher exact				p=0,02
Risiko relatif= 7,4 (95% CI=1,0 s/d 54,5)				
Sensitivitas = 87,5 % (95% CI=64,6 s/d 100)				
Spesifisitas = 60,6 % (95% CI=43,9 s/d 77,3)				
Nilai Duga Positif = 35,0 % (95% CI=14,1 s/d 55,9)				
Nilai Duga Negatif = 95,2 % (95% CI=86,1 s/d 100)				

Analisis multivariat untuk menyingkirkan pengaruh variabel perancu tidak dilakukan oleh karena seluruh neonatus menggunakan jenis antibiotik yang sama dan hasil kultur positif menunjukkan seluruhnya adalah kuman penyebab hemolisis.

BAB 6

PEMBAHASAN

Dalam proses metabolisme normal eritrosit maupun sel tubuh lainnya dihasilkan beberapa oksidan kuat/Spesies Oksigen Reaktif (SOR) yang terus menerus dibentuk dalam jumlah besar di dalam sel melalui jalur metabolik tubuh yang merupakan proses biologis normal karena berbagai rangsangan, misalnya radiasi, tekanan parsial oksigen (pO₂) tinggi, paparan zat-zat kimia tertentu, infeksi maupun inflamasi. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara produksi oksidan dan antioksidan dalam tubuh, maka akan terjadi stres oksidatif. MDA adalah suatu senyawa yang sangat reaktif yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid, dan biasanya digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif.^{28,29}

Pada penelitian sebelumnya oleh Kapoor melaporkan adanya peningkatan kadar MDA serum pada sepsis neonatorum, dan menyatakan bahwa kadar MDA sepsis neonatorum lebih tinggi secara bermakna dibanding neonatus tanpa sepsis.⁶³ Batra S juga melaporkan adanya peningkatan kadar MDA serum pada sepsis neonatorum.⁶⁴ Pada penelitian ini dijumpai kadar MDA serum sepsis neonatorum pada saat diagnosis sepsis ditegakkan lebih tinggi dibanding neonatus tanpa sepsis namun secara tidak bermakna. Hal ini didukung oleh hasil penelitian Yigit (1998) yang menyatakan bahwa kadar MDA serum pada sepsis neonatorum tidak berbeda secara bermakna

dibandingkan bayi tanpa sepsis , dan menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar MDA serum pada bayi yang lahir spontan dengan *Sectio Caesarea*.⁶⁵ Dapat dijelaskan bahwa banyak faktor yang berpengaruh terhadap kadar MDA serum, sehingga pada neonatus tanpa sepsis yang dilahirkan secara spontan dapat memiliki kadar MDA serum yang tinggi pula. Yigit juga menyatakan dalam penelitiannya bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar MDA serum pada bayi yang lahir spontan dengan *Sectio Caesarea*, dalam penelitiannya dikatakan pula bahwa usia kehamilan dan berat lahir tidak berkorelasi dengan kadar MDA, namun pada penelitian lain dikatakan bahwa neonatus dengan IUGR yang lahir dari ibu gizi kurang memiliki kadar MDA serum yang lebih tinggi (dua kali lipat) dari neonatus dengan berat lahir normal.²³

Pemberian oksigen pada sepsis neonatorum juga berpengaruh terhadap kadar MDA serum sebagaimana dijelaskan oleh Khaw KS dkk (2002) dalam penelitiannya terhadap ibu-ibu hamil yang menerima oksigenasi 21% sebagai kontrol dan sebagai perlakuan diberikan oksigen 60% pada operasi *Sectio Caesarea* dengan regional anestesi (*Sub Arachnoid Block*) didapatkan peningkatan lipid peroksidasi baik pada darah ibu maupun darah bayi yang dilahirkan.³¹

Dalam penelitian ini didapati kadar MDA serum pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan meningkat secara bermakna bila dibanding pada sepsis neonatorum yang mengalami perbaikan. Kapoor K

juga melaporkan bahwa pada sepsis neonatorum yang disertai dengan disfungsi organ dijumpai adanya perubahan kadar MDA serum yang bermakna.⁶⁴

Kadar MDA serum keluaran yang tinggi pada kelompok keluaran sepsis neonatorum yang mengalami perburukan ini dapat dijelaskan dengan mengingat kembali bahwa banyak faktor yang berpengaruh terhadap kadar MDA. Salah satu perubahan yang merupakan respon terhadap infeksi/sepsis ialah terjadinya perubahan fisiologis sistem imun baik imunitas humoral maupun imunitas seluler, dalam upaya mengimbangi atau melakukan reaksi eliminasi mikroba melalui pembentukan komplemen, antibodi dan pengeluaran beberapa mediator inflamasi.^{3,4,38-40} Respon inflamasi sistemik pada yang yang disebabkan oleh bakteri, virus maupun jamur adalah sama, yaitu terjadi produksi sitokin proinflamasi, molekul adhesi, mediator vasoaktif, dan terbentuknya SOR.^{3,43} Hilangnya keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dalam tubuh mendasari terjadinya sepsis yang mengakibatkan peningkatan pembentukan SOR dan mengakibatkan peningkatan kadar MDA.

Neonatus memiliki imunitas yang rendah sehingga sangat rentan untuk terjadi sepsis. Pada sepsis terdapat hubungan erat antara inflamasi dan koagulasi. Munculnya SOR dan radikal oksigen pada infeksi bakteri mempunyai potensi untuk menimbulkan kerusakan oksidatif pada eritrosit sehingga dapat mengakibatkan terjadinya hemolisis.¹⁸ Disamping itu penggunaan antibiotik tertentu dapat menyebabkan terjadinya hemolisis. Demikian pula invasi bakteri-bakteri tertentu pun dapat mengakibatkan

terjadinya hemolisis. Aktivasi komplemen C5 sampai C9 akan menyebabkan terjadinya cedera membran berupa lisis eritrosit, kebocoran membran plasma dari sel berinti dan lisis bakteri gram negatif yang disebut dengan kompleks membran litik.⁴⁵

Vento dkk (2001) meneliti kadar antioksidan pada bayi yang mendapatkan resusitasi dengan udara biasa (21%) dibandingkan dengan bayi yang mendapat oksigen 100%, didapatkan hasil sampai pada hari ke-28 kenaikan antioksidan tidak dapat mengatasi terjadinya stres oksidatif.³⁰ Pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan (*severe sepsis*/terjadi gagal organ ataupun meninggal) terjadi peningkatan radikal bebas dan penurunan antioksidan, sehingga terjadi peningkatan stres oksidatif dan selanjutnya diikuti oleh peningkatan kadar MDA sebagai hasil dari peroksidasi lipid yang meningkat pula. Penelitian yang dilakukan oleh Nielsen F. dkk (Denmark, 1997) menjelaskan bahwa terjadi penurunan kadar antioksidan pada pasien-pasien dengan syok septik dan didapatkan peningkatan kadar TBARS plasma pada pasien dengan disfungsi dua atau lebih organ, yang mengindikasikan terjadinya peroksidasi lipid.⁴⁶ Penelitian yang dilakukan di *Hacettepe University Hospital* terhadap 58 neonatus aterm dengan hiperbilirubinemia didapatkan kadar MDA serum lebih tinggi pada bayi hiperbilirubinemia dengan hemolisis dibanding dengan kontrol.²⁴ Semua faktor tersebut di atas menjelaskan banyak hal yang dapat berpengaruh terhadap kadar MDA serum.

Adapun faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keluaran sepsis neonatorum antara lain adalah kecepatan serta ketepatan dalam penegakan diagnosis mengingat gejala klinis yang tidak khas pada neonatus, manajemen/pengelolaan secara tepat dan segera baik meliputi suportif maupun kausatif, pengelolaan diet yang adekuat, serta komplikasi yang muncul. Selain hal-hal tersebut di atas, faktor risiko juga ikut andil terhadap keluaran sepsis pada neonatus, misalnya berat lahir bayi, maturitas, imunitas yang sangat rendah serta fungsi organ yang belum sempurna akan memperberat sepsis yang dialami oleh neonatus.

Goode et al melaporkan adanya penurunan kadar antioksidan pada pasien-pasien dengan syok septik dan didapatkan peningkatan kadar TBARS plasma pada pasien dengan disfungsi dua atau lebih organ, yang mengindikasikan terjadinya peroksidasi lipid.⁴⁹ Dapat disimpulkan berdasarkan teori serta hasil penelitian di atas bahwa semakin berat derajat sepsis, maka akan semakin banyak pula dilepaskan oksidan/radikal bebas dan menurunnya antioksidan yang selanjutnya akan mengakibatkan peningkatan stres oksidatif dalam tubuh dan akan mengakibatkan pula peningkatan kadar MDA serum.

Untuk mengetahui apakah kadar MDA serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum, maka digunakan uji statistik ROC. Hasil uji statistik ROC dianggap dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis

neonatorum apabila luas area dibawah kurva (AUC) $\geq 0,7$. Hasil penelitian ini menunjukkan kadar MDA serum pada saat diagnosis sepsis ditegakkan dapat dipergunakan untuk memprediksi prognosis keluaran pada sepsis neonatorum. Berdasarkan analisis ROC diketahui *cut-off-point* kadar MDA serum untuk memprediksi keluaran pada sepsis neonatorum adalah 2,928 ng/dL. Hasil analisis juga menunjukkan sepsis neonatorum dengan kadar MDA serum $\geq 2,928$ ng/dL saat diagnosis sepsis ditegakkan mempunyai risiko untuk terjadinya keluaran buruk 7,4 kali lebih besar dibanding dengan sepsis neonatorum yang memiliki kadar MDA serum $< 2,928$ ng/dL. MDA merupakan senyawa ketoaldehid yang diproduksi pada proses dekomposisi peroksidatif senyawa lemak tak jenuh. Kadar MDA yang tinggi dalam plasma disebabkan oleh karena kerusakan jaringan akibat terjadinya stres oksidatif. Sepsis neonatorum dengan kadar MDA serum yang tinggi menunjukkan adanya kerusakan jaringan yang lebih besar. MDA sendiri juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan, sehingga kadar MDA yang tinggi juga turut berperan dalam memperberat kerusakan jaringan yang terjadi. Walaupun demikian hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar MDA pada saat diagnosis sepsis ditegakkan cukup sensitif namun tidak spesifik untuk memprediksi keluaran pada sepsis neonatorum. Hal ini mungkin disebabkan oleh karena metode test TBARS dengan spektrofotometri memiliki beberapa kelemahan. Beberapa senyawa aldehid selain MDA juga dapat bereaksi dengan TBARS dan pada

pemeriksaan spektrofotometri ikut terukur pula absorbansi yang sama dengan MDA. Selain itu MDA bukan produk yang spesifik dari proses peroksidasi lipid sehingga dapat menimbulkan positif palsu yang berakibat nilai duga positif yang rendah. Metode pemeriksaan lain yaitu dengan menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dilaporkan dapat meningkatkan spesifisitas pada pemeriksaan kadar MDA serum.³⁴ Dengan mempertimbangkan banyak faktor yang berpengaruh terhadap keluaran sepsis khususnya penyulit yang terjadi selama perawatan, maka diperlukan pemeriksaan lain untuk mengetahui fungsi organ sehingga spesivisitas penilaian keluaran sepsis akan dapat ditingkatkan.

Pada penelitian ini analisis terhadap variabel perancu pemberian antibiotik pemicu hemolisis dan kuman penyebab hemolisis tidak kami lakukan. Hal ini disebabkan karena seluruh sepsis neonatorum yang menjadi subyek penelitian kami menerima obat tersebut, maka variabel tersebut tidak perlu dianalisis. Sedangkan pada variabel jenis kuman, oleh karena sebagian data tidak ditemukan kuman pada hasil kultur darah (steril), maka data ini tidak dapat digunakan untuk analisis. Hal ini mungkin disebabkan karena kesalahan dalam teknik pengambilan sampel darah serta pemeriksaan mikrobiologi.

Adapun hal-hal yang merupakan keterbatasan penelitian kami adalah sebagai berikut :

- Keterbatasan pada alat yang digunakan untuk pemeriksaan MDA.

Pada penelitian ini kadar MDA diukur dengan menggunakan

menggunakan metoda spektrofotometri bukan menggunakan pemeriksaan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).

- Pemeriksaan dilakukan pada sampel serum darah yang telah dibekukan tidak dilakukan langsung pada sampel darah segar. Hal ini terpaksa dilakukan mengingat pengukuran kadar MDA dilakukan UGM Yogyakarta sehingga untuk efisiensi pemeriksaan serum MDA dilakukan secara kolektif setelah seluruh sampel terkumpul. Pada penelitian ini sejumlah sampel mengalami kerusakan sehingga terpaksa tidak dapat digunakan.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kadar MDA serum saat diagnosis sepsis ditegakkan dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar MDA serum pada sepsis neonatorum lebih tinggi bila dibandingkan dengan kadar MDA neonatus tanpa sepsis, namun perbedaan tersebut tidak bermakna. Kadar MDA 2 pada sepsis neonatorum lebih tinggi dibanding kadar MDA 1, namun perbedaan tersebut tidak bermakna. Kadar MDA 1 pada kelompok keluaran yang mengalami perburukan lebih tinggi secara bermakna dibanding pada kelompok keluaran yang mengalami perbaikan. Demikian pula kadar MDA 2 pada kelompok keluaran yang mengalami perburukan lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok keluaran yang mengalami perbaikan.

Pada kelompok keluaran yang mengalami perbaikan, didapatkan kadar MDA 2 lebih tinggi namun tidak bermakna dibanding kadar MDA 1. Sedangkan pada kelompok keluaran yang mengalami perburukan, kadar MDA 2 lebih tinggi secara bermakna dibanding kadar MDA 1. Nilai *cut off point* kadar MDA 1 adalah 2,928 ng/mL.

7.2. Saran

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor perancu antara lain dari faktor ibu misalnya adanya penyakit kehamilan, cara persalinan, pemberian oksigen dan sebagainya serta faktor neonatus misalnya kelainan genetik pada eritrosit, IUGR, usia gestasi, asfiksia, jenis kuman, penggunaan antibiotika dan sebagainya yang dapat menyebabkan kenaikan kadar MDA serum.
2. Dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan beberapa parameter stres oksidatif selain kadar MDA untuk mengetahui keluaran sepsis pada neonatus secara akurat.
3. Untuk mengatasi keterbatasan penelitian tentang kurang spesifiknya pemeriksaan kadar MDA dengan metode spektrofotometri, maka untuk penelitian selanjutnya pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan dengan pemeriksaan HPLC sehingga dapat diperoleh kadar MDA murni.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jain N, Jain VB. Neonatal Sepsis. Dalam: The Neonate. A Practical Manual of Common Newborn Problems. New Delhi: Aditya Med Publ; 2003. h. 80-4.
2. Stoll BJ. Infections of Neonatal Infant. Dalam: Behrman RF, Kleigman RM, Jenson HB. Editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004.h. 623-40.
3. Short MA. Linking the Sepsis Triad of Inflammation, Coagulation, and Suppressed Fibrinolysis to Infants. Adv Neonatal Care 2004; 5: 258-73
4. Shulman ST. Pengenalan Penyakit Infeksi. Dalam: Dasar Klinis dan Biologis Penyakit Infeksi Edisi IV (terjemahan). Gajah Mada University Press; 1994.h.1-5
5. Latief A. Pendekatan diagnosis sepsis. Dalam: Prosiding Simposium Nasional PGD VI: Pendekatan Mutakhir Tata Laksana Sepsis Pediatrik; 2003. Medan. h.28-35.
6. Gupte S, Chowdhry J, Neonatal Septicemia: current concept. Dalam: Gupte S (Ed). Recent Advances in Pediatrics. Neonatal Emergencies. 1st Ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2003.h. 261-72.
7. Gerdes JS. Diagnosis and Management of Bacterial Infections in the Neonate. Pediatr Clin North Amer 2004;51: 939-59.
8. Departemen Kesehatan & Kesejahteraan Sosial RI. Sensus Kesehatan Rumah Tangga (SKRT). 2002.
9. Anonymous. Protap Pelayanan Perinatologi RSDK. Unpublished

10. Rohsiswatmo R. Kontroversi Diagnosis Sepsis Neonatorum. Dalam: Update in Neonatal Infection. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII. Jakarta;2005.h.32-4.
11. Glauser MP. Pathophysiology Basis of Sepsis: Considerations for Future Strategies of Intervention. J Crit Care Med 2000; 28: S4-S7
12. Paterson, R. L., and Webster N. R., Sepsis and Inflammatory Response Syndrome. J Royal Coll Surg Edinburgh 2002; 45:178-82
13. Chaerulfatah A. Sepsis dan Syok Septik, Dalam: Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak, Infeksi & Penyakit Tropis, Edisi Pertama, Balai Penerbit FKUI, Jakarta; 2002. h.391-98
14. Marshall, John C, Taneja R. Terminology and Conceptual Challenges, Dalam: Sepsis and Multiple Organ Dysfunction. A Multidisciplinary Approach. Philadelphia:WB Saunders Company; 2000. h.12-8
15. Proulx F, Fayon M, Farell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome In Children. Chest. 1996;109:1033-7
16. Langseth L. Oxidants and Antioxidants: Some Basic Concepts. Dalam: Bracco U, Jardine NJ (Eds). Oxidants, Antioxidants, and Disease Prevention. Belgium: International Life Science Institute; 1994. h. 1-4.
17. Suryohudoyo P. Oksidan, Antioksidan dan Radikal bebas. Dalam: Ilmu Kedokteran Molekuler. Kapita Selekta. Jakarta: Sagung Seto. 2000.h. 31-46.
18. Oski FA, Naiman JL. Disorder of Red Cell Metabolism. Dalam: Hematologic problems in the Newborn. Edisi-2. Philadelphia: WB Saunders Co; 1972.h. 83-132.

19. Droge W. Free Radicals in the Physiology Control of Cell Function. *Physiol Rev* 2003; 82: 47-95.
20. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Patogenesis Infeksi Bakteri. Dalam : Jawetz, Menick, & Adelberg's Mikrobiologi Kedokteran. 22nd Ed. Terjemahan Bonang G. Jakarta: EGC;2005.h.205-22
21. Schwartz RS, Berkman EM, Silberstein LE. Autoimmune Hemolytic Anemias. Dalam: Hoffman R, Benz EJ Jr Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al., eds. *Hematology: basic principles and practice*. 3d ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.h.624.
22. Hendromartono S. Peran Radikal Bebas terhadap Komplikasi Vaskuler. *Majalah Penyakit Dalam Udayana* 2000;1:89-92
23. Gupta P, Narang M, Banerjee BD. Oxidative Stress in Term Small for Gestational Age Neonates Born to Undernourished Mothers. *BMC Pediatrics* 2004; 4:14.
24. Yigit S, Yurdakok M, Oran O. Serum Malondialdehyde Concentration in Babies with Hyperbilirubinaemia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1999;80:235-7.
25. Roman J, Fernandez F, Velasco F, Rojas R, MRoldan MR, Torres A. Serum TNF levels in neonatal sepsis and septic shock *Acta Paediatrica* 1993; 82: 352–354.
26. Jessen KM, Lindboe SB, Anncatrine Luisa Petersen AL, Eugen-Olsen J, Benfield T. Common TNF- α , IL-1 β , PAI-1, uPA, CD14 and TLR4 polymorphisms are not associated with disease severity or outcome from Gram negative sepsis. *BMC Infect Dis* 2007, 7:108

27. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 30) : 14S-21S
28. De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermulen NPE. Biomarker of free radical damage. Application in experimental animals and humans. *Free Rad Biol Med* 1998; 26: 202-26
29. Gaetani GF, Kirkman HS, Mangerini R, Ferraris AM. Importance of Catalase in the Disposal of Hydrogen Peroxide within human erythrocytes. *Blood* 1994; 84: 325-30.
30. Vento M, Asensi M, Sastre J, Gracia-Sala F, Pallardo FV and Vina J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 2001;107:642-7.
31. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP and Rogers MS. Effect of High Inspired Oxygen Fraction During Elective Caesarean Section under Spinal Anaesthesia on Maternal and Fetal Oxygenation and Lipid Peroxidation. *Br J Anaesth* 2002;88;18-23.
32. Saugstad OD, Rootwelt T and Aalen O, 1998. Resuscitation of Asphyxiated Newborn Infants with room air or Oxygen: an International controlled trial: the Resair 2 Study. *Pediatrics* 1998;102: e1.
33. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radical and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:488-502
34. Konig D, Berg A. Exercise and Oxidative Stress: is there a need for additional antioxidant. *Osterreichisches J Fur Sportmedizin* 2002;3: 6-15

35. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease. *Clin Chem* 2006;52:601–23.
36. Harianto A, Indarso F, Etika R, Damanik SM. Manifestasi klinis dan penanganan sepsis neonatorum. Dalam : Permono B, Soeparto P, Kaspan F, Soegiyanto S, Soejoso DA, Narendra MB, Noer MS, editor. *Kapita Selekta Ilmu Kesehatan Anak. Continuing education Ilmu Kesehatan Anak*; 2002. h.121-8
37. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Members of the International Consensus Conference on Neonatal Sepsis. Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8
38. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis : a new hypothesis for pathogenesis of the diseases process. *Chest* 1997;112:235-43.
39. Wheeler AP, Benard GM. Treating patient with severe sepsis :current concept. *NEJM* 1999; 340: 270-9.
40. Setiati ET. Mekanisme imun reaksi inflamasi. Dalam: Notoatmodjo H, Hapsari, editor. *Penatalaksanaan alergi dan infeksi pada bayi dan anak masa kini*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2002.h.55-63.
41. Jenson HB, Pollock BH, Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99: 1-11.
42. Das UN. Critical Advances in septicaemia and septic shock. *Crit Care* 2000;4: 290-6
43. Kosim MS. Pola infeksi nosokomial di bangsal bayi baru lahir. Dalam: Firmansyah A, Sastroasmoro S, Trihono PP, Pujiadi A, Tridjaja B, Mulya GD, dkk, editor. *Buku*

- naskah lengkap KONIKA XI Jakarta. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia Pusat;1999.h.536-45.
44. Haque KN. Definitions of Bloodstream Infection in the Newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:545-9
45. Kosim MS. Manajemen sepsis neonatal. Dalam : Hot Topics in pediatric disease. PKB IKA. Banjarmasin : IKA FK Unlam/RSUD Ulin;2003.
46. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen 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
47. Sagraves R. Pediatric Infectious Diseases: Sepsis and Meningitis. Pharmacotherapeutics. Available from URL: <http://www.uic.edu/classes/pmpr/pmpr652/Final/sagraves/idpeds.html>.
48. Needleman, Joshua P. dan Ackerman, Alice D. Overwhelming Sepsis. Dalam: Handbook of Pediatric Intensive Care. 3rd Ed. Pennsylvania:Williams&Wilkins;1998.h.496-515
49. MacDonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative Stress and Gene Expression in Sepsis. *Br J. Anaesth*, 2003; 90: 221-32
50. Stroncek D, Procter JL, Johnson J. Drug Induced Hemolysis: Cefotetan-dependent hemolytic anemia. An Acute Intravascular Immune Transfusion Reaction. *Am J Hematol*, 2000; 64(1):67-70.
51. Dacie JV. The Haemolytic Anaemias; Vol. 5, Drug and Chemical-induced Haemolytic Anaemias, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.

52. Hashim MJ, Guillet R. Common Issues in the Care of Sick Neonates. *Am Fam Physician* 2002;66:1685-92.
53. Witek-Janusek L, Cusack C. Neonatal Sepsis. Confronting the Challenge. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1994; 6: 405-19.
54. Sack GH. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Dalam: *Medical Genetics*. New York: McGraw-Hill;1999.h.153-54.
55. Latief A. Pendekatan diagnosis sepsis. Dalam: *Simposium Nasional PGD VI : Pendekatan Mutakhir Tata Laksana Sepsis Pediatrik*; Medan.; 2003.h.28-35.
56. Monintja HE. Infeksi sistemik pada neonatus. Dalam: Yu VYH, Monintja HE, editor. *Beberapa masalah perawatan intensif neonatus*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1997.h.545-9.
57. Speer ME. Bacterial Infection in the neonate: an overview. Dalam: Rao MN, Sagar DV, Fernandez A, editor. *Recent advances in neonatology*. 11th Ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical publishers; 2004.h.24-9
58. Anderson-Berry AL, Bellig LL. Neonatal sepsis. Available from URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic2630.htm>
59. Aggarwal R. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr* 2001;68: 1143-7.
60. Sales-santos M, Bunye MO. The complete blood count and hematologic finding as screening criteria for neonatal sepsis. *Proceedings of Makati Medical Center*;199:40-

61. Naglie R. Neonatal Sepsis. Dalam: Gomella TL, editor. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. 14th Ed. New York : Lange Medical Book; 1999.h.408-40.
62. Lokeshwar MR, Shah N, Manglani M, Immunohematology of neonatal sepsis applications in septic newborns. Dalam: Dutta AK, Sachdeva A, editor. Textbook of neonatal hematology oncology. 1st Ed. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers;2003.h.187-205.
63. Kapoor K, Basu S, Das BK, Bhatia BD. Lipid Peroxidation and Antioxidants in Neonatal Septicemia. J Trop Ped 2006 52(5):372-375
64. Batra S, Kumar R, Seema, Kapoor AK, Ray G. Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis. Ann Trop Paed 2000; 20: 27-33.
65. Yigit S, Yurdakok M, Kilinc K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G. Serum Malondialdehyde Concentration as a Measure of Oxygen Free Radical Damage in Preterm Infants. Journal: Turk J Pediatr 1998;40(2):177-83.

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Nahwa Arkhaesi
Tempat/tanggal lahir : Tegal, 25 Oktober 1969
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan
Alamat : Jl. Tampomas Selatan no. 12 A Semarang

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri Petompon II Semarang : Lulus tahun 1981
2. SMP Negeri 7 Semarang : Lulus tahun 1984
3. SMA Negeri 3 Semarang : Lulus tahun 1987
4. FK UNISSULA Semarang : Lulus tahun 1997
5. PPDS-I Ilmu Kesehatan Anak UNDIP : 2002 – sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : 2002 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter PTT di Puskesmas Kaliwungu Kab. Kendal (Th. 1997-2000)

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua : Ayah : Prof. DR. H. Abu Su'ud
Ibu : Futikha, SH
2. Nama Suami : AKBP Drs. A. Yudi S, SH, MH
3. Nama Anak : Alin Nida' Millatina
4. Nama Adik : 1. Kapten CKM Dr. Wildan Sani, SpU
Dr. Deasy Wirasiti, SpP
2. Trixie Salawati, SSos, MKes
Tribowo S, ST, MM

Lampiran 1

Tabel 3. Obat – obat yang dapat menyebabkan hemolisis²¹

Mechanism	Drug absorption (hapten)	Immune Complex	Autoantibody
DAT	Positive anti-IgG	Positive anti-C3	Positive anti-IgG
Site of Hemolysis	Extravascular	Intravascular	Extravascular
Medications	Penicillin Ampicillin Methicillin Carbenicillin Cephalothin Cephaloridine	Quinidine Phenacetin Hydrochlorothiazide Rifampin (Rifadin) Sulfonamides Isoniazid Quinine Insulin Tetracycline Melphalan Acetaminophen Hydralazine Probenecid Chlorpromazine Streptomycin Fluorouracil Sulindac	Alpha-methyldopa Mefenamic acid L-Dopa Procainamide Ibuprofen Diclofenac (Voltaren) Interferon Alfa

DAT = Direct antiglobulin test

Selected Drugs that Cause Immune-Mediated Hemolysis

Lampiran 2

**JUDUL PENELITIAN : KADAR *MALONDIALDEHYDE* (MDA)
SERUM SEBAGAI INDIKATOR
PROGNOSIS KELUARAN PADA SEPSIS
NEONATORUM**

**TEMPAT PENELITIAN : BANGSAL PERAWATAN BAYI RISIKO
TINGGI (PBRT) & RAWAT GABUNG SMF
IKA / RSDK SEMARANG**

INFORMED CONSENT (PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN)

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama :
Umur : tahun
Alamat :

Selaku ayah / ibu penderita :

Dengan ini setuju dan tidak keberatan untuk mengikuti penelitian yang dilaksanakan oleh dr. Nahwa Arkhaesi (PPDS I Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP Semarang) dan akan mengikuti petunjuk/persyaratan yang ditentukan, serta tidak akan melakukan tuntutan apapun sehubungan dengan penelitian ini.

Terhadap penderita akan dilakukan pengambilan darah sebanyak 7 cc melalui pembuluh darah vena untuk pemeriksaan penegakan diagnosa sepsis. Pada penelitian ini juga akan dilakukan pengambilan darah penderita melalui tempat yang sama sebanyak 3 cc untuk dilakukan pemeriksaan kadar MDA sebanyak 2 kali (pada hari pertama saat ditegakkan diagnosa sepsis dan kedua yaitu hari ke-5

atau sebelumnya bila terdapat tanda perburukan atau kematian). Selanjutnya sampel darah akan dikirim untuk diperiksa di lab. Bioteknologi UGM Jogjakarta.

Keuntungan yang diperoleh penderita adalah mendapatkan diagnosa sedini mungkin terjadinya sepsis dan jenis kuman penyebab, sehingga dapat segera diberikan terapi antibiotik sesuai kuman penyebab. Diharapkan penderita segera mengalami perbaikan.

Kerugian yang dialami penderita pada penelitian ini dapat dikatakan hampir tidak ada, karena peneliti tidak memberikan intervensi kepada penderita. Untuk mengantisipasi risiko infeksi pada tempat pengambilan darah, maka dilakukan secara aseptik. Peneliti memilih bayi cukup bulan dengan berat lahir minimal 2.000 gram sehingga memungkinkan pengambilan sampel darah yang relatif banyak.

Selanjutnya pada penderita akan diberikan insentif berupa peralatan bayi seharga Rp 50.000,00

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Semarang,.....2007

Yang memberi penjelasan,
pernyataan,

Yang membuat

(dr.....)

(.....)

Lampiran 3

**JUDUL PENELITIAN : KADAR *MALONDIALDEHYDE* (MDA)
SERUM SEBAGAI INDIKATOR
PROGNOSIS KELUARAN PADA SEPSIS
NEONATORUM**

**TEMPAT PENELITIAN : BANGSAL PERAWATAN BAYI RISIKO
TINGGI (PBRT) & RAWAT GABUNG SMF
IKA / RSDK SEMARANG**

INFORMED CONSENT (PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN)

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama :
Umur : tahun
Alamat :

Selaku ayah / ibu : By. Ny.

Dengan ini setuju dan tidak keberatan untuk mengikuti penelitian yang dilaksanakan oleh dr. Nahwa Arkhaesi (PPDS I Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP Semarang) dan akan mengikuti petunjuk/persyaratan yang ditentukan, serta tidak akan melakukan tuntutan apapun sehubungan dengan penelitian ini.

Terhadap sampel penelitian akan dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 cc untuk dilakukan pemeriksaan kadar MDA pada bayi bukan sepsis. Selanjutnya sampel darah akan dikirim untuk diperiksa di lab. Bioteknologi UGM Jogjakarta.

Keuntungan yang diperoleh penderita adalah mendapatkan diagnosa sedini mungkin apabila terjadi infeksi, sehingga dapat segera diberikan terapi. Diharapkan penderita segera mengalami perbaikan dan mencegah beratnya infeksi.

Kerugian yang dialami penderita pada penelitian ini dapat dikatakan hampir tidak ada, karena peneliti tidak memberikan intervensi kepada penderita. Untuk mengantisipasi risiko infeksi pada tempat pengambilan darah, maka dilakukan secara aseptik. Peneliti memilih bayi cukup bulan dengan berat lahir minimal 2.000 gram sehingga memungkinkan pengambilan sampel darah yang relatif banyak.

Selanjutnya pada penderita akan diberikan insentif berupa peralatan bayi seharga Rp 50.000,00

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Semarang,.....2007

Yang memberi penjelasan,

Yang membuat pernyataan,

(dr.....)

(.....)

Lampiran 4

**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RS DR. KARIADI SEMARANG
Sekretariat : Kantor PD IV – Dekanat FK Undip
Telp / Fax. 024 – 8446905**

--

1. Nama Peneliti Utama : dr. Nahwa Arkhaesi
2. Judul Penelitian : Kadar *Malondealdehyde* (MDA) Serum Sebagai Indikator Prognosis Keluaran Pada Sepsis Neonatorum
3. Subyek : Penderita
4. Perkiraan waktu yang akan digunakan : 5 bulan
5. Ringkasan usulan penelitian termasuk tujuan, manfaat dan latar belakang penelitian :

1.2 Latar Belakang

Sepsis terjadi bila bakteri yang masuk kedalam tubuh atau sirkulasi tidak dapat dieliminasi secara efektif oleh tubuh atau terjadi kegagalan mekanisme pertahanan tubuh secara umum.^{1,2} Hal tersebut akan merangsang respon inflamasi sistemik (*Systemic Inflammatory Response Syndrome /SIRS*). Sepsis dapat berkembang menjadi berat (*severe sepsis*), dan berakhir dengan kematian.^{3,4} *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *the American Society of Critical Care Medicine* (SCCM, 1991) mendefinisikan sepsis adalah SIRS yang disebabkan oleh infeksi baik *suspected/* tersangka infeksi maupun *proven/* terbukti infeksi.⁵ Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis yang disertai disfungsi organ kardiovaskuler atau disertai gangguan nafas akut atau adanya gangguan 2 organ lain (seperti : gangguan neurologi, hematologi, urogenetal,

dan hepatologi).³ Diagnosa sepsis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan kultur darah merupakan baku emas untuk menegakkan diagnosa sepsis.³ Namun kultur darah tidak selalu menunjukkan hasil positif, hanya sekitar 40%.⁶

Angka kejadian sepsis neonatal di negara maju (1 – 5 / 1000 kelahiran), sedangkan di negara berkembang masih cukup tinggi (1,8 – 18/1000 kelahiran hidup) dimana merupakan penyebab kematian neonatal utama (42%).⁷ Di Indonesia menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2002 bahwa angka kelahiran bayi di Indonesia diperkirakan mencapai 4,6 juta jiwa per tahun, dengan angka kematian bayi (*Infant Mortality Rate*) sebesar 48/1000 kelahiran hidup.⁸ Di RS. Dr. Kariadi Semarang angka kejadian infeksi pada neonatus pada tahun 2004 adalah sebesar 33,1% dengan angka kematian 20,3%⁹, sedangkan di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2005 infeksi pada bayi baru lahir menjadi penyebab 13,68% dari seluruh kelahiran hidup dengan angka kematian sebesar 14,18%.¹⁰

Pada sepsis terjadi pelepasan sitokin proinflamasi (IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α) maupun antiinflamasi (IL-4, IL-10) oleh makrofag sehingga menyebabkan lepasnya berbagai mediator sekunder seperti mediator vasoaktif dan spesies oksigen reaktif (SOR) oleh sel-sel monosit, neutrofil dan sel endotel vaskuler yang mengawali terjadinya serangkaian proses imunoinflamasi¹¹⁻¹⁵. SOR merupakan metabolit utama yang dihasilkan melalui reduksi satu elektron oksigen (O₂) dari hasil metabolisme dan reaksi kimia dalam tubuh, yang merupakan oksidan kuat. Sebagian oksidan berbentuk radikal bebas, dan aktivitasnya dapat diredam oleh senyawa anti-oksidan. Stres oksidatif terjadi apabila SOR yang dihasilkan lebih besar dibanding dengan yang dapat diredam oleh mekanisme pertahanan sel.^{16,17}

Munculnya SOR pada infeksi mempunyai potensi untuk menimbulkan kerusakan oksidatif pada sel tubuh termasuk eritrosit sehingga dapat menimbulkan kerusakan sel dan jaringan tubuh akibat terjadinya lisis. Membran

eritrosit terdiri 2 lapisan yang tersusun oleh 2 molekul padat fosfolipid.¹⁸ Reaktivitas SOR mengakibatkan struktur molekul penyusun membran sel yang terdiri atas kolesterol, fosfolipid dan glikolipid (yang keduanya mengandung asam lemak tak jenuh) dan DNA sangat peka terhadap radikal hidroksil, sehingga akan terjadi kerusakan sel dan terbentuk banyak radikal asam lemak peroksi.^{2,17,19} Peristiwa peroksidasi lipid pada eritrosit mengakibatkan terjadinya lisis atau yang biasa dikenal dengan hemolisis.

Bakteri menginvasi akan mengakibatkan terjadinya hemolisis melalui 2 cara, yaitu secara langsung dan secara tak langsung.⁴ Mekanisme secara langsung dilakukan dengan cara menghasilkan substansi sitolisin yang dapat melarutkan eritrosit (hemolisin) atau membunuh sel jaringan atau leukosit (*leukocidins*). Secara tidak langsung, hemolisis dapat terjadi melalui serangkaian proses imunologis. Aktivasi komplemen C5 sampai C9 pun dapat menyebabkan terjadinya cedera membran berupa lisis eritrosit, kebocoran membran plasma dari sel berinti dan lisis bakteri gram negatif yang disebut dengan kompleks membran litik.^{4,20} Beberapa bahan kimia dan obat-obat tertentu dapat juga mengakibatkan hemolisis.²¹ Dengan meningkatnya kerusakan sel serta hemolisis pada sepsis neonatus maka akan meningkatkan kadar MDA (*Malondialdehyde*) dalam serum.

MDA merupakan suatu produk akhir peroksidasi lipid, yang biasanya digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid dan menggambarkan derajat stres oksidatif.²² Penelitian yang dilakukan di Bagian Pediatri dan Biokimia *University College of Medical Science*, New Delhi, India (2004) membuktikan bahwa terjadi stres oksidatif pada bayi dengan *IUGR* dibuktikan terdapat peningkatan kadar MDA dua kali lipat.²³ Penelitian yang dilakukan di *Hacettepe University Hospital* terhadap 58 neonatus aterm dengan hiperbilirubinemia didapatkan kadar MDA serum lebih tinggi pada bayi hiperbilirubinemia dengan hemolisis dibanding dengan kontrol.²⁴

Penelitian mengenai hemolisis pada neonatus sepsis dan kadar MDA sebagai hasil peroksidasi lipid membran sel eritrosit berdasarkan penelusuran pustaka sulit dijumpai. Berdasarkan uraian di atas maka peneliti ingin meneliti kadar MDA serum pada sepsis neonatus dan apakah kadar MDA tersebut dapat digunakan sebagai indikator prognosis keluaran sepsis.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah kadar MDA serum saat diagnosis sepsis ditegakkan (MDA 1) dapat dipergunakan sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui peran MDA serum sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

2. Tujuan khusus :

7. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum pada sepsis neonatorum dengan kadar MDA serum pada neonatus tanpa sepsis.
8. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 1 dengan kadar MDA serum keluaran sepsis (MDA 2) pada sepsis neonatorum.
9. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 1 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perbaikan dengan keluaran perburukan.
10. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 2 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perbaikan dengan keluaran perburukan.
11. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 1 dengan kadar MDA serum 2 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perbaikan.
12. Mengetahui perbedaan antara kadar MDA serum 1 dengan kadar MDA serum 2 pada sepsis neonatorum yang mengalami keluaran perburukan.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Pengembangan ilmu

- a. Menambah khasanah pustaka tentang kadar MDA pada sepsis neonatorum
- b. Menambah wawasan ilmu mengenai kadar MDA sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum.

2. Penelitian

Sebagai titik tolak untuk penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor-faktor perancu untuk selanjutnya diharapkan dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pada neonatus.

3. Pelayanan kesehatan

Dengan diketahui kadar MDA sebagai indikator prognosis keluaran pada sepsis neonatorum, maka :

- a. Akan lebih meyakinkan kita terhadap pemberian anti oksidan pada sepsis neonatus
- b. Diharapkan akan dapat mengantisipasi terhadap beratnya sepsis neonatus.

4. Masalah Etika : (bagaimana pendapat Saudara mengenai etika penelitian yang mungkin timbul)

- Pada penelitian ini saya tidak melakukan perlakuan sehingga dari etika penelitian tidak ada.
- Keuntungan dari responden dapat dilakukan pencegahan terjadinya sepsis neonatus awitan dini dengan pemberian antibiotik sedini mungkin.
- Keuntungan bagi bayi dapat diketahui jenis kuman penyebab sepsis neonatus sehingga dapat ditentukan macam antibiotik empirik, sambil menunggu tes kepekaan dari hasil kultur.

5. Bila penelitian ini dikerjakan pada manusia, apakah percobaan binatang juga dilakukan ?

Tidak

6. Prosedur perlakuan :

- Perlakuan pada bayi dengan klinis sepsis : akan diambil darahnya untuk menegakkan diagnosis sepsis dengan dilakukan kultur darah, pemeriksaan Hb, Ht, Leukosit, Trombosit, Prep. Darah hapus, dan kadar MDA I (pertama).
- Setelah 5 hari dilakukan pemantauan klinis serta pemeriksaan ulang laboratorium (Hb, Ht, Leukosit, Trombosit, Prep. Darah Hapus, Ureum, Kreatinin, GDS, Elektrolit, PT, PPT, SGOT, SGPT, Bilirubin Total, Bilirubin Indirek, D-Dimer dan kadar MDA II /kedua) untuk menilai adanya gagal organ sebagai petanda perburukan (sepsis berat).
- Apabila sebelum 5 hari terjadi perburukan klinis atau kematian, maka segera dilakukan pemeriksaan ulang laboratorium (Hb, Ht, Leukosit, Trombosit, Ureum, Kreatinin, Prep. Darah Hapus, GDS, Elektrolit, PT, PPT, SGOT, SGPT, Bilirubin Total, Bilirubin Indirek, D-Dimer dan kadar MDA II /kedua).
- Bahaya langsung dan tidak langsung yang mungkin terjadi, segera atau perlahan – lahan dan bagaimana cara pencegahannya.

Bahaya langsung : tidak ada

Bahaya tidak langsung: bayi sehat terinfeksi pada pengambilan darah bayi yang tidak steril. Adapun pencegahannya pada saat pengambilan darah bayi dilakukan tindakan antiseptik dulu dengan kapas alkohol yang diusapkan dari dalam ke luar dan tidak dipegang lagi daerah yang telah steril. Kemudian langsung diambil darahnya setelah sebelumnya telah ditentukan daerah venanya.

7. Pengalaman formal (peneliti sendiri atau orang lain) mengenai perlakuan yang akan dilakukan.

Tidak ada

8. Bila penelitian ini dilakukan pada penderita, tunjukkan keuntungannya.

Keuntungan : dapat mengidentifikasi jenis kuman penyebab sehingga dapat menentukan antibiotik profilaksis dan terapi antibiotik sesuai kultur.

9. Bagaimana cara pemilihan penderita atau sukarelawan sehat ?

Sampel penelitian :

Populasi terjangkau dengan kriteria sebagai berikut:

Kriteria Inklusi:

1. Neonatus sepsis
2. Dirawat di PBRT RSUP Dr. Kariadi
3. Orang tua menyetujui ikut dalam penelitian

Kriteria Eksklusi :

1. Kelainan kongenital berat
2. Mendapat transfusi darah
3. Inkompatibilitas golongan darah
4. Neonatus sepsis berat (dengan gagal organ) saat pertama dirawat

Sampel rujukan kadar MDA neonatus non infeksi :

Kriteria inklusi :

- a. Neonatus tanpa sepsis
- b. Dirawat di Rawat Gabung RSUP Dr. Kariadi
- c. Mendapat ijin orang tua

Kriteria eksklusi :

- a. Mengalami ikterik
- b. Kelainan kongenital

10. Bila penelitian ini dikerjakan pada manusia, jelaskan hubungan antara responden dengan peneliti.

Tidak ada hubungan antara responden dengan peneliti hanya sebagai hubungan pasien dengan dokter.

11. Bila penelitian ini dikerjakan pada penderita jelaskan cara diagnosis dan nama dokter yang bertanggung jawab mengobati.

Diagnosis Sepsis Neonatorum

- Manifestasi klinik

Tabel 5. Gejala Klinik Spesifik⁵³

1.	Keadaan Umum	Malas minum, tidak bugar, hipotermi/hipertermi, Sklerema, edema
2.	Sistem Susunan Saraf Pusat	Hipotoni, iritabel, kejang, letargi, tremor, ubun-ubun, cembung, <i>high pitch cry</i>
3.	Sistem Saluran Nafas	Pernafasan tidak teratur, apnea, takipnea (>60x/mnt), sesak nafas, sianosis
4.	Sistem Kardiovaskular	Takikardi (>160x/mnt), akral dingin, syok
5.	Sistem Saluran Pencernaan	Mencret, muntah, perut kembung
6.	Sistem Hematologi	Kuning, pucat, splenomegali, ptekie, purpura, perdarahan

- Pemeriksaan laboratorium

Sampel darah vena diambil pada saat masuk untuk menegakkan diagnosa sepsis neonatus di laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi, yaitu :

Tabel 6. Sistem skor hematologis untuk prediksi sepsis neonatorum⁵⁷

Kriteria	Skor
Peningkatan I/T rasio	1
Penurunan / peningkatan jumlah PMN total	1
I : M \geq 0,3	1
Peningkatan jumlah PMN imatur	1
Peningkatan/penurunan jumlah lekosit total sesuai umur Bayi baru lahir \geq 25.000/mm ³ atau \leq 5.000/mm ³ Umur 12-24 jam \geq 30.000/mm ³ Umur > 2 hr \geq 21.000/mm ³	1
Perubahan PMN \geq 3 vakuolisasi, toksik granular, Dohle bodies	1
Trombosit < 150.000/mm ³	1

Jumlah skor lebih atau sama dengan 3 maka kemungkinan besar sepsis.

- Kultur darah, dapat menunjukkan hasil positif maupun negatif.

Sampel untuk kultur darah diambil dengan cara menanamkan sebanyak 1 cc darah penderita ke dalam media transport yaitu : tabung BD Bactec 40 cc, buatan Becton, Dickinson and Company, yang diproduksi di Shanon Country Clare, Irlandia.

Dokter yang menanggung biaya seluruh pemeriksaan darah adalah dr. Nahwa Arkhaesi.

12. Jelaskan registrasi yang dilakukan selama studi, termasuk penilaian efek samping dan komplikasi yang mungkin terjadi.

Registrasi dilakukan pada bayi –bayi sepsis yang dirawat pada BBRT sampai jumlah sampel terpenuhi (n=41).

Karena pada penelitian ini tidak dilakukan intervensi maka tidak dapat dilakukan penilaian efek samping dan komplikasi yang mungkin terjadi.

13. Bila penelitian dilakukan pada manusia jelaskan bagaimana cara menjelaskan dan mengajak untuk berpartisipasi.

Informed consent pada orang tua/wali dengan memberikan penjelasan cara penelitian.

14. Bila penelitian dilakukan pada manusia berapa banyak efek samping yang mungkin dan cara mengatasinya.

Efek samping bisa berupa hematoma dan infeksi pada pengambilan darah. Apabila terjadi efek samping maka yang bertanggung jawab dr. Nahwa Arkhaesi.

Bila penelitian dilakukan pada manusia, apakah subyek diasuransikan ?

Tidak.

15. Bentuk insentif bagi responden : berupa satu set peralatan bayi
(seharga Rp 100.000,00)

16. Penelitian akan dilaksanakan : setelah *Ethical Clearance* diterbitkan.

Semarang, 23 Juli 2007

Peneliti Utama,

(dr.Nahwa Arkhaesi)

Telah diperiksa dan disetujui untuk dilakukan penelitian

Reviewer

Komisi Etik Penelitian Kesehatan
FK UNDIP/RS Dr. Kariadi
Ketua,

(.....)

(.....)