

INDONESIAN JOURNAL OF  
**Clinical Pathology and  
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 19	No. 2	Hal. 65–139	Surabaya Maret 2013	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

*Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists*

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF  
**CLINICAL PATHOLOGY AND  
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

---

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia**  
*(Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory)*

Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2010–2013

(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 06/PP-PATKLIN/VIII/2011 Tanggal 29 Agustus 2011)

**Pelindung:**

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

**Ketua:**

Prihatini

**Wakil Ketua:**

Maimun Z. Arthamin

**Sekretaris:**

Dian Wahyu Utami

**Bendahara:**

Bastiana Bermawi

**Anggota:**

Osman D. Sianipar

**Penelaah Ahli:**

Riadi Wirawan, AAG Sudewa, Rustadi Sosrosumihardjo, Rahayuningsih Dharma

**Penyunting Pelaksana:**

Yuli Kumalawati, Ida Parwati, FM Yudayana, Krisnowati, Tahono,  
Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Sidarti Soehita, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Endang  
Retnowati, Aryati, Maimun Z. Arthamin, Noormartany

**Berlangganan:**

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr. SpPK,  
Bank Mandiri KCP SBY PDAM  
No AC: 142-00-1079020-1**

**Alamat Redaksi:**

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Majend. Prof. Dr Moestopo 6-8 Surabaya.  
Telp/Fax (031) 5042113, 085-790298772 Email: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF  
**CLINICAL PATHOLOGY AND  
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

---

**DAFTAR ISI**

**PENELITIAN**

Gambaran Klinis Sepsis dan Kadar Nitric Oxide pada Mencit yang Diimbas dengan Lipopolysaccharide ( <i>Clinical Manifestation Sepsis and Nitric Oxide Level on Mice Induced by Lipopolysaccharide</i> ) <b>Sotianingsih, Soeharyo, Lisyani S, Guntur H</b> .....	65–68
Air Gandarusa ( <i>Justicia gendarussa</i> Burm. f.) dan Gambaran Gen Hyaluronidase Lewat Analisis PCR ( <i>Gandarusa (Justicia gendarussa Burm. f.) Water and Expression of Hyaluronidase Gene by PCR Analysis</i> ) <b>Sri Lestari Utami, Didik P Restanto, Bambang Prajogo EW</b> .....	69–75
Proteinuria dalam Strok Disertai Diabetes Melitus dan Tanpa Disertai Diabetes Melitus ( <i>Proteinuria in Stroke With and Without Diabetic</i> ) <b>Misnah, Suci Aprianti, Fitriani Mangerangi, Burhanuddin Bahar</b> .....	76–78
Pendekatan Stewart dalam pH Darah yang Mendasari Asidosis Metabolik ( <i>The Stewart's Approach in Blood pH Underlying Metabolic Acidosis</i> ) <b>Efrida, Ida Parwati, Ike Sri Redjeki</b> .....	79–87
Kuman dan Kepekaan Antimikroba di Kasus Patah Tulang Terbuka ( <i>Microbes and Antimicrobial Sensitivity in Open Fracture</i> ) <b>Yanty Tandirogang, Tenri Esa, Nurhayana Sennang</b> .....	88–91
Katekin Daun Teh Hijau ( <i>Camelia sinensis</i> ) terhadap Malondialdehyde dan Super Oxide Dismutase ( <i>Katekin from Green Tea Leaves (Camellia sinensis) to Malondialdehyde and Super Oxide Dismutase</i> ) <b>Sukina B, Gwenny I.P, Suhartati, Harianto N</b> .....	92–97
Procalcitonin dan Interleukin-6 pada Sepsis dengan Gejala Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ( <i>Procalcitonin and Interleukin-6 in Sepsis with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)</i> ) <b>Indranila KS, Tjahjati DM, Emma</b> .....	98–104
Identifikasi Bakteri Aerob Gram Negatif dan Gram Positif Menggunakan Metode Konvensional dan Otomatisik ( <i>Gram Negative and Gram Positive Aerobic Bacteria Identification Using Conventional and Automatic Method</i> ) <b>Patricia M. Tauran, Irdha Handayani, Nurhayana Sennang</b> .....	105–111
Immature Platelet Fraction (IPF) dan Trombopoietin di Sirosis Hati ( <i>Immature Platelet Fraction (IPF) and Thrombopoietin in Liver Cirrhosis</i> ) <b>Esti Rohani, Yetti Hernaningsih, Suprapto Ma'at, Ummi Maimunah</b> .....	112–118
Eosinopenia dan Procalcitonin dalam Sepsis ( <i>Eosinopenia and Procalcitonin in Sepsis</i> ) <b>Danny Luhulima, W. Hidayati, IGAAP Sri Rejeki, R. Permatasari</b> .....	119–125

## TELAAH PUSTAKA

C-X-C Receptor 4 (CXCR4) Metastasis Kanker Payudara ( <i>C-X-C Receptor 4 (CXCR4) in Metastasis of Breast Cancer</i> ) <b>I Wayan Sudarsa, I Wayan Putu Sutirta Yasa.....</b>	126–131
---	---------

## LAPORAN KASUS

Leukemia Sel Berambut ( <i>Hairy Cell Leukaemia</i> ) <b>Reini Meilani Isbach, Agus Alim Abdullah, Mansyur Arif.....</b>	132–135
--	---------

INFOMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU .....	136–139
---	---------

### **Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 2 Maret 2013**

Krisnowati, Maimun Z. Arthamin, Rahayuningsih Dharma, Purwanto AP, Ida Parwati, AAG Sudewa,  
Endang Retnowati, Jusak Nugraha, Noormartany, M. Yolanda Probohoesodo

Dewan Redaksi Majalah IJCP

# **PROCALCITONIN DAN INTERLEUKIN-6 PADA SEPSIS DENGAN GEJALA SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS)**

*(Procalcitonin and Interleukin-6 in Sepsis with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS))*

**Indranila KS, Tjahjati DM, Emma**

## **ABSTRACT**

*Sepsis is the cause of patient's death in the intensive care unit. Sepsis is an inflammatory response to infections. Infection when continued can cause systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Clinical signs and pathology of SIRS are similar to sepsis, thus clinical as well as laboratory examination is needed to distinguish these. Culture result usually can be seen at least 24 hours after sampling. In this case a test is needed to diagnose sepsis quickly so that the patient does not experience more severe conditions. The indicator used in the diagnostic procedure is to know the diagnostic value of procalcitonin (PCT) levels as well as of interleukin-6 (IL-6) for the diagnosis of sepsis. Thirty-two blood samples of patients treated in the Department of SIRS Dr. Kariadi Semarang were taken consecutively from November 2011 up to January 2012. PCT levels are determined by ELFA, levels of IL-6 were determined by ELISA method. To determine the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value, 2 × 2 table was used. The ROC curve (receiver operating characteristic) showed an area under the curve of PCT of 0.83 (95% CI = 0.66 to 0.99), cut-off 5.1 ng/mL was used as an indicator of sepsis. PCT diagnostic test results showed 88.9% sensitivity, 73.9% specificity, 57.1% positive predictive value and negative predictive value of 94.4%. The area under the curve for IL-6 was 0.67 (95% CI = 0.47 to 0.86), cut off 47.2 pg/mL as an indicator of sepsis. Diagnostic tests results showed 77.8% sensitivity, 60.9% specificity, 43.7% positive predictive value and negative predictive value of 87.5%. It can be concluded that the examination of serum PCT levels can be used as a diagnostic test (screening test) for sepsis.*

**Key words:** SIRS, sepsis, PCT levels, the levels of IL-6, culture

## **ABSTRAK**

Sepsis adalah penyebab kematian penderita di ruang Perawatan Intensif. Sepsis merupakan respons inflamasi terhadap infeksi. Infeksi berlanjut menyebabkan Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Gambaran klinik dan patologis SIRS mirip sepsis, sehingga diperlukan pemeriksaan klinik dan laboratorik untuk membedakannya. Kultur yang digunakan baru dapat diketahui paling sedikit 24 jam setelah pengambilan sampel. Perlu ada pemeriksaan untuk mendiagnosis sepsis dengan cepat agar penderita tidak jatuh ke keadaan yang lebih berat. Petunjuk yang digunakan adalah procalcitonin (PCT) dan interleukin 6 (IL-6). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai diagnostik kadar PCT dan IL-6 untuk diagnosis sepsis, yaitu dengan cara mengambil 32 sampel darah penderita SIRS yang dirawat di RSUP. Dr. Kariadi Semarang secara berurutan selama bulan November–Januari 2012. Kadar PCT ditentukan dengan metode ELFA, kadar IL-6 ditentukan dengan metode ELISA. Tabel 2x2 untuk menentukan kepekaan, kekhasan, nilai duga positif dan negatif. Dengan kurva ROC (receiver operating characteristic) didapatkan luas area di bawah kurva PCT adalah 0,83 (95% CI = 0,66–0,99), cut off 5,1 ng/mL sebagai petunjuk ada petunjuk sepsis. Hasil uji diagnostik PCT menunjukkan kepekaan 88,9%, kekhasan 73,9%, nilai duga positif 57,1% dan yang negatif 94,4%. Luas area di bawah kurva untuk IL-6 adalah 0,67 (95% CI = 0,47–0,86), cut off 47,2 pg/mL sebagai petunjuk sepsis. Hasil uji diagnostik menunjukkan kepekaan 77,8%, kekhasan 60,9%, nilai duga positif 43,7% dan yang negatif 87,5%. Pemeriksaan kadar serum PCT dapat digunakan untuk uji diagnostik (uji saring) sepsis.

**Kata kunci:** SIRS, sepsis, kadar PCT, kadar IL-6, kultur

## **PENDAHULUAN**

Sepsis, hingga kini masih merupakan penyebab kematian di Ruang Perawatan Intensif (*Intensive Care Unit=ICU*) di rumah sakit baik di dalam maupun di luar negeri. Di Amerika Utara dan Eropa diperkirakan 750.000 orang menderita sepsis setiap tahunnya dengan angka kematian mencapai 50–75%.<sup>1–3</sup> Di Indonesia, di RS Dr. Moewardi ditemukan 135 penderita sepsis dan sebanyak 130 (97%) di antaranya

meninggal.<sup>4</sup> Berdasarkan data rekam medik, angka kejadian sepsis penderita dewasa di RSUP Dr. Kariadi pada tahun 2010 mencapai 151 kasus.

Proses infeksi yang terjadi, merupakan interaksi yang kompleks antara mikroba penyebab dan penjamu, dari mulai mikroba masuk, menyerbu ke jaringan, membentuk kolonisasi, menghindar dari sistem imun penjamu sampai terjadi kerusakan jaringan dan terganggunya fungsi organ.<sup>5–7</sup> Bila infeksi berlanjut ke dalam peredaran aliran darah mengakibatkan keadaan

yang disebut *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS).<sup>8</sup> SIRS ditandai dua atau lebih tanda berikut: Suhu lebih dari 38 °C atau kurang dari 36 °C; Denyut jantung lebih dari 90 kali/menit; Pernapasan lebih dari 20 kali/menit; Jumlah sel darah putih lebih dari  $12,0 \times 10^9/\text{L}$ , dan kurang dari  $4,0 \times 10^9/\text{L}$  atau lebih dari 10% berbentuk *immatur (band)*.<sup>1,9</sup> Kondisi SIRS sangat rentan mengalami infeksi dan dapat berlanjut menjadi sepsis apabila tidak ditangani dengan cepat dan tepat.<sup>7,10</sup>

Kultur darah diperlukan untuk menetapkan diagnosis sepsis, tetapi hasil kultur baru dapat diketahui paling sedikit 24 jam setelah pengambilan spesimen.<sup>4,11</sup> Di samping untuk diagnosis sepsis pemeriksaan kultur harus dilakukan sebelum pemberian antibiotika kepada penderita yang dicurigai mengalami infeksi bakteri.<sup>12</sup> Mengingat hasil kultur yang lama sementara penderita perlu penanganan yang cepat dan tepat agar tidak jatuh dalam keadaan yang lebih berat, maka perlu ada pemeriksaan yang dapat menentukan dengan cepat penyebab sepsisnya.<sup>13</sup>

Petunjuk yang sering digunakan sebagai petanda sepsis antara lain *procalcitonin* (PCT) dan interleukin-6 (IL-6).<sup>8,14,15</sup> PCT merupakan prohormon *calcitonin* yang dihasilkan oleh sel C kelenjar tiroid, yang terdiri dari 116 asam amino dan 3 peptida.<sup>16,17</sup> Dalam keadaan sepsis akan didapatkan CT mRNA di seluruh tubuh dan berfungsi menghasilkan CTpr (CT prekursor). Peningkatan CTpr terjadi di: hati, paru, ginjal, pankreas, otak, jantung dan usus kecil. Kadar PCT muncul cepat dalam dua (2) jam setelah rangsangan, puncaknya setelah 12–48 jam dan secara perlahan menurun dalam 48–72 jam. Pada inflamasi akibat bakteri kadar PCT meningkat >2 ng/mL, sedangkan pada infeksi virus kadar PCT meningkat > 0,05 ng/mL, tetapi tidak >1 ng/mL.<sup>18–21</sup>

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro inflamasi yang dihasilkan oleh sel T dan B. Salah satu fungsi IL-6 adalah mengatur respons tubuh terhadap infeksi. Pajanan tubuh terhadap hasilan bakteri akan meningkatkan kadar IL-6 dalam darah dengan cepat. Kadar IL-6 mencapai puncaknya 2–4 jam setelah infeksi dan kembali turun setelah 8 jam.<sup>1,14</sup>

Di telitian sebelumnya oleh Harbarth, Chan dan Gaini dkk<sup>14,24,22</sup> menentukan *cut off* PCT dan IL-6 dalam diagnosis sepsis. Nilai *cut off* PCT untuk diagnosis sepsis dijumpai berbeda-beda, berkisar antara 0,5–8,1 ng/mL dengan kepekaan berkisar antara 37,7–97% dan kekhasan antara 78–95,5%. Nilai *cut off* IL-6 berkisar 10–200 pg/mL dengan kepekaan antara 42,1–93% dan kekhasan antara 72–96,7%.<sup>15,22–26</sup> Pemeriksaan PCT dan IL-6 ini cukup mahal, tetapi dapat memberikan hasil dengan cepat, sehingga dapat

membantu menetapkan diagnosis sepsis. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui nilai diagnostik PCT dan IL-6 terhadap kultur sebagai baku emas.

## METODE

Penelitian dilakukan di penderita SIRS yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Nopember 2011–Januari 2012. Batasan SIRS, ialah sepsis dan yang tingkat berat berdasarkan patokan *American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine* tahun 1991. Patokan penyertaan adalah penderita SIRS dewasa yang belum mendapat pengobatan antibiotika. Keterangan *Ethical clearance* didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang (No. 141/EC/FK/RSDK/2011). Kadar PCT diperiksa dengan teknik *Enzim Linked Fluorescent Assay* (ELFA) menggunakan alat *Vidas* dengan batas penemuan terendah 0,05 ng/mL. Kadar IL-6 diperiksa dengan teknik *Enzym-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) menggunakan alat *ELX 800* dengan batas penemuan terendah 0,92 pg/mL.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada masa waktu penelitian dijumpai 32 penderita SIRS yang memenuhi patokan penelitian. Ciri subjek penelitian ditampilkan di Tabel 1.

Rerata usia subjek penelitian adalah  $53,6 \pm 17,76$  tahun dengan umur termuda 19 tahun dan tertua 89 tahun. Jenis kelamin subjek penelitian sebagian besar adalah perempuan (59,38%). Diagnosis saat masuk ICU sebagian besar adalah pasca operasi (37,5%).

**Tabel 1.** Ciri subjek penelitian

Ciri	Rerata ± SB (min-maks)	n (%)
Umur (tahun)	$53,6 \pm 17,76$ (19 - 89)	
Jenis kelamin		
- Laki-laki	-	13 (40,6%)
- Perempuan	-	19 (59,4%)
Diagnosis		
- Pasca operasi	-	12 (37,5%)
- Dugaan sepsis	-	8 (25,0%)
- Demam (febris)	-	3 (9,4%)
- DM dengan komplikasi	-	2 (6,3%)
- Keganasan	-	2 (6,3%)
- Strok	-	2 (6,3%)
- CKD	-	1 (3,1%)
- ARDS	-	1 (3,1%)
- CHF	-	1 (3,1%)

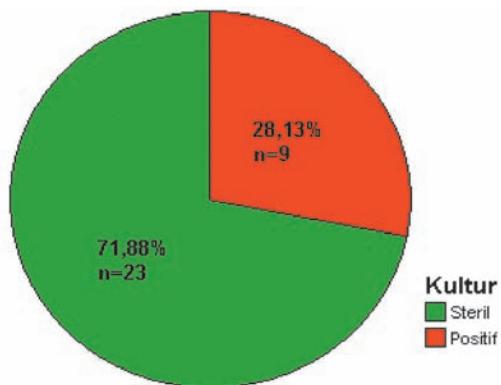
## Hasil periksaan kultur darah

Sebaran hasil kultur ditampilkan di Gambar 1. Berdasarkan hasil periksaan kultur darah dijumpai sembilan (9) subjek (28,1%) adalah positif dan sebanyak 23 subjek (71,9%) hasilnya steril.

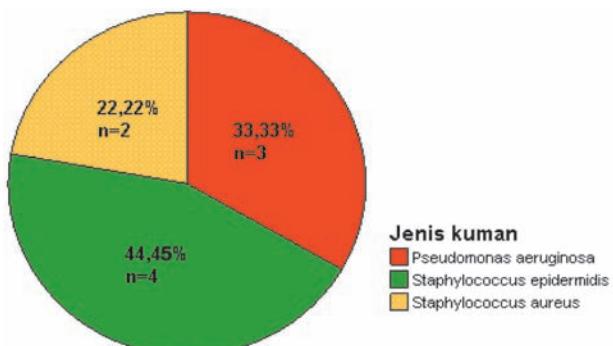
Jenis kuman yang dijumpai dalam kultur darah ditampilkan di Gambar 2. Jenis kuman yang terbanyak dijumpai adalah *Staphylococcus epidermidis* (44,45%), selanjutnya *Pseudomonas aeruginosa* (33,33%) dan paling sedikit adalah *Staphylococcus aureus* (22,22%).

## Hasil periksaan kadar procalcitonin dan serum IL-6

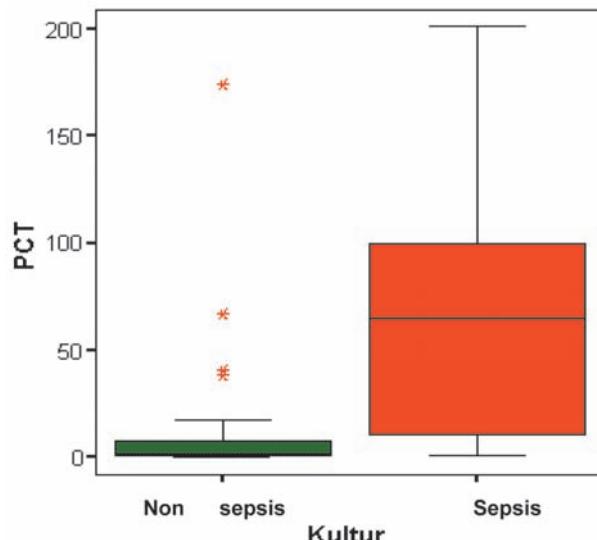
Kadar serum *procalcitonin* (*PCT*) dan IL-6 subjek penelitian berdasarkan hasil kultur darah ditampilkan di Tabel 2.



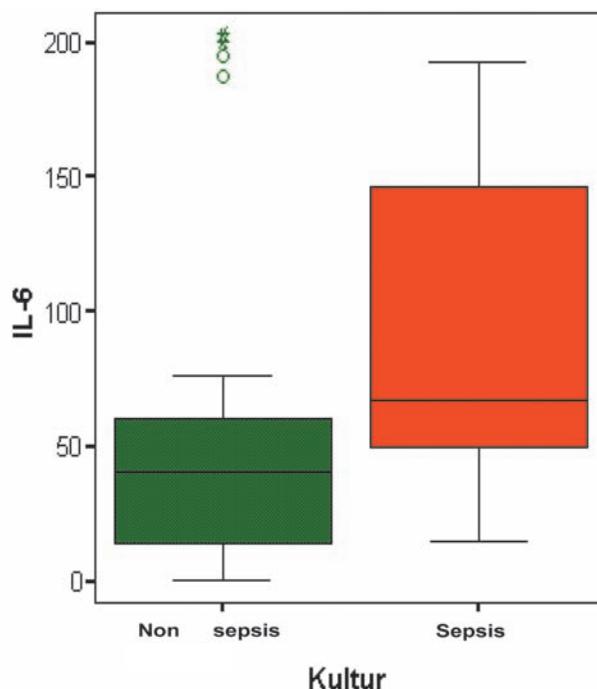
Gambar 1. Sebaran hasil kultur darah (n=32).



Gambar 2. Sebaran jenis kuman hasil kultur darah (n=32).



Gambar 3. Kadar serum PCT berdasarkan hasil kultur darah. Kelompok hasil kultur positif n=9. Kelompok hasil kultur steril n=23. Error bar menunjukkan simpang baku.



Gambar 4. Kadar serum IL-6 berdasarkan hasil kultur darah. Kelompok hasil kultur positif n=9. Kelompok hasil kultur steril n=23. Error bar menunjukkan simpang baku.

Tabel 2. Kadar PCT dan serum IL-6 berdasarkan hasil kultur darah

Petanda hidup (biomarker)	Kelompok		p*
	Non sepsis (n=23) Rerata ± SB; median) (min - maks)	Sepsis (n=9) (rerata ± SB; median) (min - maks)	
PCT	15,99 ± 38,38; 1,83 (0,04 - 174,04)	73,64 ± 73,81; 64,94 (0,53 - 201)	0,004
IL-6	59,80 ± 67,13; 40,32 (0,20 - 202,84)	87,74 ± 62,76; 66,89 (14,44 - 192,43)	0,2

\*Uji Mann-Whitney

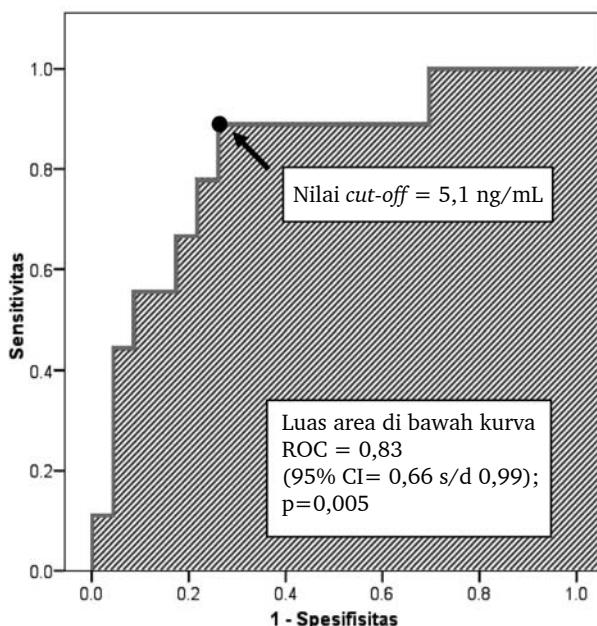
Di Tabel 2 tampak kadar PCT serum kelompok sepsis adalah lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok non sepsis ( $p=0,004$ ).

### Diagnosis sepsis

Hasil analisis *receiver operating characteristic* (ROC) kadar PCT ditampilkan di Gambar 5.

Hasil analisis ROC untuk serum PCT sebagai petunjuk adanya sepsis berdasarkan hasil kultur darah sebagai baku emas menunjukkan luas area di bawah kurva ROC serum PCT adalah  $= 0,83$  (95% CI= 0,66 s/d 0,99). Hasil analisis ROC menunjukkan serum PCT untuk diagnosis sepsis adalah bermakna ( $p=0,005$ ). Nilai *cut-off* kadar PCT sebagai petunjuk sepsis adalah 5,1 ng/mL. Uji diagnostik golongan serum PCT untuk diagnosis sepsis ditampilkan di Tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan 14 subjek yang dijumpai dengan kadar serum PCT  $\geq 5,1$  ng/mL, dari jumlah tersebut sebagian besar (57,1%) termasuk kelompok sepsis. Di 18 subjek dengan kadar serum PCT  $< 5,1$  ng/mL sebagian besar (94,4%) termasuk kelompok non sepsis. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna dalam sebaran golongan serum PCT dengan status sepsis subjek penelitian ( $p=0,004$ ). Hasil uji diagnostik menunjukkan nilai kepekaan sebesar 88,9%, hal ini berarti dari sembilan (9) orang yang menderita sepsis sebesar 88,9% dapat didiagnosis secara benar dengan golongan serum PCT  $\geq 5,1$  ng/mL, sedangkan nilai kekhasan adalah 73,9%. Hal ini menunjukkan dari 23 subjek yang tidak ada sepsis,



**Gambar 5.** Hasil analisis ROC kadar serum *procalcitonin* untuk diagnosis sepsis dengan kultur darah sebagai baku emas ( $n=32$ ).

**Tabel 3.** Uji diagnostik golongan kadar serum PCT berdasarkan analisis ROC untuk diagnosis sepsis berdasarkan kultur darah sebagai baku emas ( $n=32$ )

Golongan PCT (ng/mL)	Status sepsis		Jumlah keseluruhan
	Sepsis $n$ (%)	Non sepsis $n$ (%)	
$\geq 5,1$	8 (57,1%)	6 (42,9%)	14 (100%)
$< 5,1$	1 ( 5,6%)	17 (94,4%)	18 (100%)
Jumlah keseluruhan	9 (28,1%)	23 (71,9%)	32 (100%)

Persentase dihitung berdasarkan lajur.

Uji Fisher-exact;  $p= 0,004$

Kepekaan = 88,9% (95% CI=68,4 s/d 100)

Kekhasan = 73,9% (95% CI=56,0 s/d 91,9)

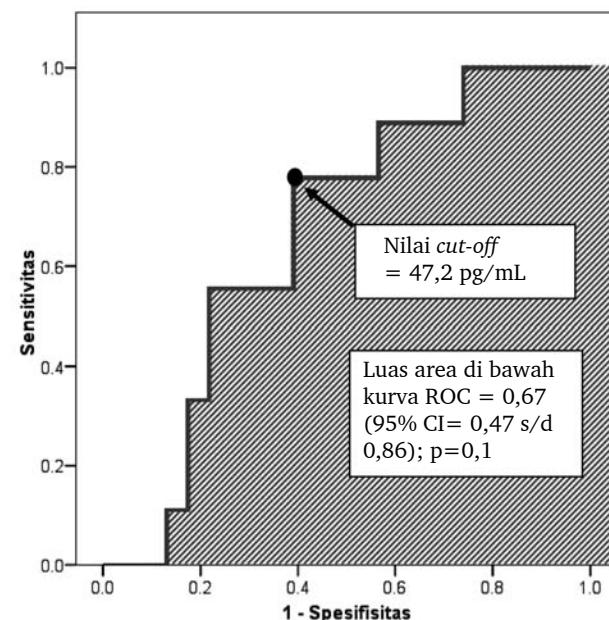
Nilai duga positif = 57,1% (95% CI=31,2 s/d 83,1)

Nilai duga negatif = 94,4% (95% CI=83,9 s/d 100)

pemeriksaan serum PCT yang bergolongan  $< 5,1$  ng/mL 73,9% dapat didiagnosis secara benar tidak ada sepsis. Nilai duga positif adalah 57,1%, hal ini berarti dari 14 subjek yang dinyatakan positif menderita sepsis berdasarkan golongan kadar PCT  $\geq 5,1$  ng/mL hanya 57,1% yang sesungguhnya menderita berdasarkan hasil kultur darah. Nilai duga negatif 94,1%, berarti hal ini dari 18 subjek yang berdasarkan golongan PCT  $< 5,1$  ng/mL tidak ada sepsis, sedangkan yang berdasarkan hasil kultur darah sebanyak 94,1% benar-benar tidak ada sepsis.

### IL-6 untuk diagnosis sepsis

Hasil analisis ROC kadar IL-6 ditampilkan di Gambar 6.



**Gambar 6.** Hasil analisis ROC kadar serum IL-6 untuk diagnosis sepsis dengan kultur darah sebagai baku emas ( $n=32$ ).

**Tabel 4.** Uji diagnostik golongan kadar serum IL-6 berdasarkan analisis ROC untuk diagnosis sepsis berdasarkan kultur darah sebagai baku emas (n=32)

Golongan IL-6 (pg/mL)	Status sepsis		Jumlah keseluruhan
	Sepsis n (%)	Non sepsis n (%)	
≥ 47,2	7 (43,8%)	9 (56,3%)	16 (100%)
< 47,2	2 (12,5%)	14 (87,5%)	16 (100%)
Jumlah keseluruhan	9 (28,1%)	23 (71,9%)	32 (100%)

Persentase dihitung berdasarkan lajur.

Uji Fisher-exact; p= 0,1

Kepakaan = 77,8% (95% CI=50,6 s/d 100)

Kekhasan = 60,9% (95% CI=40,9 s/d 80,8)

Nilai duga positif= 43,7% (95% CI=19,4 s/d 68,1)

Nilai duga negatif=87,5% (95% CI=71,3 s/d 100)

Hasil analisis ROC untuk serum IL-6 sebagai petunjuk adanya sepsis berdasarkan hasil kultur darah sebagai baku emas menunjukkan luas area di bawah kurva ROC serum PCT adalah = 0,67 (95% CI= 0,47 s/d 0,86). Namun hasil uji ROC IL-6 untuk diagnosis sepsis adalah tidak bermakna (p=0,1). Hasil analisis ROC menunjukkan nilai *cut-off* kadar IL-6 sebagai petunjuk sepsis adalah 47,2 pg/mL.

Tabel 4 menunjukkan 16 subjek dijumpai berkadar serum IL-6 ≥ 47,2 pg/mL, dari jumlah tersebut sebagian besar (56,3%) termasuk kelompok sepsis. Di 16 subjek dengan kadar serum IL-6 < 47,2 pg/mL sebagian besar (87,5%) termasuk kelompok non sepsis. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan dalam sebaran golongan serum IL-6 dengan status sepsis subjek penelitian adalah tidak bermakna (p=0,1). Hasil uji diagnostik menunjukkan nilai kepekaan 77,8%, hal ini berarti dari sembilan (9) orang yang menderita sepsis 77,8% dapat didiagnosis secara benar dengan golongan serum IL-6 ≥ 47,2 pg/mL, sedangkan nilai kekhasan adalah 60,9%. Hal itu menunjukkan bahwa dari 23 subjek yang tidak ada sepsis, pemeriksaan serum IL-6 dengan golongan < 47,2 pg/mL sebanyak 60,9% dapat didiagnosis secara benar tidak ada sepsis. Nilai duga positif adalah 43,7%, hal ini berarti dari 16 subjek yang dinyatakan positif menderita sepsis berdasarkan golongan kadar IL-6 ≥ 47,2 pg/mL hanya 43,7% yang sesungguhnya menderita sepsis berdasarkan hasil kultur darah. Nilai duga negatif 87,5%, hal ini berarti dari 16 subjek yang berdasarkan golongan IL-6 < 47,2 pg/mL tidak ada sepsis, sebanyak 87,5% sesungguhnya tidak ada sepsis berdasarkan hasil kultur darah.

Sebaran hasil kultur darah pada penelitian ini lebih banyak yang steril (71,9%) dibanding kultur darah positif (28,1%). Hasil kultur darah telitian ini lebih banyak yang steril (71,9%) dibandingkan dengan kultur darah positif (28,1%). Hasil telitian ini hampir

sama dengan telitian sebelumnya oleh Bloos *et al.* yang juga menjumpai 85,5% penderita sepsis hasil kultur darahnya steril.<sup>27</sup> Hal ini dapat disebabkan karena di dalam darah kemungkinan hanya terdapat endotoksin maupun eksotoksin, sedangkan bakterinya berada di jaringan.<sup>28</sup> Hal lain yang dapat menyebabkan kultur steril adalah kesalahan penanganan sampel mikrobiologiknya.<sup>27</sup>

Jenis kuman yang terbanyak dijumpai adalah kuman Gram positif, yaitu *Staphylococcus epidermidis* (44,45%), *Pseudomonas aeruginosa* (33,33%) dan paling sedikit adalah *Staphylococcus aureus* (22,22%). Di keseluruhan kasus kuman ini menyebabkan 20-40% bakteriemia.

Rerata kadar PCT kelompok non sepsis adalah 15,99 ng/mL dengan kadar terendah 0,04 ng/mL dan kadar tertinggi 174,04 ng/mL. Rerata kadar PCT di kelompok sepsis adalah 73,64 ng/mL dengan kadar terendah 0,53 ng/mL dan kadar tertinggi 201 ng/mL. Peningkatan kadar PCT serum di kelompok sepsis lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok non sepsis (p= 0,0004).

Rerata kadar IL-6 di kelompok non sepsis adalah 59,80 pg/mL dengan kadar terendah 0,20 pg/mL dan kadar tertinggi 202,84 pg/mL. Rerata kadar IL-6 di kelompok sepsis adalah 87,74 pg/mL dengan kadar terendah 14,44 pg/mL dan kadar tertinggi 192,43 pg/mL. Terdapat peningkatan kadar IL-6 di kelompok sepsis dibandingkan dengan kelompok non sepsis, tetapi peningkatan tersebut tidak bermakna (p=0,2).

Luas area di bawah kurva serum PCT sebagai petunjuk sepsis berdasarkan hasil kultur darah dengan analisis ROC adalah 0,83 (95% CI = 0,66 s/d 0,99), bermakna (p=0,005) untuk diagnosis sepsis. Nilai area di bawah kurva 0,83 menunjukkan bahwa PCT dianggap berkemampuan baik dalam diagnosis sepsis. Berdasarkan nilai jarak terkecil didapatkan nilai *cut off* PCT adalah 5,1 ng/mL. Di tabel 2 x 2, terdapat 14 subjek dengan kadar serum PCT ≥ 5,1 ng/mL dan sebanyak 8 subjek (57,1%) termasuk kelompok sepsis. Di 18 subjek dengan kadar serum PCT kurang dari 5,1 ng/mL, dan sebagian besar (94,4%) termasuk kelompok non sepsis. Di nilai *cut off* 5,1 ng/mL PCT menghasilkan kepekaan 88,9%, kekhasan 73,9%, nilai duga positif 57,1% dan nilai duga negatif 94,4%.

Nilai kepekaan 88,9% menunjukkan kemampuan kadar serum PCT terhadap kultur cukup baik, mengingat keuntungan pemeriksaan kadar PCT mudah dikerjakan. Di samping itu pemeriksaan kadar PCT lebih cepat dibandingkan dengan kultur. Sebaliknya, serum kadar PCT memiliki kekhasan sebesar 73,9% yang menunjukkan bahwa kemampuan pemeriksaan dalam menyingkirkan subjek bukan sepsis kurang baik. Nilai ramal positif 57,1% menunjukkan besarnya peluang subjek mengalami sepsis bila kadar serum

PCT di atas atau sama dengan 5,1 ng/mL. Nilai ramal negatif 94,4% menunjukkan besarnya peluang subjek tidak mengalami sepsis bila kadar serum PCT kurang dari 5,1 ng/mL.

Luas area di bawah kurva serum IL-6 sebagai petunjuk sepsis berdasarkan hasil kultur darah dengan analisis ROC adalah 0,67 (95% CI = 0,47 s/d 0,86). Hasil uji ROC IL-6 untuk diagnosis sepsis tidak bermakna ( $p=0,1$ ). Nilai area di bawah kurva 0,67 menunjukkan bahwa IL-6 dianggap berkemampuan kurang baik dalam diagnosis sepsis. Berdasarkan nilai jarak terkecil didapatkan nilai *cut off* IL-6 adalah 47,2 pg/mL. Di nilai *cut off* 47,2 pg/mL IL-6 menghasilkan kepekaan 77,8%, kekhasan 60,9%, nilai duga positif 43,7% dan nilai duga negatif 87,5%.

Nilai kepekaan 77,8% menunjukkan kemampuan kadar serum IL-6 terhadap kultur yang kurang baik. Sebaliknya, serum IL-6 memiliki kekhasan sebesar 60,9% menunjukkan bahwa kemampuan pemeriksaan kadarnya dalam menyingkirkan subjek bukan sepsis kurang baik. Nilai ramal positif 43,7% menunjukkan besarnya peluang subjek mengalami sepsis bila kadar serum IL-6 di atas atau sama dengan 47,2 pg/mL. Nilai ramal negatif 87,5% menunjukkan besarnya peluang subjek tidak mengalami sepsis bila kadar serum IL-6 kurang dari 47,2 pg/mL.

Hasil uji diagnostik yang didapatkan dari data subjek penelitian dengan menggunakan nilai *cut off* PCT 5,1 ng/mL didapatkan: kepekaan, kekhasan, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif cukup sesuai dengan hasil telitian terdahulu, yaitu nilai kepekaan PCT lebih besar daripada kekhasannya. Hal ini didukung oleh telitian Harbarth dkk<sup>14</sup> di penderita yang kritis, dengan nilai *cut off* 1,1 ng/mL didapatkan kepekaan 97%; kekhasan 78%; nilai duga positif 94% dan nilai duga negatif 88%.<sup>15</sup> Pada penelitian Mokart dkk<sup>23</sup> yang dilakukan di penderita pasca operasi besar, dengan nilai *cut off* 1,1 ng/mL didapatkan kepekaan 81%, kekhasan 72%, nilai duga positif 59% dan nilai duga negatif 89%.<sup>24</sup> Hal serupa juga ditemukan di penelitian Brunkhors dkk.<sup>32</sup> di penderita yang kritis di ICU, dengan nilai *cut off* 2 ng/mL didapatkan kepekaan 96%; kekhasan 86%; nilai duga positif 81% dan nilai duga negatif 97%. Hasil telitian ini juga sama dengan hasil telitian sebelumnya oleh Tromp *et al.*<sup>29</sup> yang juga membandingkan PCT dengan IL-6 dan tolok ukur sepsis lainnya seperti: *lipopolysaccharide-binding protein* (LBP) dan *C-reactive protein* (CRP). Di hasil telitian tersebut ditemukan PCT memiliki nilai diagnostik yang lebih tinggi dibandingkan IL-6.<sup>29</sup> PCT juga dilaporkan memiliki kenasaban yang baik dengan jenis bakteri serta derajat infeksi.<sup>30</sup> Penurunan kadar PCT juga dapat digunakan sebagai penilaian keberhasilan pemberian obat antibiotik.<sup>31</sup>

Pada nilai *cut off* IL-6 47,2 pg/mL didapatkan: kepekaan, kekhasan, nilai duga positif dan nilai duga negatif yang lebih rendah daripada beberapa telitian sebelumnya. Namun hasil ini tidak jauh berbeda dengan telitian oleh Harbarth dkk<sup>14</sup>, yang juga didapatkan nilai diagnostik yang rendah. Hal ini dapat disebabkan karena kadar IL-6 yang menurun, seperti diketahui bahwa kadar tersebut akan mengalami penurunan dalam serum apabila pengambilan sampel dilakukan lebih daripada delapan (8) jam setelah terinfeksi.<sup>1,15</sup>

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil telitian ini, dapat disimpulkan bahwa kadar serum PCT dapat digunakan untuk uji diagnostik (uji saring) terhadap kultur mengingat nilai kepekaannya lebih besar dibandingkan dengan kekhasannya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Prihatini B. Diagnosis sepsis menggunakan procalcitonin. Indo J Clin Path Med Lab 2006; 12: 131–7.
2. Decker T. Sepsis: avoiding its deadly toll. J Clin Invest 2004; 113: 1387–9.
3. NeSmith EG, Weinrich SP, Andrews JO, Medeiros RS, Hawkins ML, Weinrich M. Systemic inflammatory response syndrome score and race as predictors of length of stay in the intensive care unit. Am J Crit Care 2009; 18: 339–46.
4. Guntur HA. Penyakit tropik dan infeksi: sepsis. In Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid III., Jakarta, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006; 11840–3.
5. Villar J, Maca-Meyer N, Perez-Mendez L, Flores C. Bench-to-bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis. Crit Care 2004; 8: 180–9.
6. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, Saunders, 2003; 351–73.
7. Guntur HA. Imunologi, diagnosis dan penatalaksanaan sepsis dalam Steroid dosis rendah pada penatalaksanaan sepsis. Surakarta, Sebelas Maret University Press, 2011; 1–39.
8. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA 1995; 273: 117–23.
9. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. Clin Infect Dis 2002; 34: 895–901.
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et.al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644–55.
11. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. Clin Chem 2004; 50: 1301–14.
12. Diaz E, Rello J. Top ten list in antibiotic policy in the ICU. Chest 2002; 122: 712.

13. Pavare J, Grope I, Eithvalde L, Gardovska D. Diagnostic Markers for Identifying Sepsis in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *Open Pediatr Med J* 2009; 1–7.
14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patient admitted with suspected sepsis. *Am J of Resp and Crit Care Med* 2006; 164: 396–402.
15. Bogar L, Molnar Z, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leucocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *J Clin Pathol* 2006; 59: 523–5.
16. Reinhart K, Carlet J. Procalcitonin-a new marker of severe infection and sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26 (2): S145.
17. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Begue RJ, et.al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337–40.
18. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483–93.
19. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007; 39: 383–90.
20. O'Connor E, Venkatesh B, Lipman J, Mashongonyika C, Hall J. Procalcitonin in critical illness. *Crit Care Resusc* 2001; 3: 236–43.
21. Kindberg-Boysen A, Madsen JS, Jorgensen PE. Procalcitonin as a marker of postoperative complications. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 387–94.
22. Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006; 10: 1–10.
23. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, et.al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 767–73.
24. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8: 12–20.
25. Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 33–8.
26. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1392–5.
27. Bloos F, Sachse S, Kortgen A, Pletz MW, Lehmann M, Straube E, et al. Evaluation of a Polymerase Chain Reaction Assay for Pathogen Detection in Septic Patients under Routine Condition: An Observational Study. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e46003.
28. Guntur HA. SIRS, sepsis dan syok septik (imunologi, diagnosis dan penatalaksanaan). Surakarta, Sebelas Maret University Press, 2008; 1–105.
29. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JM, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect*. 2012; 65 (4): 292–301.
30. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (2): ii33–40.
31. Sinha M, Desai S, Mantri S, Kulkarni A. Procalcitonin as an adjunctive biomarker in sepsis. *Indian J Anaesth* 2011; 55: 266–70
32. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2): S148–52.