



Validitas Eosinopenia Sebagai Penanda Diagnosis Pada Sepsis Neonatal Bakterialis

Ernanuella Kurniati Yefta, Tetty Yuniati, Sri Endah Rahayuningsil

*Bagian Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran,
RSVP Di: Hasan Sadikin Bandung*

*Absinth: Penegakan diagnosis sepsis neonatal masih menjadi masalah utama. Eosinofil merupakan penanda infeksi akut yang sudah lama dilupakan, Penurunan jundah eosinofil dalam sirkulasi diduga merupakan respons sekunder terhadap stres yang disebabkan oleh infeksi bakteri akut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui validitas eosinopenia sebagai penanda diagnosis pada sepsis neonatal bakterialis. Penelitian dilakukan pada bulan Juni-Juli 2009 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr Hasan Sadikin Bandung dengan rancangan cross-sectional. Neonatus berusia <28 hari yang dicurigai sepsis diambil sampel darah untuk pemeriksaan jumlah eosinofil dan kultur darah. Analisis statistik dilakukan dengan uji chi-square Pearson dan Mann-Whitney Receiver operating characteristic (ROC) curve digunakan untuk menentukan cut-off point. Dari 91 subjek yang diikuti, 56 bayi dikelompokkan sepsis dan 35 bayi kelompok bukan sepsis. Rata-rata persentase eosinofil pada kelompok sepsis 1,16% sedangkan pada kelompok bukan sepsis 1,65% dengan perbedaan bermakna ($P=0,005$). Persentase eosinofil <0,78% memberikan sensitivitas 69,6% (interval kepercayaan (IK) 95%; 55,9-81,2%), spesifisitas 74,3% (IK 95%; 56,7-87,5%), serta akurasi 71,4%. Disimpulkan eosinopenia merupakan penanda diagnosis sepsis neonatal bakterialis.
Kata kunci: Sepsis, neonatal, eosinofil*

Validity of Eosinopenia as a Diagnostic Marker of Neonatal Bacterial Sepsis

Emanuela Kurniati Yefta, Tetty Yuniati, Sri Endah Rahayuningsih

Department of Child Health, School of Medicine Padjadjaran University
Hasan Sadikin General Hospital Bandung

Abstract: Diagnosis of neonatal sepsis is still a major problem. Eosinophil is a forgotten marker of acute infection, The reduction in the number of circulating eosinophils was assumed as a secondary response to stress caused by acute bacterial infection. The aim of the present study is to assess validity of eosinopenia as a diagnostic marker in neonatal bacterial sepsis. A cross-sectional study was performed on all neonates aged <28 day old in Child Health Department Hasan Sadikin General Hospital Bandung between June and July 2009. Blood samples were obtained for eosinophil count and blood culture at the time patient was suspected sepsis. Statistical analysis was done by the Pearson chi-square and Mann-Whitney tests. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the cut-off value of eosinophil count. A total of 91 patients were enrolled, 56 neonates were classified as sepsis group and 35 neonates as non-sepsis group. Sepsis group had a mean percentage of eosinophil of 1.16% versus 1.65% in non-sepsis group; it showed significant difference Mann-Whitney test, $p=0.005$). Eosinophil at $<0.78\%$ yielded a sensitivity of 69.6% (95% CI, 55.9-81.2%), a specificity of 74.3% (95% CI 56.7-87.5%), and accuracy of 71.4%. Eosinopenia is a diagnostic marker of neonatal bacterial sepsis. Key words: Neonatal, sepsis, eosinophil

Pendahuluan

Periode neonatus adalah masa rentan terburuknya berbagai kejadian kesakitan dan kematian. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), lima juta neonatus meninggal setiap tahunnya di seluruh dunia, dan 98% kematian neonatus terjadi di negara berkembang.¹ Di Indonesia, angka kematian neonatus pada tahun 2005 adalah 23,7 per 1.000 kelahiran hidup dengan 10,56% meninggal karena infeksi. Diasumsikan 20% kematian neonatus di negara berkembang tidak dilaporkan.²⁻⁴

Sepsis neonatal bakterialis adalah infeksi bakteri sistemik berat pada masa neonatus yang ditandai dengan tanda-tanda klinis sepsis dan hasil kultur darah didapatkan bakteri.^{1,6} Pada bayi cukup bulan maupun kurang bulan, sepsis neonatal hanya menunjukkan gejala awal atau tanda bahaya yang minimal, tidak spesifik, samar-samar (*subtle*), serta mudah terlewat; jadi salah interpretasi dengan kejadian noninfeksi seperti *transient tachypnoea of the newborn*, perubahan suhu tubuh yang fluktuatif akibat pengaruh lingkungan, *apnea of prematurity*, dan penyakit lainnya.^{4,7,8} Penegakan diagnosis sepsis neonatal yang kurang tepat dapat mengakibatkan pemberian antibiotik yang berlebihan (*overtreatment*), bahkan mungkin terjadi pemberian antibiotik yang tidak perlu atau terlalu lama.⁴ Karena itu diperlukan suatu penanda diagnosis sepsis neonatal yang ideal.

Selama ini berbagai pemeriksaan hematologi, urin, feses, cairan serebrospinalis, dan radiologi telah digunakan untuk membantu mendiagnosis sepsis neonatal. Pemeriksaan hematologi sederhana yaitu jumlah leukosit, trombosit, dan rasio UT memberikan sensitivitas rendah 17-31%, sedangkan pemeriksaan prokalsitonin dan *C-reactive protein* (CRP) serial yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas baik ternyata tidak tersedia di seluruh fasilitas kesehatan dan membutuhkan biaya besar.⁴⁻⁹⁻¹⁴

Eosinopenia telah lama diketahui sebagai salah satu respons tubuh terhadap infeksi akut. Namun demikian fungsi eosinofil sebagai penanda pada infeksi akut sudah mulai dilupakan. Penurunan jumlah eosinofili dalam sirkulasi diduga merupakan respons sekunder terhadap stres yang disebabkan oleh infeksi bakteri akut.¹⁰ Penelitian pada orang dewasa menunjukkan hubungan eosinopenia dengan infeksi bakteri akut dan penggunaan eosinopenia sebagai penanda diagnosis sepsis. Sampai saat ini belum ada penelitian pada neonatus untuk mengetahui apakah eosinopenia merupakan penanda diagnosis sepsis yang ideal. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah eosinopenia merupakan penanda diagnosis yang ideal sehingga diharapkan akan membantu menegakkan diagnosis sepsis neonatal bakterialis di Indonesia dan negara berkembang lainnya.

Metode

Penelitian ini merupakan uji diagnostik, bersifat analitik observasional dengan rancangan *cross-sectional*. Subjek penelitian adalah semua neonatus yang dicurigai menderita sepsis dan dirawat di Ruang Perinatologi, Ruang Perawatan Anak kelas III, *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), atau instalasi Gawat Darurat (IGD) Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Kriteria inklusi adalah: neonatus berusia <28 hari, neonatus yang mempunyai minimal satu faktor risiko mayor atau dua faktor risiko minor sepsis neonatal, neonatus dengan minimal satu manifestasi klinis sepsis neonatal. Kriteria eksklusi adalah neonatus yang lahir dari ibu yang sudah mendapatkan terapi antibiotik prepartum >72 jam, kortikosteroid, atau mengonsumsi alkohol, neonatus yang sebelumnya sudah mendapatkan terapi antibiotik >72 jam, neonatus yang menjalani prosedur operatif, neonatus dengan kelainan kongenital.

Semua neonatus yang memenuhi kriteria inklusi dan mendapat persetujuan dari orangtua, menjalani pemeriksaan darah untuk mengetahui jumlah (persentase) eosinofil dan kultur darah untuk mengetahui ada tidaknya kuman di dalam darah. Neonatus dengan kultur darah positif dikelompokkan dalam kelompok sepsis, sedangkan neonatus dengan kultur darah negatif dikelompokkan dalam kelompok bukan sepsis. Semua pemeriksaan darah dilakukan di laboratorium Bagian Patologi Klinik RS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Analisis data menggunakan uji Mann-Whitney dan Chi-kwadrat. Pearson dengan korelasi $p < 0,05$. Penelitian dimulai setelah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Hasil

Neonatus yang masuk kriteria penelitian terdiri atas 46 bayi (50,5%) perempuan dan 45 bayi (49,5%) laki-laki; 46 bayi (50,5%) lahir kurang bulan dan 45 bayi (49,5%) cukup bulan. Berdasarkan hasil pemeriksaan kultur darah, 56 bayi (61,5%) dikelompokkan ke dalam kelompok sepsis dan 35 bayi (38,5%) masuk kelompok bukan sepsis karena hasil kultur darahnya negatif. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna pada karakteristik klinik antara kelompok sepsis dan kelompok bukan sepsis ($p > 0,05$). Usia, subjek penelitian, berat badan lahir, dan onset sepsis antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Karakteristik umum subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Beberapa pemeriksaan laboratorium yang selama ini digunakan sebagai penanda diagnosis sepsis, yaitu jumlah leukosit, trombosit, serbasia neutrofil imatur dan total (rasio 1/1) tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok (Tabel 2).

Pada kelompok sepsis rata-rata persentase eosinofil adalah 1,16% (rata-rata jumlah eosinofil absolut $145,8/\text{mm}^3$), sedangkan pada kelompok bukan sepsis adalah 1,65% (rata-rata jumlah eosinofil absolut $208,6/\text{mm}^3$). Hal tersebut

menunjukkan kelompok sepsis memiliki jumlah eosinofil yang lebih rendah. Berdasarkan uji Mann-Whitney perbedaan persentase eosinofil terbukti bermakna ($p = 0,005$).

Tabel 1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Var•iabel	Sepsis (n=56)	Bukan Sepsis (n=35)	p*
Jenis kelamin			0,460
laki-laki	26	19	
perempuan	30	16	
Usia kehamilan (m g)			0,320
<37	26	70	
>37	30	15	
Cara Persalinan			0,330
Spontan	48	27	
Seksio sesaria	7	8	
Ekstraksi `oakum		0	
Berat badan lahir (g)			0,380
<1 500	8		
1 500-2 500	24	18	
>2 500	24	10	
Onset sepsis (hari)			0,069
<7	31	26	
>7	25	9	
Usia ibu saat melahirkan (tahun)			0,375
<20	3	1	
20-30	41	10	
>30	12	4	
Riwayat KPD			0,140
tidak ada	45	34	
<18 jam	7		
18-24 jam	3	0	
>24 jam	1	0	
Riwayat demam pada ibu			0,164
Demam	3	0	
Tidak Demam	53	35	
Riwayat ketuban hijauberbau			0,096
Ada	10	2	
Tidak Ada	46	33	

Keterangan: *Uji *chi-square* (χ^2), bermakna bila

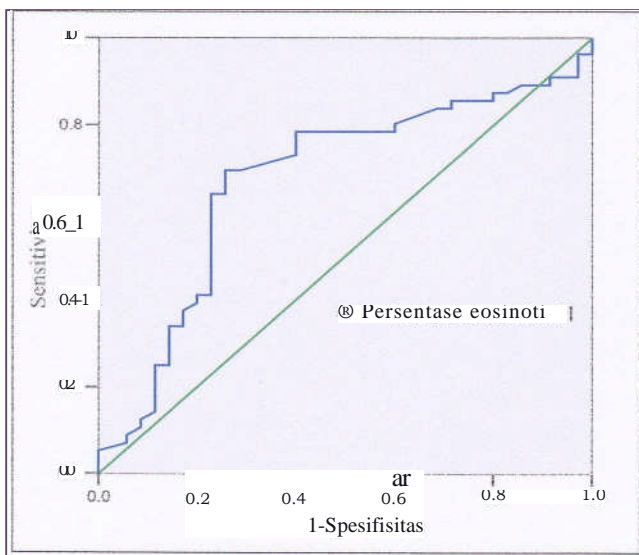
Tabel 2. Pemeriksaan Penanda Diagnosis Sepsis Neonatal Bakterialis

Pemeriksaan	Sepsis (n=56)	Bukan Sepsis (n=35)	Nilai p*
Jumlah leukosit (1mm^3)			0,560
<5.000 atau >34.000	7	3	
5.000-34.000	49	32	
Jumlah trombosit (1mm^3)			0,196
<100.000 atau >600.000	20	8	
100.000-600.000	36	27	
Rasio I/T			0,113**
Rata-rata (SB)	0,027 (0,04)	0,013 (0,02)	
Median	0,01	0,0	
Rentang	0,016-0,037	0,006-0,02	

Keterangan: * = Uji 't', bermakna bila $p < 0,05$

** = Uji Mann-Whitney, bermakna bila $p < 0,05$

Berdasarkan ROC curve diperoleh cut-off point persentase eosinofil <0,78%. Selanjutnya dari cut-off point tersebut dibuat tabel 2x2 (label 3). Hasil pemeriksaan eosinofil antara kelompok sepsis dan bukan sepsis pada Tabel 3 dapat diuji dengan uji chi dan terbukti terdapat perbedaan bermakna antara kelompok sepsis dan bukan sepsis (p<0,001). Nilai cut-off point <0,78% memberikan sensitivitas 69,6% (interval kepercayaan (IK) 95%; 55,9-81,2%), spesifisitas 74,3%(IK 95%; 56,7-87,5%), serta akurasi 71,4%.



Gambar I. ROC Curve untuk Persentase Eosinofil

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Eosinofil

Persentase Eosinofil	Sepsis	Bukan Sepsis	Total
<0,78%	39	9	48
>0,78%	17	26	43
Total	56	35	91

Keterangan: χ^2 , p<0,001

Diskusi

Dalam penelitian ini digunakan jumlah eosinofil sebagai penanda diagnosis sepsis neonatal bakterialis. Eosinofil berdiferensiasi dan sel induk pluripoten di sumsum tulang dan kemudian bermigrasi ke dalam sirkulasi. Pada janin berusia 18-30 minggu, jumlah granulosit sebesar 10% dari leukosit total. dengan 10-20% dari seluruh granulosit terdiri atas eosinofil. Setelah lahir, jumlah eosinofil meningkat dan mencapai puncaknya pada minggu ketiga hingga keempat postnatal.¹⁶ Eosinofil normal berkisar antara 1-4% dan leukosit total.

Pada neonatus jumlah leukosit normal antara 5 000-30 000/mm³. Jumlah eosinofil absolut >700/mm³ ditemukan pada 76% bayi prematur pada usia 2-3 minggu.¹⁷ Eosinofil

bertahan selama 6-12 jam di dalam sirkulasi, bahkan ada yang menyebutkan waktu paruh eosinofil di dalam sirkulasi sekitar 18 jam, kemudian bermigrasi ke jaringan. Jumlah eosinofil di dalam jaringan 100 kali lipat lebih banyak daripada di dalam sirkulasi. Proliferasi eosinofil ditentukan oleh tiga sitokin penting, yaitu interleukin 3 (IL-3), interleukin 5 (IL-5), dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), yang dikode oleh gen di dalam kromosom 5q31. Dan tiga sitokin tersebut, IL-5 merupakan sitokin yang paling spesifik untuk pembentukan dan diferensiasi eosinofil sehingga disebut juga sebagai faktor diferensiasi eosinofil.¹⁸

Pada sepsis neonatal bakterialis, endotoksin dan lipopolisakarida bakteri menyebabkan makrofag, netrofil, dan sel dendritik teraktivasi untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF α) yang akan mengaktifkan aksis *hypothalamus pituitary adrenal* (HPA). Nukleus paraventricular di hipotalamus anterior mengeluarkan *corticotropin releasing hormone* (CRH) yang akan menstimulasi kelenjar hipofisis anterior untuk mengeluarkan *adrenocorticotropine hormone* (ACTH) ke dalam sirkulasi. ACTH menstimulasi sintesis dan pelepasan glukokortikoid dari kelenjar adrenal.

Sekresi glukokortikoid dari kelenjar adrenal juga diatur oleh jalur neural (katekolaminergik dan peptidergik) serta dipengaruhi langsung oleh sistem imun melalui stimulasi sitokin. Hal tersebut dibuktikan pada tikus dengan defisiensi *corticotropin releasing hormone* (CRH) yang masih bisa menghasilkan glukokortikoid.¹⁹⁻²⁰ Glukokortikoid akan menghambat pelepasan eosinofil dari sumsum tulang, menghambat adhesi dan migrasi eosinofil, serta proses kemotaksis melalui penghambatan kerja IL-3, IL-5, GM-CSF, kemokin, dan integrin sehingga jumlah eosinofil dalam sirkulasi menurun.²¹ Hal tersebut menjelaskan mengapa pada kelompok sepsis jumlah eosinofil lebih rendah dibandingkan dengan kelompok bukan sepsis.

Eosinopenia diharapkan dapat mendeteksi sepsis neonatal bakterialis sedini mungkin karena umur eosinofil di dalam sirkulasi berkisar antara 6-12 jam, hasil pemeriksaan eosinofil dapat diketahui dalam waktu singkat, dan tersedia hampir di seluruh fasilitas kesehatan. Penelitian Gil *et al.*²² melibatkan 1 038 pasien dengan rerata usia 71,8 tahun menunjukkan leukositosis >10.000/mm³ dan jumlah eosinofil <40/mm³ sangat mengarah kepada penyakit infeksi karena bakteri. Pada tahun 2006, Abidi *et al.*²³ melakukan penelitian pada pasien di *Intensive Care Unit* (ICU) dan menunjukkan bahwa eosinopenia merupakan penanda diagnosis yang baik untuk membedakan penyebab infeksi dan noninfeksi pada pasien sakit kritis. Eosinopenia menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan CRP untuk mendiagnosis sepsis saat masuk ke ICU, dengan jumlah eosinofil <40 sel/mm³ menghasilkan sensitivitas 80% (IK 95%; 71-81%), spesifisitas 80% (IK 95%; 55-93%), *positive likelihood ratio* 4 (IK 95%; 1,65-9,65), dan *negative likelihood ratio* 0,25 (IK 95%; 0,17-0,36).²⁴

Dalam penelitian ini, didapatkan *cut-off point* persentase eosinofil <0,78% mempunyai sensitivitas 69,6% (IK 95%; 55,9-81,2%) dan spesifisitas 74,3% (IK 95%; 56,7-87,5%) serta akurasi 71,4% dibandingkan dengan pemeriksaan kultur darah sebagai baku emas standar. Pada penelitian ini digunakan persentase eosinofil dalam menentukan *cut-off point* bukan jumlah eosinofil absolut karena dalam pemeriksaan laboratorium rutin jumlah eosinofil didapatkan dalam bentuk persentase (jumlah eosinofil absolut dapat dihitung dengan mengkalikan $\frac{\text{Perdah leukosit}}{\text{Perdah}} \times \text{persentase eosinofil}$).

Perbedaan nilai *cut-off point* yang didapatkan pada penelitian ini dengan penelitian sebelumnya disebabkan perbedaan subjek penelitian. Penelitian ini menggunakan neonates sebagai subjek penelitian. Pada neonatus jumlah leukosit normal lebih tinggi daripada dewasa sehingga jumlah eosinofil absolut pun lebih tinggi. Penelitian oleh Medoff dan Barbero" pada bayi Baru lahir menunjukkan jumlah eosinofil absolut yang cenderung meningkat hingga usia 30 hari. Karelia jumlah absolut pada neonates lebih tinggi daripada dewasa, penurunan jumlah eosinofil akibat respons sires sekunder pada sepsis bakterialis mengindikasikan nilai *cut-off point* yang lebih tinggi.

Berdasarkan ROC curve; juga diketahui nilai positif palsu (1- spesifisitas) sebesar 25,7%; berarti terdapat kemungkinan 25,7% bayi yang tidak menderita sepsis dikelompokkan ke dalam kelompok sepsis berdasarkan jumlah eosinofilnya. Konsekuensinya, bayi tersebut akan mendapat terapi antibiotik padahal sebenarnya tidak memerlukan antibiotik. Hal tersebut bertentangan dengan prosedur penatalaksanaan bayi sepsis, karena pada bayi yang diduga sepsis pemberian antibiotik diperbolehkan sampai terbukti bukan sepsis.

Persentase eosinofil memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah dibandingkan kultur darah, tetapi memiliki beberapa kelebihan yaitu lebih murah dilakukan, hasilnya diketahui lebih singkat, dan tersedia hampir di seluruh fasilitas kesehatan (Tabel 4). Di lain pihak, pemeriksaan kultur darah yang merupakan standar baku emas memiliki prosedur yang lebih rumit dan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu volume darah yang

- Hanya tersedia di fasilitas kesehatan tertentu
- Tersedia di hampir semua fasilitas kesehatan

Tabel Perbandingan Kultur Darah dengan Eosinofil

Kultur Darah	Jumlah Eosinofil
<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitas dan spesifisitas tinggi • Prosedur pemeriksaan lebih rutin • Hasil diketahui dalam 5-7 hari 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitas dan spesifisitas rendah • Prosedur pemeriksaan lebih rumit • Hasil diketahui dalam <1 jam

• Biaya lebih mahal

• Biaya murah

diambil, dilusi (perbandingan antara darah dengan media kultur), jumlah pemeriksaan kultur yang dilakukan, teknik pemeriksaan kultur darah (termasuk preparasi kulit dan pemilihan tempat pengambilan sampel), dan waktu dilakukannya kultur darah.'''

Berdasarkan hasil penelitian ini, eosinopenia dapat digunakan sebagai penanda diagnosis sepsis neonatal bakterialis khususnya di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Selain itu, pemeriksaan jumlah eosinofii dapat digunakan Lmnak membantu menegakkan diagnosis sepsis neonatal bakterialis di pelayanan kesehatan yang tidak mempunyai fasilitas untuk penieriksaan kultur darah. Pemerilcsaan junilah eosinofil tersehut membantu kliriisi urduk mendiagnosis sepsis neonatal bakterialis lebili dins settingga setiap penderita dapat diberikan pelayanan yang eepat dan tepat,

Keterbatasan dalam penelitian ini perneriksaan jumlah eosinofil dan kultur darah yang hanya dilakukan satu kali scat pertama dicurigai sepsis sehingga tidak dapat diketahui nilai *cut-off point* yang berhubungan dengan perbitrukan atau perbaikan Minis sepsis.

D'aftar Pusta Ica

- Vergnano S, Sharland MP Kazembe , PT Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:F220-4,
2. Rasa! CH, Has= MA, Habibullah M. Neonatal sepsis and use of antibitAic in a krtiary owe 'oospitai, Park J Med Sci 2007;23(D:78-81
3. Departemen Kesehaian Republik Indonesia. Profit Kesel-lama tridonesin 2005. Jakarta: Depkes RI; 2007.
4. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:1:229-35. Stoll Bj. infections of neonatal Dalait Reitman RE, Kliegman RM, Jenson H8, Staton BF, penyunting. Nelson textbook of pediatrics_ Fills; Philadelphia: Saunders Elsevier: 2007. h.794-811.
- 6, Rover KM,, Hayden WR. Sepsis and septic shock, Dalairc McMillan JA, DeAngelis CD, Feigns Pd), Warshaw J9, penyunting. Oski's pediatrics principles and practice,. Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.h. 850-5.
- r. Poopolo KM. Bacterial and fungal infections. Dalam: Cloberly JP, penyunting. Manual of neonatal care. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, .2004.h.287-313.
8. Cromella TE. Neonatology: management, procedurs, on-call problems, diseases and drugs. Edisi ke-5. New York: Tviclraw-Hill Companies; 2004.
9. Ivilistafa S, Famoqui S. Walated S, Mahniod K. Evaluation of C-reactive protein as early indicator of blood culture positivity in neonates. Pak j ivied Sci. 2005;21(U:69-73.
10. Nakamura 11, Lietani Y, Nagata T, Yarne.saki T. Serum C-reactive protein in die early diagnosis of neonatal septicemia and bacterial meningitis. Acta J Paediatr jpn. 1989;31(51:567-7E Jankovic B, Veljkovie D, Pasic S, Rakonjat.t 7, Jeviiic D, Maitic J. C-reactive protein and cytt.tkines in the diagnosis of neonatal sepsis, Med Pregi. 2066.590 Laborada ti, Rego M, Jath A, Uaikano M, Stavola J, Ballabh P, et Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. Am J Perinatal. 2003;20(8):491.-501 ,
13. Corona (...1, Artemisia A, Liotta C, Nlusolino 4 Vita Quartarone 6, et al. Comparison of procalcitonin with c reactive protein and absolute neutrophil count thr the early diagnosis of neonatal

- infection. *Ital J Pediatr.* 2004;30:240-4.
14. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child.* 1999;81:417-21.
 15. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, *et al.* Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care.* 2008;12(2):1-10.
 16. Kapur R, Yoder MC, Polin RA. Developmental immunology. Dalam: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, penyunting. *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006.h.761-91.
 17. Segel GB, Palis J. Hematology of the newborn. Dalam: Beutler E, Litchman MA, Colter BS, Kipps TJ, Seligsohn U, penyunting. *Williams hematology.* Edisi ke-6. New York: McGraw-Hill; 2001.h.44.
 18. Altman LC, Hill JS, Hairfield WM. Effects of corticosteroids on eosinophil. *J Clin Invest.* 1981;67:28-36.
 19. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-50.
 20. Chrousos GP. The hypothalamic pituitary adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1351-62.
 21. Webster JJ, Sternberg EM. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. *J Endocrinol.* 2004;181:207-21.
 22. Gil H, Magy N, Manny F, Dupond JL. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited. *Rev Med Interne.* 2003 ;24(7): 431-5 .
 23. Medoff HS, Barbero GJ. Total blood eosinophil counts in the newborn period. *Pediatrics.* 1950;6:737-42.
 24. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2002;87:F25-8.
 25. Brown DR, Maier DK, Rai B, Chan T, Cohen M. Bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture. *J Perinatol.* 1995;15(2):157-9.

o^HQ