



Peran D-Dimer sebagai Penanda Sepsis Neonatorum

Annette Regina Brahmana, Bugis Mardina Lubis, Muhammad Ali

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatal. Disfungsi koagulasi merupakan komplikasi sepsis neonatorum yang dapat bermanifestasi klinis atau subklinis pada koagulasi intravaskular. D-dimer merupakan hasil degradasi fibrin ikat silang yang meningkat pada sepsis.

Kata kunci: D-dimer, sepsis neonatus

ABSTRACT

Sepsis is a major cause of neonatal morbidity and mortality. Coagulation dysfunction is a complication that can manifest clinically or subclinically in intravascular coagulation. D-dimer, a cross-linked fibrin degradation product, is increased in neonates with sepsis. **Annette Regina Brahmana, Bugis Mardina Lubis, Muhammad Ali. D-Dimer as a Marker of Neonatal Sepsis**

Keywords: D-dimer, neonatal sepsis

PENDAHULUAN

Selama dekade terakhir, angka kematian kasus sepsis neonatorum turun dari 87% pada tahun 1928 menjadi 3% pada tahun 2003. Namun, sepsis tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatal.¹ Sepsis neonatorum merupakan akibat bakteremia dengan tanda dan gejala klinis tidak spesifik seperti instabilitas suhu, gangguan pernapasan, sianosis, apnea, bradikardi atau takikardi, mengisap lemah, hipotonus, letargis, iritabilitas, kejang, fontanel menonjol, pemanjangan *capillary refill time*, pucat, distensi abdomen, dan *jaundice*.^{2,3}

Isolasi patogen merupakan baku emas diagnosis sepsis, namun hasilnya memerlukan waktu lama. Untuk mencegah komplikasi sepsis neonatorum diperlukan penanda sepsis yang cepat dan sensitif agar tidak menunda terapi.²

Disfungsi koagulasi merupakan salah satu komplikasi sepsis neonatarum. Disfungsi koagulasi dapat bermanifestasi atau subklinis pada koagulasi intravaskular diseminata. D-dimer merupakan hasil degradasi fibrin ikat silang yang nilainya meningkat pada koagulasi intravaskular diseminata.⁴ Pemeriksaan D-dimer menggunakan antibodi monoklonal

(antibodi spesifik) merupakan baku emas untuk deteksi produk degradasi fibrin dalam plasma atau *whole blood*.⁵ Beberapa penelitian melaporkan peningkatan D-dimer pada sepsis neonatarum.^{4,6}

SEPSIS NEONATORUM

Sepsis neonatorum merupakan sindrom klinis penyakit sistemik disertai bakteremia pada bulan pertama kehidupan.⁷ Sepsis dikatakan berat bila terkait dengan disfungsi organ multipel, hipoperfusi, dan hipotensi akibat respons inflamasi dan prokoagulan terhadap infeksi.⁸

Angka kematian neonatus di Asia Tenggara dilaporkan 39 per 1000 kelahiran hidup.⁹ Indonesia belum mempunyai data pasti kejadian sepsis. Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2009, insidens sepsis neonatorum tercatat 98 per 1000 kelahiran hidup.¹⁰ Insidens sepsis neonatarum di RSUP HAM tahun 2015 sebanyak 24,6%.¹¹

Kategori

Sepsis neonatorum dikategorikan atas awitan dini atau awitan lambat. Dikatakan awitan dini bila terjadi dalam 72 jam kehidupan.⁹ Ada yang menyatakan bahwa awitan dini terjadi segera dalam 48 jam pertama kehidupan, namun

ada yang mengatakan 5-7 hari pertama.^{10,12} Bayi dengan awitan dini dapat memiliki riwayat satu atau lebih komplikasi obstetrik, termasuk prematur atau *prolonged rupture of maternal membranes*, *preterm onset of labor*, korioamnionitis, dan *peripartum maternal fever*, atau dengan bayi berat lahir rendah (BBLR).¹³ Di Inggris, awitan dini terutama disebabkan oleh *group B streptococcus* (GBS), diikuti oleh gram negatif (25%), khususnya *Escherichia coli* (*E.coli*), *Streptococci* lain, dan *Staphylococcus aureus* (6% dan 5%).¹⁴ Sepsis awitan lambat timbul setelah 72 jam pertama kehidupan.⁹ Sepsis awitan lambat diperoleh akibat transmisi di rumah, rumah sakit, atau pada komunitas setelah hari ketujuh kelahiran, paling sering oleh *group B streptococcus*.¹⁵ Bakteri yang berperan pada awitan lambat termasuk yang didapat dari traktus genital maternal dan setelah melahirkan melalui kontak dengan manusia, atau jarang sekali terjadi dari kontaminasi peralatan rumah sakit. Tingkat mortalitas biasanya lebih rendah dibanding awitan dini, sekitar 2% - 40%.¹³

Gejala dan Diagnosis

Tanda sepsis paling dini biasanya tidak jelas dan nonspesifik. Sepsis neonatorum mungkin timbul dengan satu atau lebih gejala klinis dan tanda-tanda berikut : (a) hipotermia atau



demam, (b) letargi, tidak mau mengisap, (c) perfusi buruk, memanjangnya *capillary refill time*, (d) hipotonus, tidak ada refleks neonatus, (e) bradi/ takikardia, (f) *respiratory distress*, *apnea*, dan *gasping respiration*, (g) hipo/hiperglikemia, serta (h) metabolik asidosis.^{14,16} Gejala spesifik lain dapat timbul tergantung sistem yang terkena. Jika mengenai sistem saraf pusat, akan timbul gejala seperti fontanel anterior menonjol, stupor/ koma, kejang, dan lain-lain.¹³

Diagnosis sepsis neonatorum ditegakkan berdasarkan adanya faktor risiko sepsis pada ibu ataupun bayi, bila didapatkan 2 faktor risiko mayor atau 1 faktor risiko mayor ditambah 2 faktor risiko minor. Faktor risiko mayor adalah ketuban pecah dini >18 jam, ibu demam saat intrapartum (suhu >38°C), korioamnionitis, air ketuban berbau, denyut jantung janin >160 x/menit. Faktor risiko minor adalah ketuban pecah dini >12 jam, ibu demam saat intrapartum (suhu >37,5°C), nilai APGAR rendah, berat badan lahir sangat rendah (<1500 g), usia gestasi <37 minggu, keputihan ibu yang tidak diobati, ibu dengan atau tersangka infeksi saluran kemih yang tidak diobati.⁹ Kultur darah merupakan baku emas diagnosis sepsis.¹⁷

SISTEM KOAGULASI

Sistem koagulasi terdiri dari rangkaian protein inaktif yang bersirkulasi di darah. Hemostasis normal merupakan aktivasi terkontrol pembentukan bekuan darah dan lisis bekuan darah. Sistem koagulasi teraktivasi oleh invasi bakteri dan sepsis; akan dibentuk fibrin untuk perangkap mencegah penyebaran bakteri. Imunitas bawaan saling mempengaruhi sistem koagulasi, neutrofil ekstraseluler memiliki pengaruh protrombotik dan antibakterial. Semua proses ini dibantu leukosit. Setelah leukosit teraktivasi, akan dilepaskan inti neutrofil yang berperan membunuh bakteri. Sistem leukosit menyebabkan adhesi dan agregasi trombosit, serta meningkatkan proteolisis dari antikoagulan, mengganggu aktivasi protein C-trombomodulin (TM), sehingga mengaktivasi proses koagulasi. Selain itu, bakteri memiliki sistem spesifik untuk terjadinya fibrinolisis, yaitu protease yang berfungsi sebagai aktivator plasminogen, mengaktifkan plasminogen manusia sehingga menyebabkan fibrinolisis.¹⁸

D-DIMER SEBAGAI PENANDA SEPSIS

Gangguan keseimbangan hemostatik sering diamati pada pasien sakit kritis. Cedera endotel dan aktivasi sistem pembekuan darah, mengakibatkan mikrotrombosis, yang diduga memperberat sepsis, sindrom gangguan pernapasan dan kegagalan multi organ. Sebuah studi tentang hubungan antara status D-dimer dan luaran pasien melaporkan terdapat peningkatan pembentukan trombin dan pembentukan fibrin pada sepsis berat.¹⁹

Sepsis dinyatakan sebagai reaksi inflamasi sistemik terhadap infeksi. Diagnosis ini hanya dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit yang mendasarinya.²⁰ Gangguan keseimbangan hemostatik sering diamati pada pasien sakit kritis. Cedera endotel dan aktivasi sistem pembekuan darah mengakibatkan mikrotrombosis yang diduga memperberat sepsis, sindrom gangguan pernapasan, dan kegagalan multi organ. Sebuah studi hubungan antara status D-dimer dan luaran pasien melaporkan bahwa peningkatan pembentukan trombin dan fibrin pada pasien sepsis berat.²¹

D-dimer, penanda spesifik untuk fibrin *cross-linked*, sering dianggap sebagai penanda DIC.²² D-dimer menggunakan antibodi yang mengenali fragmen *crosslinked ends* dari monomer fibrin (disebut D-dimer, karena dua ujung globular monomernya disebut domain D).²³ Sitokin inflamasi mampu mengaktifkan koagulasi dan menghambat fibrinolisis pada pasien sepsis berat.²⁴ Inflamasi akut mengaktifkan sistem koagulasi menyebabkan deposisi fibrin intravaskular. Gangguan fibrinolisis akibat peningkatan *inhibitor* aktivator plasminogen berkontribusi untuk terbentuknya fibrin. Gangguan ini terjadi bersamaan dengan penurunan antikoagulan seperti Protein C dan Protein S.²⁵

Pada sepsis terjadi peningkatan pembentukan fibrin, gangguan degradasi fibrin, dan deposisi fibrin intravaskular menyebabkan keadaan protrombotik. Produk degradasi fibrin adalah fragmen protein yang ukurannya bervariasi berasal dari proses proteolitik plasmin pada fibrin atau fibrinogen. Bila fragmen protein ini meningkat berkaitan dengan pembekuan intravaskular diseminata dan fibrinogenolisis.²⁶ D-dimer yang terbentuk dari pemotongan fibrin ikat silang merupakan penanda spesifik untuk fibrinolisis. D-dimer meningkat pada

pasien sepsis akibat fibrinolisis. Aktivasi koagulasi menyebabkan deplesi trombosit dan faktor pembekuan yang menyebabkan perdarahan secara klinis, terbentuk mikrotrombus yang dapat menyebabkan disfungsi organ.²⁷

Salah satu bagian patologi utama yang jelas mempengaruhi kematian melibatkan sistem koagulasi. Jika sistem kekebalan tubuh bawaan dirangsang, apapun penyebabnya, kaskade koagulasi juga dimulai sebagai respons khas terhadap cedera. Penggunaan faktor koagulasi dan trombosit, diikuti dengan penghambatan sistem fibrinolitik, menghasilkan deposisi fibrin mikrovaskular yang diyakini berkontribusi pada disfungsi organ karena menghasilkan hipoksia.²⁸

Sebuah penelitian dilakukan di unit neonatus intensif rumah sakit Turki untuk mengetahui aktivitas fibrinolitik pada sepsis neonatus. Penelitian tersebut melibatkan neonatus dengan sepsis dengan mengeksklusi pasien neonatus dengan asfiksia berat, riwayat ibu mengonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi aktivasi pembekuan darah dan fibrinolisis, korioamnionitis, eklampsia, ketuban pecah dini >24 jam, sindrom hemolisis, peningkatan enzim hati, penurunan trombosit (sindrom HELLP), atau penyakit yang dapat mempengaruhi aktivasi fibrinolisis dan pembekuan darah. Kelompok kontrol meliputi neonatus sehat. Hasilnya menunjukkan penurunan fibrinolisis dan peningkatan D-dimer pada neonatus dengan sepsis, mengindikasikan adanya koagulasi intravaskular, walaupun belum terjadi koagulasi intravaskular diseminata.²⁹

Pada penelitian di Yunani atas 47 pasien sepsis, 18 pasien sepsis berat, dan 17 pasien syok sepsis, dijumpai peningkatan nilai D-dimer pada sepsis berat dan syok sepsis dibandingkan kontrol.³⁰ Penelitian di Austria melaporkan peningkatan nilai D-dimer secara signifikan pada pasien septikemia dengan komplikasi infeksi lain.³¹ Penelitian di Spanyol menunjukkan bahwa indikator sederhana seperti D-dimer memiliki kekuatan prediktif untuk luaran sepsis. Mortalitas pasien sepsis berat meningkat dengan peningkatan kadar D-dimer dan 12,6 kali lipat pada pasien dengan tingkat D-dimer 4 µg/mL atau lebih.³² Penelitian di India membandingkan nilai D-dimer pada neonatus sepsis dengan



neonatus *jaundice* tanpa sepsis sebagai kontrol; didapatkan nilai D-dimer secara bermakna (0,3 mg%) lebih tinggi pada neonatus sepsis, namun jumlah sampelnya kecil. D-dimer terbukti menjadi prediktor paling sensitif pada sepsis neonatus dengan sensitivitas dan nilai prediksi negatif 90% dan 84,4%. Dengan mempertimbangkan nilai sensitivitas tinggi dan nilai prediktif negatif, D-dimer bisa menjadi alat yang berguna dalam diagnosis sepsis neonatal di samping perannya dalam gangguan koagulasi.⁴

Konsekusensi sepsis neonatorum terutama lebih tampak pada BBLR (berat badan lahir rendah), yang mengalami dampak negatif pada pertumbuhan, pertumbuhan saraf, fungsi pulmonal, dan lama rawat inap di rumah sakit. Diagnosis tepat dan terapi antimikroba segera penting untuk mengurangi fatalitas dan untuk mencegah morbiditas terkait awitan lambat.¹⁵

SIMPULAN

Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada neonatus.

Sepsis merupakan reaksi inflamasi sistemik terhadap infeksi dan dapat menyebabkan disfungsi koagulasi. D-dimer meningkat pada pasien sepsis; didukung beberapa penelitian yang melaporkan hubungan antara peningkatan D-dimer dan sepsis. Klinisi diharapkan dapat mendiagnosis, menangani, dan mencegah komplikasi sepsis pada neonatus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, Constance JE, Courter JD, Thorell EA, et al. Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. *Pediatr Drugs*. 2014;16:67–81.
2. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):170-8.
3. El-Din EMRS, El-Sokkary MMA, Bassiouny MR, Hasan R. Epidemiology of neonatal sepsis and implicated pathogens: A study from Egypt. *Biomed Res Int*. 2015;15:1-11.
4. Kumar P, Chauhan A, Bhardwaj P, Chauhan L, Karol M. D-dimer: A useful marker in neonatal sepsis. *J Clin Neonatol*. 2015;4(2): 101-3.
5. Rosandi R. Korelasi kadar d-dimer dengan derajat keparahan dan lama sakit pasien urtikaria kronis [thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2014 .p. 1-44.
6. Mautone A, Giordano P, Montagna O, Quercia M, Altomare M, De Mattia D. Coagulation and fibrinolytic systems in the ill preterm newborn. *Acta Paediatr*. 1997;86:1100-4.
7. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal GE. Sepsis. In: Jaszczak M, Kharidehal N, Ohyama M, Pas AT, Ramji S, Seshia M, et al, eds. *Neonatology: Management, procedures, on-call problems, disease, and drugs*. 7th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2013 .p. 865-73.
8. Carolis MPD, Polimeni V, Lacerenza PPS, Romagnoli C. Severe sepsis in a premature neonate: Protein c replacement therapy. *Turk J Pediatr*. 2008;50: 405- 8.
9. Salendu PM. Sepsis neonatorum dan pneumonia pada bayi aterm. *Jurnal Biomedik*. 2012;4(3):175-9.
10. Roeslani RD, Amir I, Nasrulloh MH, Suryani. Penelitian awal faktor risiko pada sepsis neonatorum awitan dini. *Sari Pediatri*. 2013;14 (6): 363-8.
11. Hasibuan BS. Comparison of microbial pattern in early and late onset neonatal sepsis in referral center Haji Adam Malik Hospital Medan Indonesia. In: *IOP Conference Series: Earth and environmental science*. IOP Publishing 2018;125:1-5.
12. Pusponegoro TS. Sepsis pada neonatus (sepsis neonatal). *Sari Pediatri*. 2000;2(2):96- 102.
13. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: **Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, eds.** *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 8th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016 .p. 217-22.
14. Russel ARB. Neonatal sepsis. *Paediatrics and Child Health*. 2015;25(6):271-75.
15. Ahmed SAM, Salah M. Evaluation of cord blood and serum hepcidin levels as biomarkers for neonatal sepsis. *AAMJ*. 2015;13(3):162-8.
16. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J of Pediatrics*. 2008;75(3):261-6.
17. Effendi SH. Sepsis neonatal; Penatalaksanaan terkini serta berbagai masalah dilematis. In: *Simposium ilmiah dan workshop meet the professor*. Bandung: UNPAD; 2013 .p. 1-20.
18. Fourrier, F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? *Crit Care Med*. 2012;40(9):2704-8.
19. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O. Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 1998; 26:2005–9.
20. Rajagopal R, Thachil J, Monagle. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child*. 2017;102:187-93.
21. Faix JD. Established and novel biomarkers of sepsis. *Biomarkers Med*. 2011;5(2):117-30.
22. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O. Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 1998;26:2005–9.
23. Shitrit D, Izbicki G, Shitrit ABG, Kramer MR, Rudensky B, Sulkes J, et al. Prognostic value of a new quantitative d-dimer test in critically ill patients 24 and 48 h following admission to the intensive care unit. *Blood Coagul and Fibrinolysis*. 2004;15(1):15-9.
24. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;126(4):1087–92.
25. Short MA. Linking the sepsis triad of inflammation, coagulation, and suppressed fibrinolysis to infants. *Advances in Neonatal Care*. 2004;4(5):258-73.
26. Sharma A. Plasma fibrinogen and d-dimer in children with sepsis: a single-center experience. *Iranian Journal of Pathology*. 2018;13(02):272-5.
27. Levi M, Schultz M, Van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(5):559-66.
28. Faix JD. Established and novel biomarkers of sepsis. *Biomarkers Med*. 2011;5(2):117-130.
29. Peker E, Akbayram S, Geylani H, Dogan M, Kirimi E. Global fibrinolytic capacity in neonatal sepsis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):64-9.
30. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: Comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1853-9.
31. Psuja P, Zozulin'ska M, Turowiecka Z, Cies'likowski W, Vinazzer H, Zawilska K. Plasma markers of hypercoagulability in patients with serious infections and risk of septic shock. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8(3):225-30.
32. Levi M, Schultz MJ. What do sepsis-induced coagulation test result abnormalities mean to intensivists? *Intensive Care Med*. 2017;43(4):581–3.