

Vol. 19, No. 3 Juli 2013

ISSN 0854-4263

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. 3	Hal. 141-219	Surabaya Juli 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

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Caspase-3 Aktif di Leukemia Mielositik Akut (LMA) dan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) (<i>Active Caspase-3 in Acute Myeloid Leukaemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)</i>) Agus Setiawan, Indarini, Lyana Setiawan, Siti Boedina Kresno, Nugroho Prayogo, Arini Setiawati	141-145
Modifikasi Prinsip Pemeriksaan β -D-glucan untuk Mendeteksi <i>Candida albicans</i> dalam Serum (<i>Principle Modification of β-Glucan Detection from Candida albicans in Serum</i>) Ruben Dharmawan, Darukutni, Sri Haryati, Murkati, Yulia Sari, Afiono Agung Prasetyo	146-149
Apoptosis Index between Females and Males in Regular Hemodialysis (<i>Indeks Apoptosis antara Perempuan dan Laki-Laki pada Hemodialisis Reguler</i>) Djoko Santoso	150-155
Kekurangan Zat Besi di Perempuan Hamil Menggunakan Hemoglobin Retikulosit (RET-HE) (<i>Iron deficiency in pregnant women by haemoglobin reticulocyte (RET-He)</i>) Petrian Primastanti, Ninik Sukartini	156-160
Kadar CTX Perempuan Osteoporosis Lebih Tinggi daripada Perempuan Normal dan Osteopenia (<i>Higher Level of CTX in Osteoporotic Women Compared to Normal and Osteopenic Women</i>) Ira Puspitawati, Windarwati, Usi Sukorini, Erlina, Pratiwi Herowati, Arlan Prabowo, Riswan Hadi Kusuma	161-166
Cystatin C, HbA1c, dan Rasio Albumin Kreatinin (<i>Cystatin C, HbA1c and Albumin Creatinine Ratio</i>) Juliani Dewi	167-173
Lactate Dehydrogenase (LDH) Selama Penyimpanan (<i>Lactate Dehydrogenase (LDH) During Storage</i>) Teguh Triyono, Umi Solekhah Intansari, Caesar Haryo Bimoseno	174-177
Limfosit T CD4 ⁺ sebagai Peramal Perjalanan Penyakit Pasien yang Mengalami Sepsis (<i>CD4⁺ T Lymphocyte as a Prognosis Predictor in Sepsis Patients</i>) Lestari Ekowati, Aryati, Hardiono	178-184
Angiotensin II di Perbenihan Adiposit yang Dipajan Glukosa Tinggi (<i>Angiotensin II on Adipocytes Culture Exposed With High Glucose</i>) Novi Khila Firani	185-189
Pengukuran Jumlah Limfosit CD4 Metode <i>Panleucogating</i> pada Pasien Terinfeksi <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV) (<i>the Panleucogating Method For Lymphocyte CD4 Counting in HIV Patients</i>) Umi S. Intansari, Budi Mulyono, Usi Sukorini	190-196
Komplemen Serum C3c dan Limfosit T-CD4 ⁺ Darah (<i>C3c Serum Complement and Blood T-CD4⁺ Lymphocyte</i>) I. Komang Parwata, Endang Retnowati, Betty Agustina Tambunan	197-203

TELAAH PUSTAKA

Hemostasis Berlandaskan Sel Hidup (*In Vivo*)
(*Cell Based Hemostatis – In Vivo*)

Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif 204-210

LAPORAN KASUS

Neonatal Acute Myeloid Leukaemia
(*Leukemia Mielosistik Akut pada Neonatus*)

Luh Putu Rihayani Budi, Ketut Ariawati, Sianny Herawati 211-217

INFOMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU 218-219

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 3 Juli 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

LIMFOSIT T CD4⁺ SEBAGAI PERAMAL PERJALANAN PENYAKIT PASIEN YANG MENGALAMI SEPSIS

(CD4⁺ T Lymphocyte as a Prognosis Predictor in Sepsis Patients)

Lestari Ekowati¹, Aryati², Hardiono³

ABSTRACT

Sepsis is the most common cause of ICU mortality in USA. Mortality of sepsis in developing countries is still very high, about 50–70% and has become a 80% incidence in septic shock. There was a decrease of CD4⁺ T lymphocyte count in patients with sepsis caused by apoptosis indicating septic patients suffered from immune functional impairment. CD4⁺ T lymphocyte count can reflect the severity of sepsis and predict the prognosis of the patients with sepsis effectively. Eighty eight (88) patients who met sepsis criteria were studied. The researchers collected clinical variables of all patients within 24 hours diagnosis of sepsis, and calculated APACHE II score. At the same time, blood sample were taken to measure the CD4⁺ T lymphocyte count. The data were analyzed using independent Student-T-test and ROC curve was used for prognosis. There is a significant difference in CD4⁺ T lymphocyte count between non survival and survival group (non survival group 203±178 cells/μL, survival group 442±303 cells/μL, $p<0.001$), and the percentage of CD4⁺ T lymphocyte (non survival group 25.05±11.55%, survival group 34.38±9.15%, $p<0.001$). There is an under ROC curve for CD4⁺ T lymphocyte count was 0.81, and for the percentage of CD4⁺ T lymphocyte was 0.748. Cut off value for CD4⁺ T lymphocyte count was 204 cells/μL, and the percentage of CD4⁺ T lymphocytes was 25.23%. Based on this study, the CD4⁺ T lymphocyte count can be used as a predictor of prognosis in sepsis patients.

Key words: Sepsis, CD4⁺ T lymphocytes, prognosis

ABSTRAK

Sepsis merupakan penyebab kematian di ICU yang terbanyak di USA. Angka kematian sepsis di negara berkembang masih sangat tinggi, sekitar 50–70% dan menjadi 80% di renjatan septik. Penurunan jumlah limfosit T CD4⁺ terjadi di pasien sepsis yang disebabkan karena apoptosis. Hal ini menunjukkan bahwa pada di yang mengalami sepsis terjadi gangguan fungsi kekebalan tubuh. Beberapa telitian menyebutkan bahwa jumlah limfosit T CD4⁺ dapat menggambarkan derajat keparahan sepsis dan meramalkan perjalanan penyakit penderita secara tepat guna. Lima puluh tiga penderita sepsis diikuti/disertakan dalam penelitian ini. Data klinis dari semua penderita dikumpulkan dalam 24 jam setelah diagnosis sepsis ditetapkan dan angka APACHE II dihitung. Sampel darah diambil untuk diperiksa jumlah limfosit T CD4⁺-nya. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji t independen dan kurva ROC dipakai untuk mengetahui perjalanan penyakit. Hasilnya diketahui bahwa didapatkan perbedaan yang bermakna antara jumlah limfosit T CD4⁺ kelompok yang bertahan hidup dan yang tidak (kelompok bertahan hidup 516±339 sel/μL, kelompok tidak bertahan hidup 197±165 sel/μL, $p<0,001$), demikian pula dengan persentase limfosit T CD4⁺ (kelompok bertahan hidup 34,15±10,78%, kelompok tidak bertahan hidup 24,67±12,31%, $p=0,004$). Luas area di bawah kurva ROC untuk jumlah limfosit T CD4⁺ adalah 0,87, dan untuk persentase limfosit T CD4⁺ adalah 0,734. Nilai titik potong limfosit T CD4⁺ adalah 204 sel/μL, dan untuk persentase limfosit T CD4⁺ adalah 21,56%. Jumlah limfosit T CD4⁺ dapat digunakan sebagai peramal perjalanan penyakit penderita yang mengalami sepsis.

Kata kunci: Sepsis, limfosit T CD4⁺, perjalanan penyakit

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan penyebab kematian utama di penderita yang dirawat di ICU (*Intensive Care Unit*) di Amerika Serikat (AS). Lebih dari 750.000 penderita yang mengalami sepsis didapatkan setiap tahunnya dan lebih dari 210.000 di antaranya meninggal dunia.^{1–3} Data kejadian sepsis di AS pada tahun 2007 menurun menjadi 50–95 kasus/100.000 penduduk, tetapi diramalkan akan meningkat sekitar 9% per tahun. Data di Eropa didapatkan 2–11% penderita

yang dirawat di ICU menderita sepsis berat. Angka kematian sepsis berkisar antara 30–70%.⁴ Data yang tepat mengenai sepsis di Indonesia masih belum dapat diperoleh. Data di RS Sardjito Jogjakarta menyebutkan 27% penderita yang dirawat di ICU adalah mereka yang mengalami sepsis dengan angka kematian 56,83%.⁵ Data di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan 80 penderita yang mengalami sepsis dari 250 orang yang dirawat di ICU (29%) selama masa waktu Januari–April 2010.⁶

¹ Laboratorium Kesehatan Daerah Kota Mojokerto. E-mail: lestari.ekowati@yahoo.com

² Departemen Patologi Klinik FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

³ Departemen Anestesiologi dan Reanimasi FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Angka kematian akibat sepsis di negara maju sudah sangat menurun sampai hanya 9%, tetapi di negara berkembang seperti Indonesia masih sangat tinggi, yaitu antara 50–70% dan apabila sudah terjadi renjatan septik dan tidak bekerjanya organ multipel, angka kematiannya menjadi 80%.⁷ Hal ini membuktikan bahwa sepsis masih merupakan masalah utama di seluruh dunia. Saat ini sepsis menjadi salah satu dari 12 penyebab kematian utama di AS.^{8,9}

Hipotesis pada tahun 90-an dinyatakan bahwa sepsis merupakan kejadian aktivasi inflamasi tertentu yang tidak terkendali, sehingga menyebabkan kerusakan sel dan organ tubuh.^{10,11} Hipotesis ini menjadi dasar dilakukannya berbagai macam penelitian tentang bermacam jenis pengobatan anti inflamasi, seperti: kortikosteroid, anti endotoksin, anti sitokin, anti *platelet activating factor (PAF)*, dan sebagainya.⁸ Kegagalan strategi pengobatan anti inflamasi yang ditandai dengan masih tingginya angka kematian penderita pengidap sepsis membuat para ahli berpikir kembali gagasan sepsis sebagai kelainan akibat inflamasi yang tidak terkontrol tersebut.^{12,13}

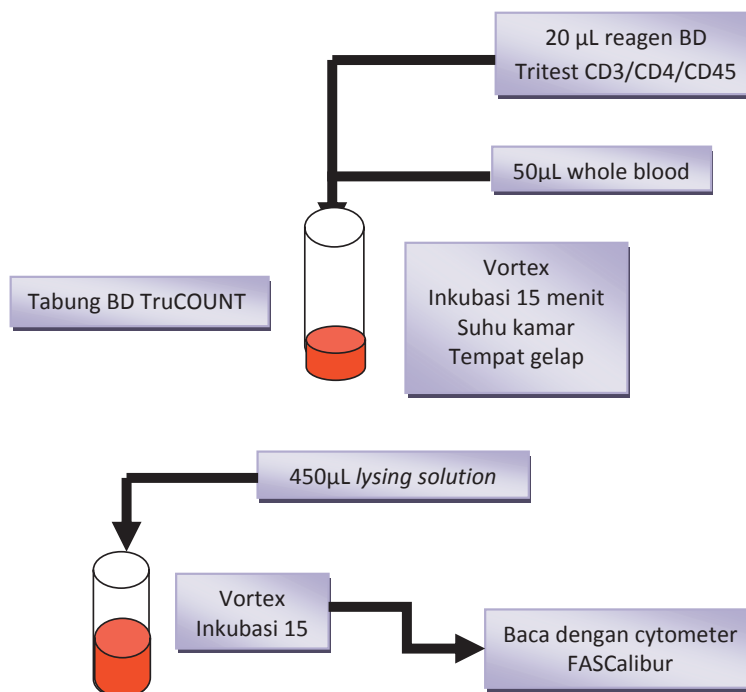
Penelitian yang dilakukan di penderita yang meninggal dunia karena sepsis dan kegagalan organ multipel (*multiple organ failure*) menunjukkan bahwa keadaan tersebut menyebabkan berkurangnya jumlah limfosit yang bermakna melalui proses apoptosis. Jumlah limfosit yang berkurang ini mungkin

menguntungkan untuk kelangsungan hidup penderita melalui mekanisme *down-regulating* terhadap respons inflamasi yang berlebihan, mengingat limfosit berperan untuk menghasilkan sitokin proinflamasi dan mengaktifkan makrofag. Berkurangnya jumlah limfosit juga bersifat merugikan, karena keadaan tersebut berarti menurunkan kemampuan sistem imun untuk melawan timbulnya penyakit.⁸

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mempelajari lebih dalam mengenai perubahan jumlah limfosit yang bermakna secara klinis di penderita pengidap sepsis. Penelitian yang dilakukan di *Tianjin Medical University General Hospital* pada tahun 2007–2008, menemukan bahwa persentase jumlah limfosit T CD3⁺, CD4⁺ dan rasio limfosit T CD4⁺/CD8⁺ di darah tepi penderita pengidap sepsis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak sepsis. Hal ini menunjukkan bahwa di penderita pengidap sepsis terjadi kerusakan fungsi terkait imunologis. Persentase limfosit T CD4⁺ di darah tepi dapat menggambarkan keparahan penyakit dan dapat secara tepat guna meramalkan perjalanan penyakit penderita pengidap sepsis. Makin rendah persentase limfosit T CD4⁺ di darah tepi, semakin parah sepsis demikian pula memburuknya perjalanan penyakit.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui lewat pembuktian adanya kenasaban antara jumlah limfosit T CD4⁺ saat diagnosis sepsis ditetapkan dan perjalanan penyakit penderita pengidap sepsis.

Bagan pemeriksaan jumlah limfosit T CD4⁺



METODE

Penelitian ini merupakan kajian analitik lewat pengamatan dengan rancangan prospektif longitudinal. Sampel terdiri dari 88 penderita yang memenuhi patokan klinis dan laboratoris untuk diagnosis sepsis menurut ACCP/SCCM *Consensus Conference* tahun 2001¹⁵ yang dikumpulkan mulai Mei sampai dengan Desember 2012 di Ruang Observasi Intensif (ROI) dan *Intensive Care Unit* (ICU) RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel yang didapatkan segera diperiksa jumlah limfosit T CD4⁺-nya dengan metode *flowcytometry* dengan alat *BD FACSCalibur™ System* dan reagen *BD Tritest CD3 FITC/CD4 PE/CD45 PerCP* dan dinilai dengan angka *APACHE II* untuk menilai derajat keparahan penyakit, selanjutnya penderita pengidap sepsis diikuti perkembangan klinis dan laboratorisnya dengan menggunakan angka *SOFA* untuk mengetahui perjalanan penyakitnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri Sampel Penelitian

Dalam penelitian didapatkan 88 penderita dengan perbandingan 48 orang (55%) laki-laki dan 40 orang (45%) perempuan. Penggolongan berdasarkan hasil kultur diperoleh 47 orang (53%) dengan hasil kultur yang negatif (terduga sepsis) dan 41 orang (47%) dengan hasil kultur yang positif (terbukti sepsis).

Tabel 1. Ciri sampel penelitian penderita pengidap sepsis

Tolok Ukur	N	(%)
Total sampel	88	100
Jenis kelamin		
Laki-laki	48	55
Perempuan	40	45
Hasil kultur		
Dugaan sepsis	47	53
Terbukti sepsis	41	47
	Rerata	Kisaran
Usia	43 tahun	18–74 tahun
Suhu	37,9° C	34,7–40° C
Denyut jantung	109×/mnt	84–148×/mnt
Frekuensi nafas	28×/mnt	15–60×/mnt
Tekanan darah		
Sistolik	131 mmHg	60–222 mmHg
Diastolik	81 mmHg	40–144 mmHg
pH	7,37	7,01–7,57
Natrium	140 mmol/L	122 – 165 mmol/L
Kalium	3,5 mmol/L	2,2–6,9 mmol/L
Kreatinin serum	5,33 mg/Dl	0,27–13 mg/dL
Hematokrit	33,25%	14,6–47,2%
Leukosit	15,78× 10 ³ /μL	3–36× 10 ³ /μL
Trombosit	228× 10 ⁶ /μL	32–642× 10 ⁶ /μL

Seluruh data ciri sampel penelitian penderita sepsis dapat dilihat di tabel 1.

Derajat Keparahan Penderita Pengidap Sepsis

Penilaian derajat keparahan penyakit berdasarkan keadaan klinis didapatkan 43 orang (81%) mengidap sepsis berat dan 10 orang (19%) mengalami renjatan terkait hal tersebut, dan tidak ada satu orang pun yang termasuk dalam derajat sepsis saja (0%) (lihat Tabel 2).

Penderita berderajat sepsis tidak didapatkan pada penelitian ini, disebabkan karena sebagian besar sampel penelitian merupakan pengidap yang dirawat di ROI yang berasal dari IRD, sehingga lebih banyak didapatkan penderita pengidap sepsis berat, sedangkan yang berderajat sepsis tanpa organ bekerja biasanya dirawat di ruang perawatan intensif di bangsal.

Perbedaan yang bermakna antara skor *APACHE II* pasien sepsis berat dan pasien syok septik (20±5 dan 21±7, p=0,480) tidak didapatkan. Demikian pula halnya dengan angka *APACHE II* di penderita terduga sepsis tidak berbeda bermakna dengan yang terbukti mengidap sepsis (20±5 dan 20±6, p=0,970). Hasil ini menunjukkan bahwa angka *APACHE II* tidak dapat digunakan untuk menentukan derajat keparahan penderita pengidap sepsis.

Perjalanan Penyakit Penderita Sepsis

Perjalanan penyakit penderita sepsis ditentukan berdasarkan angka *SOFA* yang dinilai setiap 48 jam sampai yang bersangkutan keluar dari ICU/ROI atau meninggal dunia. Perjalanan penyakit penderita sepsis dibedakan bertahan hidup dan yang tidak berdasarkan manifestasi klinis dan kelainan laboratorik. Penderita dimasukkan ke dalam golongan bertahan hidup jika

Tabel 2. Derajat sepsis klinis

Derajat sepsis	N	%
Sepsis	0	0%
Sepsis berat	76	83%
Renjatan septik	12	17%
Jumlah keseluruhan	88	100%

Tabel 3. Derajat keparahan penderita sepsis berdasarkan angka *APACHE II*

Angka <i>APACHE II</i>	Kemungkinan kematian	N	%
< 14	< 15%	11	13%
15-19	~ 25%	38	43%
20-24	~ 40%	21	24%
25-29	~ 55%	12	14%
> 30	>75%	6	6%
Jumlah keseluruhan		88	100%

Tabel 4. Perjalanan penyakit penderita sepsis

Perjalanan penyakit	n	%
Bertahan hidup	55	63
Tidak bertahan hidup	33	37
Jumlah keseluruhan	88	100
Penderita sepsis berat		
Bertahan hidup	51	67
Tidak bertahan hidup	25	33
Jumlah keseluruhan	76	100
Penderita renjatan septik		
Bertahan hidup	3	25
Tidak bertahan hidup	16	75
Jumlah keseluruhan	19	100
Penderita terduga sepsis		
Bertahan hidup	33	67
Tidak bertahan hidup	16	33
Jumlah keseluruhan	49	100
Penderita terbukti sepsis		
Bertahan hidup	21	54
Tidak bertahan hidup	18	46
Jumlah keseluruhan	39	100

terjadi penurunan angka *SOFA* dan keadaannya stabil, sehingga diizinkan keluar dari ICU/ROI untuk dirawat di ruang perawatan biasa. Penderita dinyatakan sebagai tidak bertahan hidup jika yang bersangkutan meninggal dunia selama dalam perawatan di ICU/ROI. Hasil pantauan perjalanan penyakit penderita dapat dilihat di tabel 4.

Perjalanan penyakit penderita sepsis dipengaruhi oleh banyak hal, di antaranya adalah status awal ketika yang bersangkutan tersebut dirawat, sistem kekebalan tubuh, penatalaksanaan selama menjalani perawatan, serta pengobatan antibiotika berdasarkan pengalaman pada awal diagnosis yang sesuai dengan spektrum obat untuk dugaan sumber infeksinya. Kematian biasanya disebabkan oleh infeksi yang tidak terkontrol, imunosupresi, komplikasi, kegagalan organ multipel, dan penyakit dasar yang telah ada sebelumnya. Sistem stratifikasi untuk peramalan perjalanan penyakit seperti angka *APACHE II* menunjukkan bahwa faktor internal yang ada di penderita seperti: usia, keadaan yang mendasari, dan bermacam variabel fisiologis dapat memberikan gambaran kebahayaan kematiannya. Keparahan penyakit yang mendasari sepsis terjadi merupakan faktor yang paling besar pengaruhnya terhadap kebahayaan kematian.

Penilaian perjalanan penyakit penderita sepsis berdasarkan angka *APACHE II* menunjukkan bahwa angka tersebut di penderita pengidap sepsis yang bertahan hidup lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan penderita sepsis yang tidak ($18 \pm 4,55$ dan $22 \pm 6,47$, $p=0,005$). Dengan demikian angka *APACHE II* dapat digunakan sebagai petunjuk angka kematian penderita sepsis. Hasil ini sesuai dengan telitian oleh Lee, *et al.*,¹⁶ yang mendapatkan bahwa penggunaan angka *APACHE II* memungkinkan

untuk menjadi peramal perjalanan penyakit bagi penderita yang dirawat di ICU di Singapura, yaitu semakin tinggi angka *APACHE II* maka semakin buruk angka kematiannya.¹⁶ Pendapat ini juga didukung oleh Chen, *et al.*,¹⁷ yang mengemukakan adanya kenasaban antara angka kematian dengan angka (skor) *APACHE II* ($r=0,9732$). Dalam hal ini tidak ada penderita yang dapat bertahan hidup dengan angka *APACHE II* lebih dari 40.¹⁷

Jumlah Limfosit T CD4⁺ di Penderita Sepsis

Hasil pemeriksaan jumlah limfosit T CD4⁺ disajikan yang menunjukkan jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak dan persentase limfosit T CD4⁺ terhadap jumlah keseluruhan limfosit. Hasil pemeriksaan jumlah limfosit T CD4⁺ di penderita sepsis dapat dilihat dalam tabel 5.

Persentase limfosit T CD4⁺ menginformasikan secara berbeda jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak, karena keadaan tersebut memperhitungkan jumlah limfosit T dalam jumlah keseluruhan, sehingga dianggap lebih terpercaya sebagai petunjuk kekuatan sistem imun. Masih banyak perdebatan mengenai mana yang lebih baik antara jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak dan persentase limfosit T CD4⁺. *Journal of Infectious Diseases* pada tahun 2006 menyebutkan bahwa persentase limfosit T CD4⁺ merupakan peramal yang lebih baik untuk menentukan keparahan penyakit.^{18,19}

Salah satu mekanisme yang menyebabkan penurunan jumlah limfosit T CD4⁺ di penderita sepsis adalah melalui kematian sel yang terprogram (apoptosis). Perubahan menuju awal apoptosis sudah terjadi pada awal sepsis terjadi. Yaitu ketika bakteri atau hasilnya merangsang makrofag untuk melepaskan substansi proapoptotik, seperti: TNF- α , NO dan glukokortikoid. Seiring dengan perkembangan penyakit, pada sepsis akan terjadi pengumpulan hasil apoptosis limfosit yang berperan sebagai perangsang

Tabel 5. Jumlah limfosit T CD4⁺ penderita sepsis

	Rerata	Median	Kisaran
Jumlah limfosit T CD4 ⁺ (sel/ μ L)	353	256	24–1474
Persentase limfosit T CD4 ⁺ (%)	30,88	30,29	4,45–60,91
Jumlah limfosit T CD4 ⁺ (sel/ μ L)		N	%
> 500		16	18
200–499		40	45
< 200		32	37
Persentase limfosit T CD4 ⁺ (%)		N	%
>28		52	59
15–28		30	34
<14		6	7

anti inflamasi. Hal tersebut selanjutnya akan menimbulkan immunosupresi yang biasanya terlihat sebagai sepsis yang berkembang ke arah renjatan septik dan terjadi *immune paralysis* sebelum kematian penderitanya.²⁰

Jumlah Limfosit T CD4⁺ dan Derajat Keparahan Penyakit Penderita Sepsis

Jumlah limfosit T CD4⁺ dan derajat keparahan penyakit penderita sepsis dapat dilihat di tabel 6.

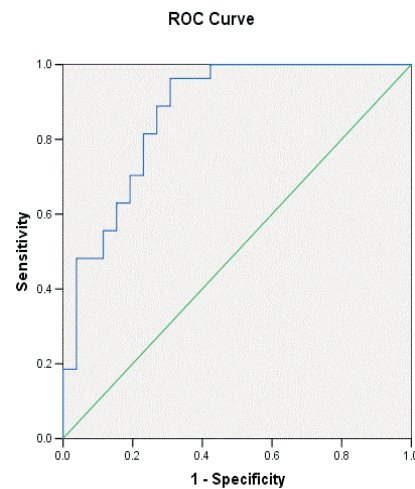
Antara jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak penderita sepsis berat dan renjatan septik (361±281 sel/μL dan 298±290 sel/μL, p=0,479) tidak ada perbedaan bermakna, demikian pula dengan persentase limfosit T CD4⁺ (30,8±10,58% dan 31,27±14,13%, p=0,422). Rerata jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak penderita terduga sepsis tidak berbeda secara bermakna dengan yang terbukti sepsis (404±347 sel/μL dan 307±258 sel/μL, p=0,249), demikian pula dengan persentasenya (30,78±14,05% dan 27,95±10,14%, p=0,896). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah limfosit T CD4⁺ tidak dapat digunakan untuk menilai derajat keparahan penyakit penderita sepsis. Hasil ini sesuai dengan penelitian Holub, *et al.*²¹ pada tahun 2003 yang mendapatkan bahwa terjadi penurunan jumlah limfosit T CD4⁺ yang bermakna penderita sepsis. Namun, tidak ada kenasaban antara penurunan ini dan derajat keparahan penyakit yang didapat penderita tersebut.²¹

Jumlah Limfosit T CD4⁺ dan Perjalanan Penyakit Pasien Sepsis

Hasil penelitian ini menunjukkan ada perbedaan yang bermakna antara jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak penderita yang bertahan hidup dan yang tidak (442±303 sel/μL dan 203±178 sel/μL, p<0,001), demikian pula dengan persentasenya (34,38±10,78% dan 25,05±11,55%, p=0,001). Hasil ini sesuai dengan

temuan Lin,¹⁴ yang menyebutkan bahwa jumlah limfosit T CD4⁺ merupakan faktor kebahayaan tidak bergantung untuk menilai perjalanan penyakit penderita sepsis.¹⁴ Jumlah limfosit T CD4⁺ dan perjalanan penyakit penderita tersebut dapat dilihat di tabel 7.

Uji ROC (*Receiver Operating Characteristic*) digunakan untuk menilai apakah jumlah limfosit T CD4⁺ dapat digunakan sebagai peramal untuk menilai perjalanan penyakit penderita sepsis. Hasil analisis ROC untuk jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak didapatkan area luas di bawah kurva (*AUC=Area Under Curve*) 0,81 (95% CI=0,712 s/d 0,907, p<0,001). Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak dapat digunakan sebagai peramal perjalanan penyakit penderita sepsis karena areanya luas di bawah kurva (*AUC*)>0,7. Kurva ROC untuk jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak penderita sepsis dapat dilihat di Gambar 1.



Gambar 1. Kurva ROC untuk jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak AUC=0,81 (95% CI=0,712 s/d 0,907, p<0,001)

Tabel 6. Jumlah limfosit T CD4⁺ dan derajat keparahan penyakit

Jumlah limfosit T CD4 ⁺ (sel/μL)	Sepsis	Sepsis berat n (%)	Renjatan septik n (%)	Jumlah keseluruhan N
>500	0	15 (94)	1 (6)	16
200-499	0	35 (88)	5 (12)	40
<200	0	26 (81)	6 (19)	32
Jumlah keseluruhan	0	76	12	88

Tabel 7. Jumlah limfosit T CD4⁺ dan perjalanan penyakit penderita sepsis

Jumlah limfosit T CD4 ⁺	Bertahan hidup n (%)	Tidak bertahan hidup n (%)	Jumlah keseluruhan
>500	13 (81)	3 (19)	16
200-499	31 (78)	9 (22)	40
<200	10 (31)	22 (69)	32
Jumlah keseluruhan	54	34	88

Tabel 8. Koordinat kurva ROC untuk jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak

Cut off value (cov)	Kepekaan	Kekhasan-1
195,50	0,818	0,394
200,00	0,818	0,333
204,00	0,818	0,303
207,00	0,800	0,303
208,50	0,782	0,303

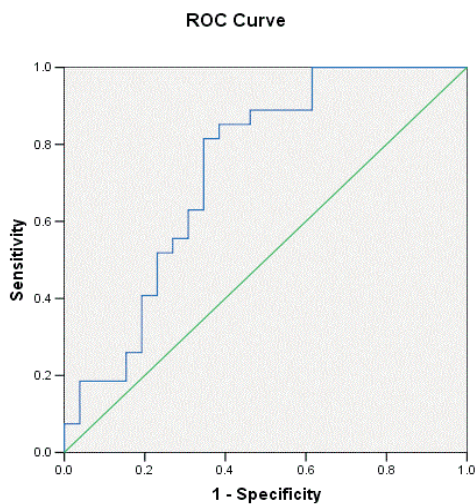
Tabel 9. Tabel silang jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak dan perjalanan penyakit penderita sepsis

Jumlah limfosit T CD4 ⁺ absolut	Bertahan hidup	Tidak bertahan hidup	Jumlah keseluruhan
>204 sel/ μ L	44	11	55
<204 sel/ μ L	10	23	33
Jumlah keseluruhan	54	34	88

Kebahayaan Relatif: 2,64
 Kepekaan: 81,48%
 Kekhasan: 69,7%
 Nilai Ramal Positif: 80%
 Nilai Ramal Negatif: 67,65%

Hasil analisis ROC pada tabel 8 di atas menunjukkan bahwa nilai titik potong (*cut off value=cov*) jumlah limfosit T CD4⁺ absolut adalah 204 sel/ μ L. Nilai *cut off* selanjutnya dilakukan analisis tabel silang yang ditampilkan di tabel 9. Data di tabel 9 menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak dengan perjalanan penyakit penderita sepsis ($p<0,001$).

Besarnya kebahayaan relatif menunjukkan bahwa kasus dengan jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak kurang dari 204 sel/ μ L berkebahayaan 2,64 kali untuk menjadi tidak bertahan hidup dibandingkan dengan



Tabel 10. Koordinat kurva ROC untuk persentase limfosit T CD4⁺

Cut off value (cov)	Kepekaan	Kekhasan-1
24,2400	0,891	0,455
25,1000	0,891	0,424
25,2300	0,891	0,394
25,4050	0,873	0,394
25,5700	0,855	0,394

Tabel 11. Tabel silang persentase limfosit T CD4⁺ dan perjalanan penyakit pasien sepsis

Persentase limfosit T CD4 ⁺	Bertahan hidup	Tidak bertahan hidup	Jumlah keseluruhan
>25,23%	48	14	62
<25,23%	6	20	26
Jumlah keseluruhan	54	34	88

Kebahayaan Relatif : 2,31
 Kepekaan : 89,1%
 Kekhasan : 50,6%
 Nilai Ramal Positif : 77,4%
 Nilai Ramal Negatif : 76,9%

yang mempunyai jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak lebih dari 204 sel/ μ L. Nilai kepekaan dan kekhasan menunjukkan bahwa jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak merupakan peramal yang sangat peka, tetapi kurang khas dengan nilai kepekaan 81,48% dan kekhasan 69,7%. Nilai ramal positif cukup tinggi yaitu 80% yang negatif 67,65%. Hal ini dapat disebabkan karena jumlah limfosit T CD4⁺ dapat dipengaruhi oleh banyak hal. Di samping dalam penelitian ini sepsis tidak diteliti, tetapi banyak pula faktor yang mempengaruhi perjalanan penyakit penderita pengidap sepsis.

Hasil analisis ROC untuk limfosit T CD4⁺ didapatkan area luas di bawah kurva (*AUC=Area Under Curve*) 0,748 (95% CI=0,632 s/d 0,865, $p<0,001$). Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa persentase limfosit T CD4⁺ juga dapat digunakan sebagai peramal perjalanan penyakit penderita pengidap sepsis karena areanya luas di bawah kurva (*AUC*)>0,7. (lihat gambar 2).

Hasil analisis ROC menunjukkan bahwa *cov* untuk persentase limfosit T CD4⁺ adalah 25,23%. Analisis tabel silang berdasarkan *cov* tersebut ditampilkan di tabel 11.

Data di tabel 11 menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara persentase limfosit T CD4⁺ dengan perjalanan penyakit penderita pengidap sepsis ($p<0,001$). Besarnya kebahayaan relatif menunjukkan bahwa kasus dengan persentase limfosit T CD4⁺ kurang dari 25,23% berkebahayaan 2,31 kali untuk menjadi tidak bertahan hidup dibandingkan dengan yang berpersentase limfosit T CD4⁺ lebih dari 25,23%.

Nilai kepekaan dan kekhasan menunjukkan bahwa persentase limfosit T CD4⁺ merupakan peramal yang cukup peka. Namun, hal tersebut kurang khas terkait dengan nilai kepekaan 89,1% dan kekhasan 50,6%. Nilai ramal positif yaitu 77,4% dan yang negatif 76,9%. Seluruh hasil tersebut di atas membuktikan bahwa jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak dan persentasenya dapat digunakan sebagai peramal perjalanan penyakit penderita pengidap sepsis. Jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak merupakan peramal perjalanan penyakit yang lebih baik dibandingkan dengan persentase limfosit T CD4⁺, karena memiliki AUC yang lebih luas serta kepekaan dan kekhasan yang lebih baik.

SIMPULAN

Didasari hasil telitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut: jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak dan persentase penderita pengidap sepsis dengan rerata 353 sel/ μ L dan 30,88% terjadi penurunan. Penurunan ini dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan respons imun yang didominasi jumlahnya oleh Th2 yang menekan aktivitas Th1, sehingga terjadi tekanan respons imun berlebihan. Yaitu hal yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakit penderita sepsis. Didapatkan perbedaan antara jumlah limfosit T CD4⁺ penderita pengidap sepsis bertahan hidup dan yang tidak. Penderita sepsis yang tidak bertahan hidup memiliki jumlah limfosit T CD4⁺ mutlak dan persentase yang lebih rendah dibandingkan dengan yang bertahan. *Cov* yang diperoleh dalam telitian ini adalah 204 sel/ μ L dengan nilai kepekaan 81,48% dan kekhasan 69,7%. Sedangkan *cov* untuk persentase limfosit T CD4⁺ adalah 25,23% dengan nilai kepekaan 89,1% dan kekhasan 60,66%. Dengan demikian jumlah limfosit T CD4⁺ dapat dijadikan sebagai peramal untuk menilai perjalanan penyakit penderita pengidap sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

- Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *The New England Journal of Medicine*, 2003; 9:1: 348–350.
- Angus DC, et al. Epidemiology of Severe Sepsis in the United State: Analysis of Incidence, Outcome and Associated Cost of Care. *Critical Care Medicine*, 2001; 29: 1303–1310.
- Murphy SL. Deaths: final data for 1998. *National vital statistic report*, 2000; 48:11: 1–48.
- Kresno SB. Aspek Biologi Molekuler Sepsis. Dalam Oesman F, Setiabudy RD (editor), Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2009, Jakarta, Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2009; 90–100.
- Widodo U. Profil pasien yang didiagnosis sepsis di bangsal penyakit dalam RS Dr Sardjito tahun 2008. *Jogyakarta, Universitas Gadjah Mada. RS Sardjito*, 2008; 1–6
- Hadi U, Triyono EA. Medical Audit of The Management of Patients with Sepsis in The Intermediate Care Unit of Departement Internal Medicine School of Medicine Airlangga University Dr Soetomo Hospital. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Diseases*, Jan-Apr, 2010; 1:1–4.
- Taty E. Penatalaksanaan syok septik pada anak. Dalam Simposium Nasional Perinatologi dan Pediatri Gawat Darurat, Banjarmasin, IDAI Kalimantan Selatan, 2009; 1–8
- Hotchkiss RS, et al. Sepsis-Induce Apoptosis Cause Progressive Profound Depletion of B and CD4⁺ T Lymphocyte in Human. *The Journal of Immunology*, 2001; 166: 6952–6963.
- Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: Final Data for 1997. *National Vital Statistics*, 1999; 47:1–104.
- Bone RC. Sir Isaac Newton: Sepsis, SIRS and CARS. *Critical Care Medicine*, 1996; 24: 7: 1125–1128.
- Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanism of pathogenesis. *Annual International Medicine*, 1994; 120: 9: 771–783.
- Benard GR. Research in Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Are We Changing Course? *Critical Care Medicine*, 1999; 27: 434–436.
- O'Reilly M, Newcomb DE, Remick D. Endotoxin, Sepsis and The Primrose Pathology. *Shock*, 1999; 12: 411–420.
- Lin J. Clinical Significance of The Change of T Lymphocyte Subset in The Patient with Sepsis. *Medical science articles*, 2011. Available at: <http://www.medical-science.net/emergency-medicine/> [Accessed on Sept 25th, 2011].
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definition of Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Commite. *Chest*, 1992; 101: 1644–1655.
- Lee KH, Hui TKL, Tan WC. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Scoring in the Medical Intensive Care Unit, National University Hospital, Singapore. *Singapore Med J*, 1993; 34: 41–4.
- Chen FG, et al. Validation of APACHE II score in a surgical intensive care unit. *Singapore Med J*, 1993; 34: 322–4.
- Gebo K. Absolut CD4 versus CD4 Percentage for Predicting the Risk of Opportunistic Illness in HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004; 36: 5: 1028–33.
- Moore DM. CD4 Percentage is an Independent Prediktor of Survival in Patients Starting Antiretroviral Therapy with Absolut Cell Counts between 200 and 350 cells/mm³. *HIV Medicine*, 2006; 13: 9: 20–6.
- Perrino J, Hotchkiss RS, Bray M. Prevention of Immune Cell Apoptosis as Potential Therapeutic Strategy: Lymphocyte Apoptosis in Sepsis. *Emerging Infectious Diseases*, 2007; 13: 2: 191–198.
- Holub M, et al. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin os sepsis. *Clin Microbio Infect*, 2003; 9: 202–11.