

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

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>) Sotianingsih, Soeharyo, Lisyani S, Guntur H	65-68
Air Gandarusa (<i>Justicia gendarussa</i> Burm. f.) dan Gambaran Gen Hyaluronidase Lewat Analisis PCR (<i>Gandarusa (Justicia gendarussa</i> Burm. f.) <i>Water and Expression of Hyaluronidase Gene by PCR Analysis</i>) Sri Lestari Utami, Didik P Restanto, Bambang Prajogo EW	69-75
Proteinuria dalam Strok Disertai Diabetes Melitus dan Tanpa Disertai Diabetes Melitus (<i>Proteinuria in Stroke With and Without Diabetic</i>) Misnah, Suci Aprianti, Fitriani Mangerangi, Burhanuddin Bahar	76-78
Pendekatan Stewart dalam pH Darah yang Mendasari Asidosis Metabolik (<i>The Stewart's Approach in Blood pH Underlying Metabolic Acidosis</i>) Efrida, Ida Parwati, Ike Sri Redjeki	79-87
Kuman dan Kepekaan Antimikroba di Kasus Patah Tulang Terbuka (<i>Microbes and Antimicrobial Sensitivity in Open Fracture</i>) Yanty Tandirogang, Tenri Esa, Nurhayana Sennang	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>) Sukina B, Gwenny I.P Suhartati, Harianto N	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>) Indranila KS, Tjahjati DM, Emma	98-104
Identifikasi Bakteri Aerob Gram Negatif dan Gram Positif Menggunakan Metode Konvensional dan Otomatik (<i>Gram Negative and Gram Positive Aerobic Bacteria Identification Using Conventional and Automatic Method</i>) Patricia M. Tauran, Irda Handayani, Nurhayana Sennang	105-111
Immature Platelet Fraction (IPF) dan Trombopoietin di Sirosis Hati (<i>Immature Platelet Fraction (IPF) and Thrombopoietin in Liver Cirrhosis</i>) Esti Rohani, Yetti Hernaningsih, Suprpto Ma'at, Ummi Maimunah	112-118
Eosinopenia dan Procalcitonin dalam Sepsis (<i>Eosinopenia and Procalcitonin in Sepsis</i>) Danny Luhulima, W. Hidayati, IGAAP Sri Rejeki, R. Permatasari	119-125

TELAAH PUSTAKA

C-X-C Receptor 4 (CXCR4) Metastasis Kanker Payudara
(*C-X-C Receptor 4 (CXCR4) in Metastasis of Breast Cancer*)
I Wayan Sudarsa, I Wayan Putu Sutirta Yasa..... 126-131

LAPORAN KASUS

Leukemia Sel Berambut
(*Hairy Cell Leukaemia*)
Reini Meilani Isbach, Agus Alim Abdullah, Mansyur Arif..... 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 Probahoosodo

Dewan Redaksi Majalah IJCP

EOSINOPENIA DAN PROCALCITONIN DALAM SEPSIS

(Eosinopenia and Procalcitonin in Sepsis)

Danny Luhulima, W. Hidayati, IGAAP Sri Rejeki, R. Permatasari

ABSTRACT

Sepsis is one of the common causes of morbidity and mortality in the ICU. Clinicians need to know and realize of good diagnostic markers to identify sepsis as early as possible. The role of eosinopenia as a marker of sepsis has recently been evaluated. The aim of this study was to test the value of eosinopenia as a diagnostic marker of sepsis in comparison to Procalcitonin. A cross sectional study was performed in 61 adult patients with SIRS, and blood of all patients were cultured. Further examinations were done for comparing the eosinophil count with the Procalcitonin levels if the blood culture was positive or when there were clinical signs which supported for sepsis. In this study there were forty two patients enrolled. Procalcitonin level yielded a sensitivity of 90.0%, specificity of 83.3%, a positive predictive value (PPV) of 93.1% and a negative predictive value (NPV) of 76.9% at cut-off value of 2.75 ng/mL. The eosinophil (cut off ≤ 50 cells/ μ L) produced a sensitivity of 80.0%, specificity of 75.0%, PPV of 88.9%, and NPV of 60.0%. based on this study Procalcitonin appeared to be a more accurate diagnostic of sepsis than eosinopenia, but eosinopenia is still a helpful tool for clinicians, and may also be used as a diagnostic marker of sepsis, because it is highly sensitive, moderately specific, easy to measure, rapid and inexpensive as well.

Key words: Eosinopenia, procalcitonin, sepsis

ABSTRAK

Sepsis merupakan penyebab tersering meningkatnya angka kematian dan kesakitan di ICU. Klinisi memerlukan petanda sepsis yang ideal. Akhir-akhir ini diteliti tentang eosinopenia sebagai petanda sepsis. Tujuan kajian ini ialah meneliti nilai eosinopenia yang dapat digunakan sebagai petanda sepsis dibandingkan dengan Procalcitonin. Penelitian ini menggunakan kajian potong silang terhadap 61 penderita SIRS dewasa. Semua penderita diambil sampel darah, kemudian dikultur. Jika hasil kultur darah terdapat pertumbuhan kuman dan terbukti ada sepsis, maka selanjutnya dibandingkan dengan jumlah eosinofil dan kadar PCT (Procalcitonin). Didasari pemeriksaan 61 penderita yang termasuk dalam patokan SIRS, diperoleh hasil PCT dengan kepekaan sebanyak 90%, kekhasan sebanyak 83,3%. Ditemukan pula nilai ramalan positif sebesar 93,1%, nilai ramalan negatif sebesar 76,9%, dalam cut-off 2,75 ng/mL. Di samping itu dalam jumlah eosinofil 50 sel/ μ L didapatkan kepekaan sebanyak 80%, kekhasan sebanyak 75%, nilai ramalan positif 88,9% dan nilai ramalan negatif 60%. PCT lebih tepat dalam mendiagnosis sepsis, dibandingkan dengan eosinopenia tetapi eosinopenia masih dapat digunakan sebagai petanda keadaan tersebut dengan kepekaan yang tinggi, kekhasan sedang, dan tidak memerlukan biaya yang mahal.

Kata kunci: Eosinopenia, procalcitonin, sepsis

PENDAHULUAN

Sampai saat ini sepsis merupakan masalah di dunia medis dan sering menyebabkan kematian karena terlambat pendiagnosisannya, karena itu perlu diketahui dan dipahami keberadaan petandanya yang bertujuan untuk menemukannya sedini mungkin. Petanda diagnosis sepsis yang ideal adalah: Sangat khas dan peka; Mudah penggunaannya; Cepat dan murah; Berbanding lurus dengan kegawatan. Kultur merupakan bakuan emas, tetapi memiliki kelemahan yaitu memerlukan waktu lama sehingga diagnosis sepsis sering terlambat penentuannya. Saat ini telah ada beberapa petanda sepsis yang mendekati ideal seperti *Procalcitonin (PCT)* dan *C-Reactive Protein (CRP)*, tetapi sering menjadi kendala terutama di negara berkembang karena biaya pemeriksaan yang

tinggi. Abidi *et al.*,¹ menemukan kenyataan baru bahwa kadar eosinofil yang rendah (eosinopenia) dapat diandalkan sebagai petanda sepsis.¹

Central Disease Control (CDC) di Amerika mengumumkan kejadian sepsis meningkat dari 73,6/100.000 kasus pada tahun 1979 meningkat menjadi 175,9/100.000 kasus pada tahun 1987.² Di Indonesia angka kematian lebih tinggi, misalnya sebanyak 83,1% (Solo, 2004), 56,83% (Yogyakarta) dan 54,17% (Palembang).³ Data di Bagian Rekam Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2009, didapatkan sebanyak 1460 penderita mengidap sepsis. Hasil tersebut membuktikan bahwa sepsis masih merupakan masalah kesehatan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai eosinopenia apakah dapat diandalkan sebagai petanda sepsis dan membandingkannya dengan PCT di penderita

pengidapnya yang telah ditetapkan berdasarkan hasil kultur darah. Penelitian ini dilaksanakan setelah *ethical clearance* disetujui oleh Komite Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

METODE

Sepsis berdasarkan *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus* tahun 1992: infeksi tertentu yang melibatkan dua atau lebih manifestasi SIRS, seperti: (1) suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$, (2) kekerapan denyut nadi > 90 kali/menit, (3) kekerapan tarik pernapasan > 20 kali/menit atau $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg, (4) jumlah leukosit > 12.000 sel/ μL atau < 4000 sel/ μL atau $>10\%$ bentukan pita belum dewasa/*immature band forms*.⁴ Dalam menentukan patokan SIRS, harus memperhatikan juga keadaan sebagai berikut: Usia yang tidak lazim (sangat muda atau sangat tua) sehingga memungkinkan SIRS tidak bermanifestasi seperti patokan tersebut di atas. Untuk itu perlu perhatian khusus, misalnya di bayi yang baru lahir akan memiliki kekerapan denyut nadi > 100 kali/menit; Penderita yang sedang diberi obat golongan *beta-blocker* atau *calcium channel blocker* yang dapat menurunkan kekerapan denyut nadi. Demikian juga dengan pemakaian adrenalin dan steroid yang dapat meningkatkan kekerapan denyutnya; Tekanan darah tidak termasuk dalam patokan SIRS, tetapi hal ini tetap merupakan petanda yang penting, karena hubungan antara tekanan darah rendah (hipotensi) dan SIRS tidak selalu bernasab kecuali di sepsis; Kekerapan tarik napas yang rendah dapat merupakan tanda kegawatan tertentu di penderita.⁴ Patofisiologi SIRS meskipun banyak jenisnya, tetapi pada umumnya sama, hanya berbeda sedikit menurut penyebab. Inflamasi adalah respons tubuh yang bukan khas terhadap kimia, trauma atau infeksi. SIRS yang ditandai dengan keberadaan hipersitokinemia.² Inflamasi merupakan proses kompleks yang melibatkan respons imunologis humoral dan perselan, komplemen dan

sitokin.⁴ Dalam SIRS terjadi perjalanan penyakit yang sangat rumit, melibatkan banyak sel, dan merangsang sekresi berbagai hormon.

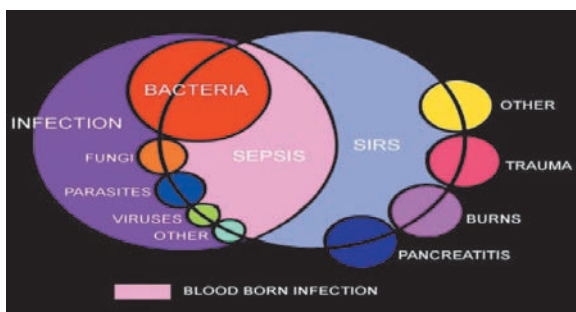
Sepsis adalah kegagalan sistem imun untuk mengatasi infeksi, sehingga menimbulkan reaksi imun yang tidak sesuai.^{2,5}

TNF- α dan IL-1 telah terbukti akan dilepas dalam jumlah besar dalam waktu satu jam setelah terjadi proses SIRS dan memiliki pengaruh lokal dan sistemik. TNF- α dan IL-1 bertanggung jawab terhadap demam dan pelepasan hormon stres (*vasopressin, renin-angiotensin-aldosteron, norepinephrine*).⁴

Perkiraan jumlah eosinofil di peredaran darah adalah sebanyak (1–3 %) dari jumlah leukosit atau ≤ 350 sel/ μL .^{1,6} Eosinopenia adalah jumlah eosinofil yang kurang dari normal. Hal ini sudah dikemukakan oleh Zappert *et al.*⁶ sebagai akibat dari respons inflamasi terhadap infeksi akut tertentu dan kegunaannya telah dibuktikan oleh Schilling⁷ sebagai petandanya akibat bakteri.^{6,7} Berdasarkan telitian terdahulu *cut off* eosinopenia pada penelitian ini adalah sebanyak ≤ 50 sel/ μL .^{1,6}

Eosinopenia dan neutrophilia adalah merupakan hal yang khas timbul akibat respons terhadap stres atau infeksi akut. Mekanisme ini belum dipahami secara baik, diduga keadaan eosinopenia dalam infeksi atau stres akut melibatkan *adrenal glucocorticosteroids* dan *epinephrine*, tetapi teori ini masih belum dapat menjelaskan mengapa terjadi eosinopenia dalam keadaan infeksi atau stres akut. Teori yang mungkin mendukung eosinopenia di infeksi atau stres akut terjadi adalah sebagai berikut:^{8,9} Jumlah eosinofil dari peredaran darah menghilang atau menurun akibat terlokalisasi di dalam jaringan tubuh lainnya seperti di lokasi inflamasi, kelenjar getah bening dan limpa dengan cara *diffuse intravascular margination*, atau karena kerusakan eosinofil; Terjadi supresi pelepasan eosinofil dewasa dari sumsum tulang; Terjadi supresi hasilan eosinofil.

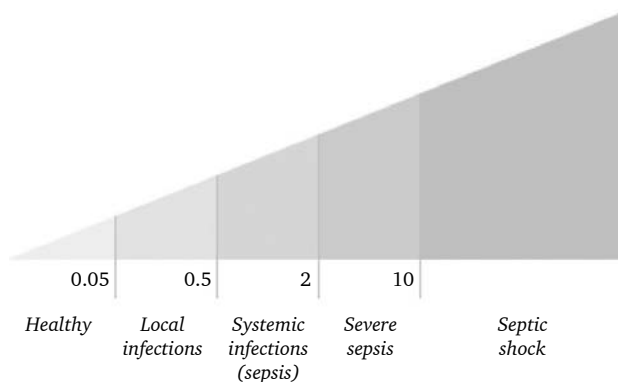
Bass *et al.*⁸ meneliti eosinopenia di hewan coba kelinci dan menyimpulkan bahwa eosinofil hilang dari peredaran darah dan bermigrasi ke lokasi inflamasi diperantarai oleh sitokin dan *chemotactic substances* lain (C5a dan *fibrin fragments*) yang dilepas ke peredaran darah selama inflamasi akut terjadi.⁸ Fibrinogen telah terbukti menyebabkan respons inflamasi terjadi. Dalam keadaan ini sitokin pro-inflamasi meningkat (TNF- α , IL-1 β dan IL-6).¹⁰ Peningkatan C5a juga merangsang pembentukan dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8.¹¹ Pelepasan eosinofil dari sumsum tulang juga dihambat oleh peningkatan hormon glukokortikosteroid.^{2,8,12} Penyuntikan histamin dosis tinggi di kuda dan anjing juga terbukti menghasilkan



Gambar 1. Bagan yang menunjukkan *overlap* antara infeksi bakteri, sepsis, SIRS dan kegagalan multiorgan (<http://emedicine.medscape.com>).⁴

eosinopenia.⁸ Peningkatan jumlah neutrofil di SIRS dan sepsis ternyata berdampak buruk bagi penderita, karena neutrofil yang sebelumnya diduga sebagai mekanisme penting tertentu untuk membasmi kuman penyakit ternyata juga dapat mengakibatkan kerusakan jaringan karena terjadi peningkatan hasil oksidan yang berlebihan dan peningkatan perantara proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6. Keadaan ini akan membuat eosinofil semakin menurun jumlahnya.²

Gil *et al.*⁷ juga meneliti eosinopenia di infeksi akut. Mereka menyimpulkan bahwa di inflamasi akibat infeksi bakteri jumlah eosinofil < 40 sel/ μ L.⁷ Abidi *et al.*¹ adalah yang pertama kali meneliti dan menyimpulkan bahwa eosinopenia dapat digunakan sebagai petanda sepsis di penderita baru ICU (*Intensive Care Unit*) dengan kepekaan sebesar 80% dan kekhasan 91%. Namun, tidak dapat digunakan sebagai nilai peramalan, karena tidak ada perbedaan bermakna kadar eosinopenia di penderita sepsis baik yang berat maupun yang renjatan akibat sepsis.¹ Shaaban *et al.*⁶ juga meneliti penderita sepsis dan menilai eosinopenia, dan menyimpulkan bahwa keadaan tersebut memiliki kepekaan sebesar 81% dan kekhasan 65%.⁶ Van H *et al.*¹³ membandingkan jumlah eosinofil di 11 penderita anak dengan diagnosis sepsis dan penderita yang menjalani operasi (bukan menderita infeksi) yang di rawat di PICU (*Perinatology Intensive Care Unit*). Mereka menyimpulkan bahwa keadaan eosinopenia sebanding dengan kadar CRP yang tinggi di penderita pengidap sepsis.¹³ Peningkatan kadar PCT merupakan petanda ada inflamasi di sistem imunitas yang dapat digunakan untuk mendiagnosis dan memantau infeksi berat bakteri maupun sepsis. Nilai PCT infeksi orang sehat sebesar $\leq 0,05$, infeksi lokal 0,05–0,50, sepsis 0,51–2, yang berat 2,1–10 dan renjatan yang diakibatkannya > 10 ng/uL (lihat Gambar 2).¹⁴ PCT akan meningkat dalam waktu 3–6 jam setelah infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh



Gambar 2. Nilai peningkatan kadar PCT mulai dari kadar orang sehat hingga yang mengidap sepsis.¹⁴

bakteri, sedangkan di infeksi akibat virus, inflamasi kronik atau autoimun kadar PCT tidak meningkat.¹⁴

Secara normal PCT di orang sehat dipecah di dalam tiroid menjadi *calcitonin* dengan kepekaan sangat rendah yaitu < 0,05 ng/uL. Saat infeksi bakteri menyerang tubuh, maka akan terjadi ekspresi gen CALC-1 di seluruh jaringan tubuh dan merangsang semuanya untuk melepaskan PCT, sehingga terjadi peningkatan PCT di peredaran darah.^{15,16} PCT juga dapat meningkat di karsinoma *C-cell* tiroid dan *small cell carcinoma*.¹⁵

Pemeriksaan di Laboratorium

Penelitian ini dilakukan di ICU, ROI (Ruang Observasi Intensif) dan Ruang Perawatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Laboratorium Patologi Klinik (Divisi Hematologi, Divisi Penyakit Infeksi dan Mikrobiologi) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Leukosit dihitung dengan *Cell-Dyn Ruby*. Jumlah keseluruhan mutlak eosinofil yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan hasil yang diperoleh dari alat ini. Untuk meyakinkan jumlah mutlak eosinofil, para peneliti menelaah dengan penghitungan manual di hapusan darah tepi (HDT) dengan menggunakan pewarnaan *Wright*. Eosinopenia ditetapkan jika persentasi eosinofil $\leq 1\%$ dari jumlah keseluruhan leukosit normal yang minimal ($1\% \times 5.000$ leukosit = 50 sel/ μ L). Penghitungan persentasi eosinofil dihitung berdasarkan 100 leukosit, jika ditemukan satu (1) eosinofil/100 leukosit, maka perhitungannya eosinofil adalah $1/100 \times 100\% = 1\%$. Jadi pada pemeriksaan HDT, eosinopenia ditetapkan jika ditemukan maksimal satu (1) eosinofil/100 leukosit. Penilaian HDT dilakukan oleh dua pemeriksa, bila ditemukan ketidaksesuaian maka dilibatkan pemeriksa ketiga. Hasil HDT ditetapkan jika ≥ 2 hasil penilaian sama.

Nilai PCT adalah jumlah kadar PCT yang dihitung dengan metode *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) menggunakan alat mini *Vidas BRAHMS PCT analyzer* (bioMérieux) dan dihitung dalam kadar ng/uL dengan CV *intra-run* antara 1,93 hingga 4,61%. Kultur positif adalah ditemukan pertumbuhan kuman berdasarkan cara otomatisasi dengan *APACHE SCORE II* (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*).

Angka nilai ini digunakan untuk menilai kegawatan penderita dan hasilnya akan dilihat kenasabannya dengan peningkatan kadar PCT dan jumlah eosinofilnya.

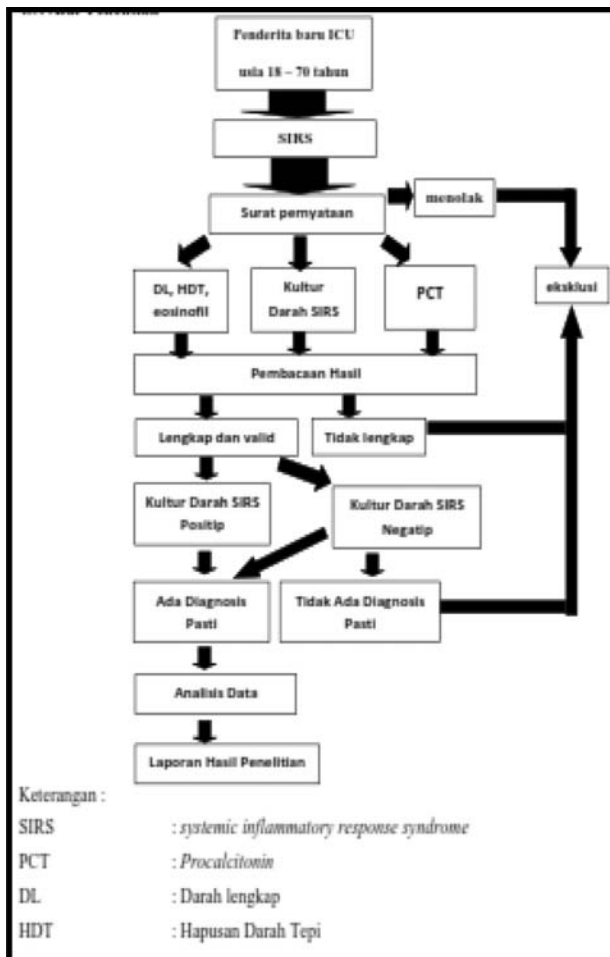
Analisis Statistik

Nilai diagnostik uji PCT maupun eosinopenia ditentukan dengan tolok ukur sebagai berikut: kepekaan, kekhasan, nilai ramal positif dan negatif.

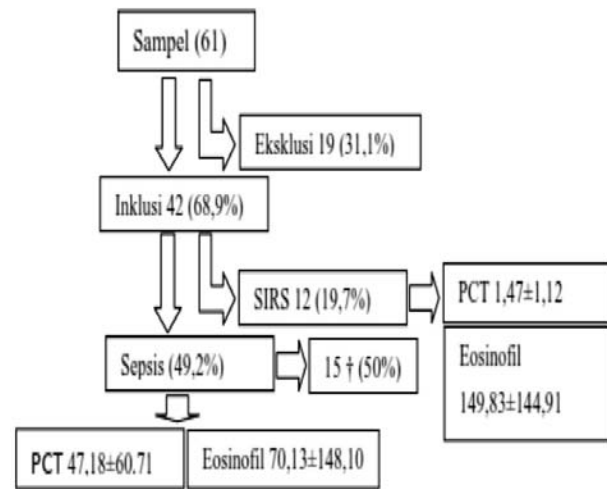
Untuk *cut off* eosinopenia dan PCT ditentukan dengan menggunakan *Receiver Operator Curve* (ROC). Nilai *p* bermakna jika $< 0,05$. Semua data statistik dihitung dengan menggunakan program SPSS 16.0 tahun 2007.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Alur penelitian dapat dilihat di Gambar 3. Didapatkan 61 penderita SIRS yang memenuhi persyaratan patokan penerimaan sampel, yaitu 29 penderita (47,6%) laki-laki dan 32 (52,4%) perempuan. Rerata usia penderita $44,29 \pm 14,36$ tahun, yang laki-laki berusia $43,21 \pm 14,78$ tahun, sedangkan yang perempuan $45,28 \pm 14,13$ tahun. Dalam telitian ini ditemukan sebanyak 24 (39 %) penderita dengan kultur positif 6 (9,8%) yang negatif tetapi diagnosisanya mendukung sepsis. Di samping itu sebanyak 12 (19,7%) penderita didiagnosis mengidap SIRS dan 19 (31,1%) tidak disertakan, sehingga hanya 42 sampel yang termasuk dalam patokan penyertaan. Rerata usia penderita pengidap sepsis $41,47 \pm 14,08$ tahun, sedangkan usia yang SIRS $42 \pm 16,41$ tahun. *APACHE*



Gambar 3. Alur penelitian.



Gambar 4. Pelibatan dan penolakan keterlibatan peserta penelitian.

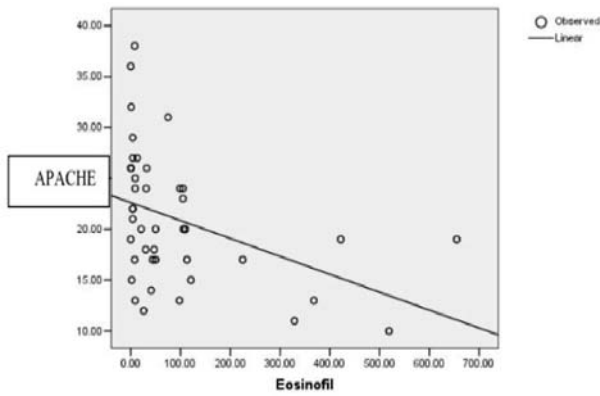
Score II penderita sepsis $22,5 \pm 6,29$, yang SIRS $17,17 \pm 5,57$ dan pengidap sepsis yang meninggal $25,27 \pm 6,2$. Rerata jumlah eosinofil penderita pengidap sepsis adalah $70,13 \pm 148,10$, sedangkan rerata PCT yang SIRS adalah $149,83 \pm 144,91$ (lihat Gambar 4 dan 5).

Jumlah rerata neutrofil penderita pengidap sepsis adalah $87,5\% \pm 5,8$ (berentang normal 40–75%). Terdapat peningkatan jumlah neutrofil penderita pengidap sepsis. Penderita dengan hasil kultur positif ada 24 sampel (39 %), dan kuman penyebab terbanyak adalah *Klebsiella pneumonia* (29%), *E.coli* (17%), *A.baumannii* (17%), *P. aeruginosa* (12%), dan *S. Aureus* (12%). Sisanya adalah *K.oxytoca*, *P.mirabilis*, *Coagulase-negative staphylococcus* (CONS) dan *Enterobacter cloacae*. Enam (6) sampel (9,8%) kultur negatif. Namun, data klinis mendukung dugaan sepsis sehingga pada penelitian ini dianggap sebagai keadaan sepsis. Terdapat 12 sampel (19,7%) SIRS dan 19 sampel (31,1%) yang tidak dilibatkan karena hasil kulturanya negatif. Namun, diagnosisanya meragukan apakah penderita hanya menderita SIRS atau tersangka sepsis seperti CKB (cedera kepala berat), DM disertai ketoasidosis, kejang (eklamsia), radang otak (encephalitis), CVD (*cerebro vascular disease*), CKD (*chronic kidney disease*), penurunan kesadaran tanpa sebab yang jelas dan disertai demam (febris).

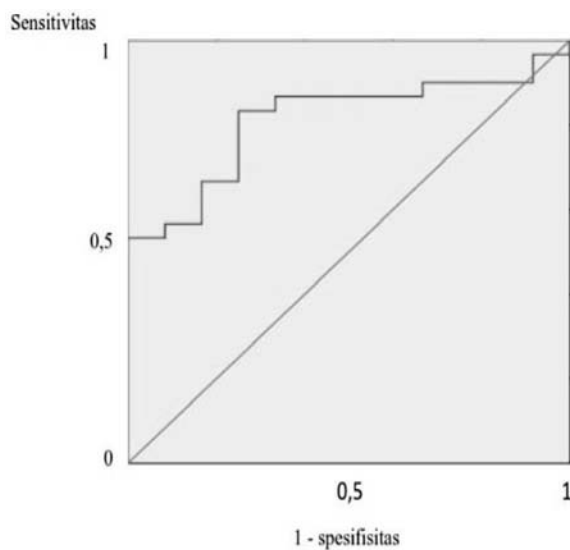
Terdapat kenasaban antara penurunan jumlah eosinofil dan *APACHE Score II* ($p=0,001$) dengan

Parameter	Sepsis (n=30)	SIRS (n=12)
Usia	$41,47 \pm 14,08$	$42 \pm 16,41$
Pria	16(53,3%)	6(50%)
Wanita	14(46,7%)	6(50%)
Apache score	$22,5 \pm 6,29$	$17,17 \pm 5,57$
Procalcitonin	$47,18 \pm 60,71$	$1,47 \pm 1,12$
Eosinofil	$70,13 \pm 148,10$	$149,83 \pm 144,91$

Gambar 5. Profil peserta penelitian



Gambar 6. Kenasaban jumlah eosinofil dan APACHE Score II di penderita pengidap sepsis

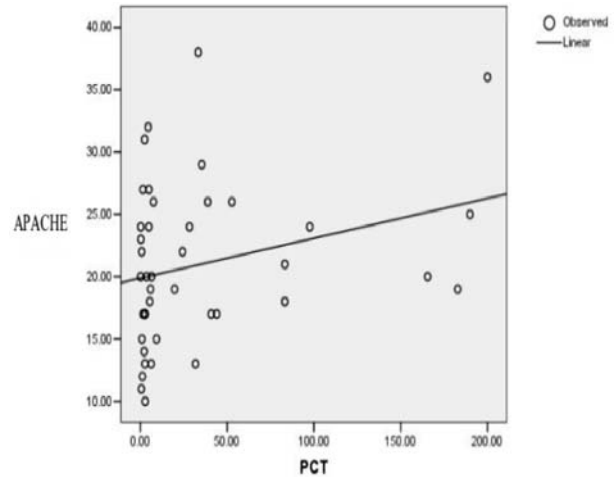


Gambar 7. Kurva ROC jumlah eosinofil di penderita pengidap sepsis.

koefisien kenasaban (r) = 0,45. Hasil ini menunjukkan ada hubungan bermakna antara penurunan jumlah eosinofil dan kegawatan penderita pengidap sepsis, tetapi memiliki kenasaban yang lemah (lihat gambar 6).

Didasari 42 sampel yang disertakan (30 penderita sepsis dan 12 SIRS) dilakukan uji kepekaan dan kekhasan menggunakan kurva ROC. Hasil yang didapat sebagai berikut: Di penderita pengidap sepsis jumlah eosinofilnya adalah 80,0% kepekaan dan 75% kekhasan; AUC (*area under curve*) sebesar 0,81; Nilai peramalan Positif (NPP) 88,9%; Nilai peramalan Negatif (NPN) 60% di *cut off* jumlah eosinofil 50 sel/ μ L, $p = 0,002$ (lihat Gambar 7).

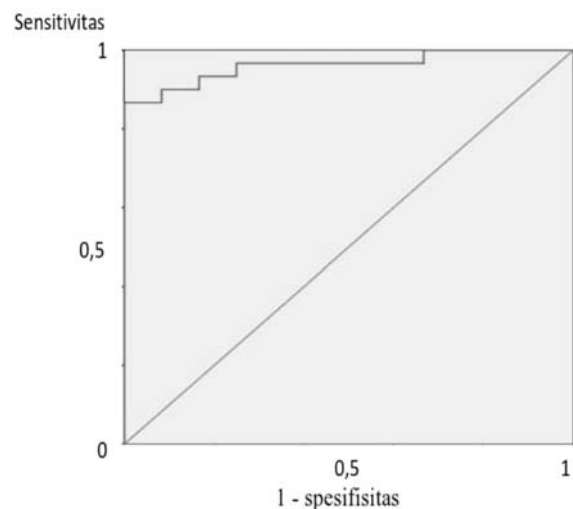
Hasil uji statistik antara PCT dan kenasaban APACHE Score II adalah PCT ($p = 0,08$) $r = 0,27$. Hasil ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara peningkatan kadar PCT dan kegawatan penderita pengidap sepsis (lihat Gambar 8).



Gambar 8. Kenasaban kadar PCT dan APACHE Score II di penderita pengidap sepsis.

Kepekaan sebanyak 90,0%, kekhasan 83,3%, AUC (*area under curve*) sebesar 0,96, Nilai peramalan Positif (NPP) 93,1%, Nilai peramalan Negatif (NPN) 76,9% di nilai *cut off* kadar PCT $\geq 2,75$ ng/mL, $p < 0,001$ (Gambar 9).

Rerata APACHE Score II di penderita pengidap sepsis yang meninggal adalah $25,27 \pm 6,2$. Berdasarkan daftar nilai APACHE Score II, nilai 25 memberi arti bahwa angka harapan hidup penderita hanya 45%. Dari data penderita pengidap sepsis ditemukan 14 orang yang meninggal memiliki kadar PCT $\geq 2,75$ ng/mL dan 15 yang hidup juga memiliki kadar PCT $\geq 2,75$ ng/mL ($p = 0,01$). Di 14 penderita yang meninggal ditemukan memiliki jumlah eosinofil ≤ 50 sel/ μ L, sedangkan di 13 yang hidup mempunyai jumlah eosinofil ≤ 50 sel/ μ L ($p = 0,03$). Data ini menunjukkan bahwa di penderita pengidap sepsis dengan jumlah eosinofil ≤ 50 sel/ μ L atau kadar PCT $\geq 2,75$ ng/mL memiliki



Gambar 9. Kurva ROC kadar PCT di penderita pengidap sepsis.

harapan hidup sebesar 45% atau berangka kematian sebesar 55%. Jumlah neutrofil di penderita pengidap sepsis meningkat secara bermakna ($87,5\% \pm 5,8$) dibandingkan dengan yang SIRS ($79,0 \pm 8,9$). Jumlah neutrofil antara penderita pengidap sepsis dan SIRS terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,001$).

Didasari 61 sampel hasil telitian, para peneliti mendapatkan 30 penderita pengidap sepsis (49,2%), 30 di antaranya 15 (50%) penderita meninggal dunia. Hal ini sebanding dengan rerata APACHE Score II sebesar $25,27 \pm 6,2$ (nilai APACHE Score ini memaknai bahwa angka kematian penderita $\pm 55\%$). Hasil ini sebanding dengan yang dilaporkan Aryana² dan Kresno⁵ yaitu sekitar 30–70%. Hal tersebut ditemukan juga oleh Budianto³ di Yogyakarta (56,83%), Palembang (54,17%), dan Solo (2004) 83,1%.^{2,3} Hasil kultur pada penelitian ini ditemukan kuman penyebab seperti *Klebsiella pneumonia* (29%), *Escherichia coli* (17%), *Acinetobacter baumannii* (17%), *P.aeruginosa* (12%), dan *Staphylococcus Aureus* (12%), sisanya adalah *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Coagulase-negative staphylococcus* (CONS) serta *Enterobacter cloacae*. Semua kuman yang disebutkan adalah golongan kuman Gram negatif, kecuali *Staphylococcus*. Di dalam buku SIRS "Sepsis dan Syok Septik", Guntur¹⁷ menyatakan bahwa 60–70% kuman penyebab sepsis adalah bakteri Gram negatif. Hal ini disebabkan karena dinding kuman Gram negatif memiliki liposakarida (LPS) yang tebal. LPS ini merupakan komponen penting karena akan menghasilkan endotoksin yang akan merangsang inflamasi jaringan, demam dan renjatan. LPS di dalam darah akan berikatan dengan lipopolysaccharine binding protein (LPB), dan bahan ini akan mengaktifkan sistem imun sel serta humoral dengan jalan merangsang perantara proinflamasi seperti TNF, IL-1, IL-6, dan IL-8. Peptidoglikan dan eksotoksin juga dapat menyebabkan inflamasi, tetapi kemampuan untuk menyebabkan prosesnya masih lebih rendah dibandingkan dengan LPS. Kedua unsur ini dapat ditemukan hampir di semua kuman.^{1,17}

Hasil uji diagnostik eosinofil di penderita sepsis pada penelitian ini yang nilai *cut off* terbaik dalam jumlah eosinofil $\leq 50 \text{ sel}/\mu\text{L}$ adalah sebagai berikut: Kepekaan sebesar 80,0%; Kekhasan 75,0%; NPP sebesar 88,9%, dan NPN 60%.

Hasil telitian ini mendukung kajian sebelumnya yang dilakukan oleh Abidi *et al.*¹, Van Hel *et al.*¹³ dan Gil *et al.*⁷, tetapi dalam hal kekhasan telitian yang dilakukan ini memiliki nilai yang lebih rendah daripada telitian Abidi *et al.*¹ (kepekaan sebesar 91%). Shaaban *et al.*⁶ menyatakan bahwa kekhasan telitian mereka sebesar 65%, tetapi berbeda dengan hasil kajian yang dilakukan ini.^{1,6,7} Keadaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan ciri sampel dan lokasi penelitiannya. Jumlah rerata neutrofil di penderita

sepsis adalah berkisar $87,5\% \pm 5,8$; sedangkan yang di SIRS $79,0 \pm 8,9$. Nilai neutrofil ini melebihi batas di atas rentang normalnya (39–75%). Di neutrofil terdapat perbedaan yang bermakna antara penderita sepsis dan SIRS ($p \leq 0,001$). Hasil telitian ini mendukung teori eosinopenia inflamasi akut yang diutarakan Bass.⁸ Bass *et al.*⁸ melakukan percobaan terhadap tikus, di hewan coba ini disuntikkan kuman *Staphylococcus*, kemudian setelah hewan coba ini teridap, abses di daerah yang terinfeksi *Staphylococcus* diambil jaringan hidupnya. Hasil yang didapatkan adalah: di ambilan jaringan hidup abses akibat infeksi *Staphylococcus* ditemukan jumlah eosinofil yang meningkat di sekitar inflamasi. Maka didasari telitian ini ia menyimpulkan bahwa terjadi peningkatan kadar eosinofil di daerah sekitar infeksi. Hal ini mendukung teori *diffuse intravascular margination* eosinofil, yang akibat keadaan ini jumlah eosinofil di peredaran darah akan menurun. Peningkatan jumlah neutrofil di sepsis ternyata juga berdampak buruk bagi penderita karena neutrofil yang sebelumnya diduga sebagai mekanisme tertentu untuk membasmi kuman penyebab penyakit ternyata juga dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang lebih luas. Hal itu karena hasil oksidan meningkat berlebihan, sehingga terjadi peningkatan perantara proinflamasi seperti: TNF- α , IL-1, dan IL-6.¹ Peningkatan sitokin pro-inflamasi akan menekan hasil eosinofil di sumsum tulang. Peningkatan C5a juga merangsang pembentukan dan pelepasan pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-8.¹¹ Hasil uji diagnostik PCT di penderita pengidap sepsis pada penelitian ini memiliki nilai *cut off* terbaik dalam kadar PCT $\geq 2,75 \text{ ng/mL}$ adalah sebagai berikut: Kepekaan sebesar 90,0%; Kekhasan 83,3%, NPP 93,1%, dan NPN 76,9%.

Dalam menentukan *cut off* kadar PCT terdapat perbedaan, karena hasil telitian ini hasilnya lebih tinggi daripada kajian sebelumnya yang dilakukan Chan *et al.*¹⁸ maupun Leclerc *et al.*¹⁹ Chan *et al.*¹⁸ menyatakan bahwa kadar PCT $\geq 2,6 \text{ ng/mL}$ berkaitan dengan renjatan akibat sepsis. Leclerc *et al.*¹⁹ mengemukakan bahwa *cut off* PCT orang sehat, inflamasi akibat infeksi virus, penyakit autoimun, inflamasi kronik, infeksi lokal adalah $< 0,5 \text{ ng/mL}$, sedangkan kadar 0,5–2 ng/mL didapatkan di penderita SIRS. Untuk akibat sepsis $> 2,0 \text{ ng/mL}$. Para peneliti ini menduga perbedaan mungkin disebabkan ketidak-samaan ciri sampel seperti: suku, lokasi penelitian.^{18,19}

SIMPULAN

Berdasarkan hasil telitian ini, maka dapat disimpulkan nilai diagnostik PCT lebih baik daripada eosinopenia. Namun walaupun demikian, eosinopenia

masih dapat digunakan sebagai petanda sepsis yang murah, cepat dengan kepekaan tinggi dan kekhasan sedang. Hal ini sangat bermanfaat dalam membantu mendiagnosis penentuan sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui, Zeggwagh, Abouqal. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units, *critical care*2008,12:R59 (doi:10.1186/cc6883), diunduh dari <http://ccforum.com/content/12/1/R59>,24/3/2011.
2. Aryana I. Konsep Baru Kortikosteroid Pada Penanganan Sepsis, Tinjauan Pustaka, bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah Denpasar Dextra Medica no 4 volume 19, Oktober–Desember 2006.
3. Budianto. Pengaruh Penambahan Deksametason Dosis Tinggi Sampai 2 Hari Dalam Menurunkan Mortalitas Sepsis, Mempercepat Hilangnya SIRS dan Memperpanjang Hari Kematian Sepsis, diunduh dari http://papdiplg.multiply.com/journal/item/6/Pengaruh_Penambahan_Deksametason_Dosis_Tinggi_Pada_Sepsis_KOPAPDI_XIII_Palembang_2006, 13/4/2011.
4. Burdette SD. Systemic Inflammatory Response Syndrome, emedicine, diunduh dari <http://emedicine.medscape.com>, 23/3/2011.
5. Kresno SB. Aspek Biologi Molekuler Sepsis. Dalam Oesman F, Setiabudy (editor), Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2009, Jakarta, Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2009; 90–100.
6. Shaaban et al. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital?, diunduh dari <http://ccforum.com/content/12/1/R59>, 24/3/2011.
7. Gill H, Maqy N, Mauny F, Dupone JL. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an “old” marker revisited, *Service de médecine interne, praticien hospitalier, centre hospitalier universitaire Jean- Minjoz*, 25000, Besançon, France, diunduh dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829215>, 24/3/2011.
8. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest* 1980, 65:1265-1271, diunduh dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC371463/pdf/jcinvest00690-0017.pdf>, 23/3/2011.
9. Bass DA. Behavior of Eosinophil Leukocytes in Acute Inflammation, *Journal of Clinical Investigation* volume 56, October 1975. 870 – 879 Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, England, diunduh dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC301942/>, 23/3/2011.
10. Jenneweine C. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments in the course of inflammation, diunduh dari http://www.molmed.org/content/papers%20in%20press/10_146_Jennewein.pdf, 12/2/2012.
11. Guo. C5a a Therapeutic Target in Sepsis, University of Michigan Medical School, Dept. of Pathology, Ann Arbor, Michigan 48109-0602, USA, diunduh dari <http://www.benthamsience.com/pri/samples/pri-1/Guo.pdf>, 22/2/2012.
12. Hillman. Hematology In Clinical Practice. Fourth Edition., Mc Graw-Hill, Medical Publishing Division, 2005; 192.
13. Van HW, HachimiIdrissia SJ. Eosinopenia as Early Marker of Severe Bacterial Infection in Children, *Pediatric Intensive Care of The “Universiteit Ziekenhuis Brussel”*, Laarbeeklaan, Brussels, Belgium, diunduh dari http://adc.bmj.com/cgi/content/meeting_abstract/93/2_MeetingAbstracts/ps199, 25/3/2011.
14. Brahm PCT. Measuring Principle, Thermo Scientific, diunduh dari http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=_4_3_0&key=liais2,3/12/2011.
15. Buchori. Diagnosis Sepsis Menggunakan Procalcitonin, tinjauan pustaka, *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 2006; 12 (3): 131-137, diunduh dari <http://journal.unair.ac.id/filerPDF/IJCPUL-12-3-06.pdf>, 6/4/2011.
16. Schneider HG. Procalcitonin for the Clinical Laboratory: A Review. edisi 2., *Clinical Laboratory and Hospital News*, Surabaya, 2009; 4–7.
17. Guntur AH. SIRS, Sepsis dan Syok Sepsis (Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan), *Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi-Alergi Imunologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret*, cetakan pertama., UPT Penerbitan dan Percetakan UNS, 2008; 11–48.
18. Chan Y L. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study, *critical care*, diunduh dari <http://ccforum.com/content/pdf/cc2396.pdf>, 6/4/2011.
19. Leclerc F, Leteurtre S, Noizet O, Dorkenoo A, Sadik A, Cremer R, Fourier C. Procalcitonin as a prognostic marker in children with meningococcal septic shock. *Arch Dis Child*, 2002; 87: 450.