



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Sepsis neonatorum adalah keadaan klinis yang ditandai dengan gejala respon inflamasi dengan atau tanpa infeksi yang dikonfirmasi pada bulan pertama setelah kelahiran, dan disebabkan oleh bakteri, virus, atau jamur. Sepsis neonatorum dapat dibagi menjadi sepsis neonatorum onset dini (*early onset sepsis/EOS*) dan sepsis neonatorum onset lambat (*late onset sepsis/LOS*). EOS didefinisikan sebagai terjadinya sepsis dalam waktu 72 jam setelah kelahiran, atau dalam waktu 7 hari setelah kelahiran, terutama disebabkan oleh transmisi vertikal bakteri dari ibu ke anak saat lahir. LOS adalah infeksi yang terjadi setelah 72 jam atau setelah 1 minggu setelah kelahiran dan berhubungan dengan transmisi horizontal patogen setelah kelahiran (Roble *et al.*, 2022).

World Health Organization (WHO) memperkirakan pada tahun 2015 bahwa 4,5 juta bayi baru lahir dan 1,2 juta anak didiagnosis dengan sepsis di seluruh dunia setiap tahun, dan 45% kematian neonatus disebabkan oleh sepsis neonatorum. Tiga dari sepuluh kematian akibat sepsis neonatorum diyakini disebabkan oleh patogen yang resisten. Kematian neonatal akibat sepsis adalah 34 kasus per 1000 kelahiran hidup di negara berkembang, sedangkan di negara maju 5 kasus per 1000 kelahiran hidup. Insidensi sepsis neonatorum di Malaysia adalah 5-10% dengan angka kematian 20-50% (Kardana, 2011; Martua, 2021).

Berdasarkan hasil Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun



2017, angka kematian neonatus sebesar 15 per 1.000 kelahiran. Sepsis menjadi penyebab ketiga kematian neonatus, setelah asfiksia neonatus dan berat lahir rendah serta lahir prematur. Angka kejadian infeksi neonatus di beberapa rumah sakit rujukan di Indonesia sekitar 8,76–30,29%, dengan tingkat kematian 11,56–49,9% (Kardana, 2011; Martua, 2021).

Beberapa penelitian menyampaikan terdapat beberapa biomarker yang dapat memprediksi kematian pada sepsis neonatorum. Penelitian oleh Song *et al.* menyebutkan IL-6 merupakan faktor risiko independen terhadap kematian 28 hari pasien sepsis dewasa (HR = 1.0004; 95% CI = 1.0003–1.0005; $p = 0.024$) (Song *et al.*, 2019). Ekspresi *neutrophil* CD64 dan kadar IL-8 plasma menunjukkan korelasi yang sangat signifikan dengan stadium sepsis (OR = 1.3, $p = 0.01$ untuk nCD64 and OR = 1.26, $p = 0.024$ untuk IL-8). Kedua biomarker ini adalah prediktor kematian yang baik. Analisis ekspresi *neutrophil* CD64 membutuhkan volume darah minimal (0,05 mL *whole blood*). Penelitian oleh Yetti *et al.* menyebutkan ekspresi *neutrophil* CD64 yang meningkat berhubungan dengan risiko 6,7 kali lipat lebih tinggi untuk meninggal pada pasien anak dengan SIRS (Livaditi *et al.*, 2006; Yetti *et al.*, 2019).

Monosit terlibat dalam kasus sepsis dan berperan penting dalam pertahanan individu. Fungsi utama monosit adalah fagositosis, presentasi antigen dan produksi sitokin, yang dimediasi oleh molekul permukaan sel tertentu, seperti reseptor Fc untuk IgG, reseptor komplemen CR1, b2-integrin, reseptor CD14, IL-2, dan MHC kelas II molekul HLA-DR. Ekspresi molekul permukaan sel tersebut mencerminkan keadaan aktivasi monosit. *Monocyte* HLA-DR (mHLA-DR)



berperan utama dalam presentasi antigen ke sel T dan sangat penting untuk inisiasi kaskade imun selama sepsis (Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 2001).

Pengambilan sampel darah dari anak-anak merupakan prosedur yang sulit dan rumit. Neonatus memiliki pembuluh darah kecil dan jaringan lemak berlebih (Hjelmgren *et al.*, 2022). Pengambilan darah dalam jumlah besar dari neonatus, terutama neonatus prematur, dapat menyebabkan anemia atau henti jantung. Neonatus prematur dan berat lahir rendah memiliki risiko lebih tinggi terkena anemia karena kehilangan darah iatrogenik selama rawat inap karena seringnya tes laboratorium, umur sel darah yang lebih pendek, dan respons eritropoietik yang belum matang (Jung *et al.*, 2023). Analisis ekspresi mHLA-DR membutuhkan volume darah minimal yakni 0,05 mL *whole blood* (Wu *et al.*, 2011).

Penurunan ekspresi mHLA-DR adalah penanda yang dapat digunakan untuk memperkirakan adanya penurunan fungsi imun. Ekspresi mHLA-DR secara signifikan menurun selama sepsis, meskipun mekanisme yang mendasari belum jelas. Ekspresi yang berkurang dikaitkan dengan kematian yang tinggi atau risiko infeksi sekunder. Neonatus sehat memiliki persentase mHLA-DR yang secara signifikan lebih rendah daripada orang dewasa ($69 \pm 13\%$ vs $91,5 \pm 2,5\%$, $p < 0,0001$). Beberapa studi menunjukkan bahwa sepsis menyebabkan penurunan ekspresi HLA-DR yang signifikan pada neonatus yang serupa dengan orang dewasa. Penelitian mengenai respon monosit neonatus berupa ekspresi HLA-DR masih terbatas (Kanakoudi-Tsakalidou *et al.*, 2001).

Terdapat beberapa penelitian mHLA-DR sebagai parameter prognosis sepsis pada pasien dewasa. Penelitian oleh Leijte *et al.* (2020) pada subjek pasien



sepsis dewasa menunjukkan kinetika ekspresi mHLA-DR (Ab/cell) pada hari ke 1/2, 3/4, 6/7/8 berbeda signifikan antara yang selamat dan tidak selamat ($p < 0,001$). Penelitian yang dilakukan Drewry *et al.* (2016) pada subjek pasien sepsis dewasa menunjukkan ekspresi mHLA-DR secara signifikan lebih rendah pada pasien yang meninggal dibandingkan dengan yang selamat pada hari ke 3–4 ($p = 0,04$). Penelitian oleh Logothetis *et al.* (2015) juga menunjukkan ekspresi mHLA-DR pada hari pertama pasien CAP disertai demam lebih rendah secara signifikan pada pasien yang tidak selamat ($n = 33$) dibandingkan dengan yang selamat ($n = 48$). Ekspresi mHLA-DR lebih rendah berkorelasi dengan durasi rawat inap lebih lama dengan $p < 0,01$.

Penelitian mengenai hubungan mHLA-DR dengan kematian juga dilakukan pada pasien anak dan neonatus dengan sepsis namun sangat terbatas. Penelitian oleh Manzoli *et al.* pada pasien anak dengan sepsis menunjukkan Δ HLA-DR (Ab/cell) pada hari 3-5 dan 2-4 hari kemudian adalah 46% mortalitas pada pasien dengan Δ HLA-DR ≤ 1000 Ab/sel dan 7% pada pasien dengan Δ HLA-DR > 1000 Ab/sel. Δ mHLA-DR berbeda secara signifikan antara yang selamat dan meninggal dengan $p = 0,023$ (Manzoli *et al.*, 2016).

Genel *et al.* melakukan penelitian mengenai nilai prognostik ekspresi mHLA-DR terhadap hasil klinis akhir pada pasien neonatus dengan sepsis onset lambat. Persentase monosit yang mengekspresikan HLA-DR secara signifikan lebih rendah pada kelompok sepsis yang tidak selamat (16,6%) dibandingkan dengan kelompok sepsis yang selamat (45,2%). Nilai cut-off mHLA-DR yang optimal untuk memprediksi mortalitas adalah 30% dengan sensitivitas 87% dan



spesifisitas 81%. Pasien dengan ekspresi mHLA-DR $\leq 30\%$ memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah dengan risiko kematian 30 kali lipat lebih tinggi (odds ratio 30; 95% CI 3-295) (Genel *et al.*, 2010). Penelitian mengenai hubungan parameter mHLA-DR terhadap kematian pada sepsis neonatorum belum pernah dilakukan sebelumnya di Indonesia.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Sepsis neonatorum merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada neonatus di Indonesia dengan tingkat mortalitas 11,56–49,9% pada beberapa rumah sakit rujukan.
2. Terdapat kendala pemeriksaan laboratorium pada kelompok neonatus terkait teknis pengambilan sampel. Pemeriksaan nCD64 dan mHLA-DR yang memerlukan volume sampel yang relatif lebih sedikit sangat sesuai untuk memprediksi kematian pada sepsis neonatorum.
3. Kadar IL-6, IL-8, dan *neutrophil* CD64 merupakan parameter untuk memprediksi kematian pada sepsis neonatorum namun nilai prediksinya rendah, diperlukan parameter dengan nilai prediksi lebih tinggi.
4. Penelitian mHLA-DR sebagai prediktor kematian pada pasien sepsis neonatorum belum pernah dilakukan di Indonesia. Belum diketahui apakah



mHLA-DR $\leq 30\%$ dapat digunakan sebagai prediktor kematian pada pasien sepsis neonatorum di Indonesia.

C. Pertanyaan Penelitian

Apakah pasien sepsis neonatorum dengan ekspresi mHLA-DR $\leq 30\%$ memiliki risiko kematian lebih tinggi dibandingkan pasien sepsis neonatorum dengan ekspresi mHLA-DR $> 30\%$?

D. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui risiko kematian pasien sepsis neonatorum dengan ekspresi mHLA-DR $\leq 30\%$ dibandingkan pasien sepsis neonatorum dengan ekspresi mHLA-DR $> 30\%$.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti, tahun	Judul	Desain Penelitian dan Populasi	Hasil	Penelitian ini
Leijte <i>et al.</i> , 2020	<i>Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes</i>	<i>Prospective observational study</i> dengan 241 pasien dewasa sepsis yang diperiksa mHLA-DR (Ab/cell) pada hari ke1/2, 3/4, 6/7/8. Pasien kemudian diikuti 28 hari (sembuh atau meninggal).	Kinetika ekspresi mHLA-DR berbeda antara yang selamat dan tidak selamat (p <0,001)	- Subjek penelitian: neonatus - Metode penelitian: pemeriksaan mHLA-DR hanya pada hari 1, satuan mHLA-DR adalah %, pengamatan luaran 14 hari.



Song, et al., 2019	<i>Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions</i>	<i>Cohort prospective study</i> dengan 113 subjek penelitian pasien sepsis dewasa yang diperiksa IL-6 pada waktu 6 jam setelah terdiagnosis sepsis. Pasien diikuti 28 hari (sembuh atau meninggal).	IL-6 merupakan faktor risiko independent terhadap kematian 28 hari pasien sepsis dewasa (HR = 1.0004; 95% CI =1.0003–1.0005; p = 0.024).	<ul style="list-style-type: none"> - Subjek penelitian: neonatus - Parameter yang diteliti: mHLA-DR - Metode penelitian: pengamatan luaran 14 hari
Manzoli et al., 2016	<i>Prolonged suppression of monocytic human leukocyte antigen-DR expression correlates with mortality in pediatric septic patients in a pediatric tertiary Intensive Care Unit</i>	<i>Prospective observational study</i> dengan 30 pasien sepsis anak diperiksa ΔHLA-DR (Ab/cell) pada hari 3-5 dan 2-4 hari kemudian. Pasien kemudian diikuti sampai 45 hari (sembuh atau meninggal).	Mortalitas 46% pada pasien dengan ΔHLA-DR ≤1000 Ab/sel dan 7% pada pasien dengan ΔHLA-DR >1000 Ab/sel. Rata-rata kadar ΔmHLA-DR berbeda secara signifikan antara yang selamat dan meninggal (P = 0,023).	<ul style="list-style-type: none"> - Subjek penelitian: neonatus - Metode pemeriksaan mHLA-DR hanya pada hari 1, satuan mHLA-DR adalah %, pengamatan luaran 14 hari.
Genel et. al., 2010	<i>Monocyte HLA-DR Expression as Predictor of Poor Outcome in Neonates with Late Onset Neonatal Sepsis</i>	<i>Prospective observational study</i> dengan 40 pasien neonatus dengan sepsis onset lambat dan periksa mHLA-DR pada saat masuk RS. Pasien kemudian diikuti sampai keluar RS (sembuh atau meninggal).	Pasien dengan ekspresi mHLA-DR ≤30% memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah dengan risiko kematian 30 kali lipat lebih tinggi (odds ratio 30; 95% CI 3-295)	<ul style="list-style-type: none"> - Subjek penelitian: EOS dan LOS - Metode penelitian: pengamatan luaran 14 hari
Livaditi et. al., 2006	<i>Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis</i>	<i>Cohort prospective study</i> dengan 47 subjek penelitian pasien sepsis dewasa yang diperiksa nCD64 dan IL-8 pada hari pertama onset sepsis. Pasien diikuti 28 hari	Ekspresi nCD64 dan IL-8 berhubungan dengan kematian pada pasien sepsis (OR = 1.3, p = 0.01 untuk nCD64 and OR = 1.26, p = 0.024 untuk IL-8).	<ul style="list-style-type: none"> - Subjek penelitian: neonatus - Parameter yang diteliti: mHLA-DR - Metode penelitian: pengamatan luaran 14 hari

(sembuh atau
meninggal).

F. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan:

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang lebih banyak mengenai perbedaan ekspresi mHLA-DR dalam luaran sepsis neonatorum yang hidup dan meninggal.

2. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberi masukan kepada laboratorium dan rumah sakit untuk dapat menggunakan ekspresi mHLA-DR sebagai salah satu parameter untuk memprediksi luaran sepsis neonatorum sehingga dapat dilakukan intervensi terbaik untuk memaksimalkan luaran.