

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Keadaan infeksi pada pasien yang dirawat di ruang rawat intensif (*intensive care unit / ICU*) dapat menyebabkan keadaan sepsis, hal ini menyebabkan bertambah panjangnya waktu perawatan pasien yang pada akhirnya berpengaruh terhadap biaya perawatan pasien, baik itu untuk biaya pengobatan, perawatan maupun pemantauan penyakit.<sup>1-4</sup> Biaya perawatan pasien sepsis di ruang ICU (sejumlah 24% dari total pasien ICU) disebutkan membutuhkan biaya sebesar 52-59% dari total biaya pengobatan dan perawatan pasien ICU.<sup>5</sup> Keadaan sepsis berat (*severe sepsis*) merupakan komplikasi infeksi yang dipacu oleh adanya keadaan inflamasi sistemik dan reaksi koagulasi, memiliki tingkat kematian sangat tinggi. Penelitian yang telah ada menyebutkan angka kematian sebesar 20 – 52% pada pasien dengan sepsis berat.<sup>3</sup> Penelitian Vincent *et al* (2009) pada ICU dari 75 negara di Eropa menyebutkan bahwa mortalitas pasien dengan infeksi di ICU lebih tinggi sebanyak dua kali lipat dibandingkan dengan pasien ICU tanpa infeksi (51% pada pasien ICU dengan infeksi).<sup>4</sup> Suatu penelitian multisenter lain menyebutkan angka kematian sebesar 56% pada pasien sepsis berat dan 60% pada sepsis berat dengan kultur negatif.<sup>5</sup> Penelitian Blanco *et al* (2008) pada ICU di area Spanyol menunjukkan 25 kejadian sepsis pada 100.000 penduduk per tahun, sebanyak 64,5% kasus sepsis dengan bukti infeksi mikrobiologi dan 54,3% diantaranya meninggal saat perawatan.<sup>6</sup> Sebagian pasien

dengan kasus sepsis yang disertai kegagalan fungsi organ (sepsis berat) mengalami kematian dalam jangka waktu 28 hari.<sup>7</sup>

Kasus sepsis di Amerika Serikat selama satu dekade terakhir diperkirakan sebanyak 750.000 kasus baru sepanjang tahun (300 kasus dari 100.000 populasi) dan terjadi kematian pada 215.000 penderita, sedangkan di Eropa diperkirakan sebanyak 54-116 kasus dalam 100.000 populasi per tahun. Angka kejadian sepsis di Amerika Serikat meningkat menjadi 91,3% dalam dekade terakhir, 27% diantaranya dikirim ke ICU untuk mendapatkan perawatan lebih lanjut.<sup>7</sup> Angka kejadian sepsis di ICU RSUP Dr.Kariadi Semarang tahun 2010 tercatat 151 orang pasien dan tahun 2011 sebanyak 147 orang pasien. (data dari rekam medis RSUP Dr.Kariadi Semarang)

Risiko tinggi kematian akibat sepsis dan biaya tinggi untuk pengobatan serta perawatan pasien sepsis menyebabkan pentingnya penegakan diagnosis sepsis lebih awal.<sup>2,3,6,8</sup> Berbagai molekul bioaktif berperan dalam derajat keparahan pasien sepsis, diantaranya adalah bagian dari bakteri itu sendiri, protein fase akut, *soluble receptors* dan sitokin merupakan parameter yang dapat diperiksa. Petanda ini diharapkan dapat menunjukkan sedikitnya tiga fungsi utama pada manajemen klinik pasien sepsis, yaitu menegakkan diagnosis sepsis dari SIRS, menentukan derajat keparahan penyakit dan mengidentifikasi pasien dengan risiko lebih tinggi, serta dapat menunjukkan kemajuan terapi.<sup>9</sup>

Prokalsitonin (*procalcitonin/ PCT*), suatu prekursor hormon kalsitonin dapat diproduksi oleh beberapa tipe sel dan organ sebagai respon terhadap proinflamator.<sup>10</sup> Kadar PCT serum meningkat secara signifikan pada pasien SIRS

dengan infeksi bakteri atau gangguan multi organ. Kadar PCT  $<0,5$  ng/mL ditemukan pada pasien SIRS tanpa infeksi atau pasien dengan infeksi lokal. Kadar PCT serum  $0,5-2,0$  ng/ml dikatakan dalam keadaan abnormal yang membutuhkan diagnosis pendukung sepsis, sedangkan kadar  $>2$  ng/mL ditemukan pada pasien sepsis atau keadaan infeksi bakteri sistemik tak terkontrol.<sup>10-19</sup> Penelitian Crain *et al* (2010) dan Povoia *et al* (2010) menyatakan kadar PCT  $>0,25$  ng/ml ditemukan pada pasien dengan infeksi bakteri yang membutuhkan antibiotik.<sup>20,21</sup> Hal ini menjadikan PCT sebagai salah satu petanda sepsis pada ruang rawat intensif dan menjadi pedoman dalam pemberian antibiotik.<sup>20-5</sup>

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan nilai area bawah kurva (*area under curve/AUC*) kadar PCT bervariasi antara  $0,552$  hingga  $0,96$ .<sup>17,19,25-32</sup> Chan *et al* (2004) menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas PCT sebesar  $67,2\%$  dan  $93,9\%$  dengan nilai *cut off* yang sama yaitu  $0,5$  ng/mL sedangkan Aikawa *et al* (2005) sebesar  $64,4\%$  dan  $86\%$  dengan nilai *cut off*  $0,5$ ng/mL, begitu pula dengan penelitian Hesselink *et al* (2009) yang menunjukkan sensitivitas sebesar  $52\%$  dan spesifisitas  $76\%$  dengan nilai *cut off*  $0,5$ ng/mL.<sup>19,29,33</sup>

*C-Reactive Protein* (CRP), suatu pentamer dengan berat molekul  $120$  kDa berperan penting dalam diagnosis inflamasi. Kadar CRP plasma normal pada dewasa adalah  $0,8$ mg/l, dan dapat meningkat beberapa kali lipat pada keadaan infeksi akut. CRP merupakan suatu reaktan fase akut yang akan meningkat konsentrasinya pada waktu terjadi infeksi lokal atau sistemik. CRP telah banyak digunakan sebagai salah satu petanda untuk menetapkan kondisi sepsis.<sup>12,34-40</sup> Nilai AUC untuk kadar CRP dalam mendiagnosis sepsis atau infeksi bakteri

berkisar 0,34 hingga 0,93.<sup>25-28,30-33,36</sup> Penelitian Manzano *et al* (2011) menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas CRP adalah 94,4% dan 68,6% dengan nilai *cut off* 17,7mg/L.<sup>30</sup>

Presepsin adalah suatu protein 13 kDa, merupakan fragmen terminal dari CD14 (*cluster-of-differentiation*). CD14 merupakan reseptor permukaan sel yang mengikat lipopolisakarida (*lipopolysaccharide/ LPS*) atau LPS yang terikat oleh *LPS binding protein/ LBP* (dikenal dengan *LPS-LBP complex / kompleks LPS-LBP*). CD14 diekspresikan pada permukaan monosit, makrofag dan sel granulosit memiliki peran dalam transduksi intraseluler terhadap sinyal endotoksin bakteri gram negatif. CD14 juga dapat berikatan dengan dan bereaksi dengan *ligand* bakteri lain diantaranya *lipoteichoic acid (LTA)* dan *peptidoglycan (PGN)*. Fraksi *soluble* CD14 (sCD14) akan diproduksi berkaitan dengan adanya bagian dari bakteri. Fraksi *sub type* dari sCD14 (sCD14-ST) inilah yang selanjutnya diketahui dengan nama presepsin.<sup>41-43</sup> Kadar presepsin >600 pg/ml ditemukan pada pasien infeksi bakterial. Kadar presepsin yang tinggi juga ditemukan pada pasien paska operasi dengan hasil konfirmasi kultur positif dan pada pasien dengan sepsis.<sup>41-43</sup> Yaegashi *et al* (2005), Shozushima *et al* (2011) dan Endo *et al* (2011) menunjukkan nilai AUC presepsin dalam mendiagnosis sepsis sebesar 0,817; 0,84 dan 0,908 secara berurutan.<sup>42-4</sup>

Pasien SIRS dengan hasil kultur darah positif menunjukkan bahwa pasien tersebut dalam kondisi sepsis.<sup>8,45-8</sup> Hasil kultur positif didapatkan pada 70% pasien neonatus dengan nilai skor sepsis yang tinggi.<sup>49</sup> Kultur darah masih merupakan baku emas yang dilakukan untuk mengetahui keberadaan bakteri dalam darah.

Hasil kultur darah berperan penting pada keadaan klinis dan prognostik dari pasien.<sup>50</sup> Kultur membutuhkan waktu 1-3 hari untuk dapat memperoleh hasil dan tambahan waktu 1-2 hari untuk mengidentifikasi bakteri dan sensitivitas antibiotik.<sup>51</sup>

Nilai AUC, sensitivitas, spesifisitas dan *cut off* yang berbeda-beda, serta belum adanya penelitian mengenai nilai *cut off* PCT, CRP dan presepsin untuk diagnosis sepsis menjadi dasar dilakukannya penelitian ini. Peneliti ingin mengetahui nilai diagnostik kadar PCT, CRP dan presepsin serum terhadap kultur darah yang dipakai sebagai baku emas dalam mendiagnosis sepsis pada pasien SIRS di ruang rawat intensif. Hal ini bertujuan untuk mengetahui nilai diagnostik terbaik diantara tiga parameter tersebut dalam menyaring pasien sepsis berdasarkan atas gejala klinik SIRS.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan pada uraian pada latar belakang, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

### **1.2.1. Umum**

Berapakah nilai diagnostik PCT, CRP dan presepsin terhadap kultur darah untuk diagnosis sepsis pada pasien SIRS.

### **1.2.2. Khusus**

1. Berapakah nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif, *likelihood ratio* positif dan negatif PCT terhadap kultur darah untuk diagnosis sepsis.

2. Berapakah nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif, *likelihood ratio* positif dan negatif CRP terhadap kultur darah untuk diagnosis sepsis.
3. Berapakah nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif, *likelihood ratio* positif dan negatif presepsin terhadap kultur darah untuk diagnosis sepsis.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Menentukan nilai diagnostik terbaik pemeriksaan PCT, CRP dan presepsin terhadap kultur darah untuk diagnosis sepsis pada pasien SIRS.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menentukan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif, *likelihood ratio* positif dan negatif PCT terhadap kultur darah untuk diagnosis sepsis
2. Menentukan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif, *likelihood ratio* positif dan negatif CRP terhadap kultur darah untuk diagnosis sepsis
3. Menentukan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif, *likelihood ratio* positif dan negatif presepsin terhadap kultur darah untuk diagnosis sepsis

#### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan tambahan informasi parameter dalam menegakkan diagnosis sepsis
2. Memberikan tambahan informasi parameter dalam manajemen pemberian terapi pada pasien dengan diagnosis sepsis
3. Memberikan dasar untuk penelitian selanjutnya.

#### 1.5. Orisinalitas Penelitian

No	Peneliti	Judul	Subjek	Jumlah sampel	Desain	Hasil penelitian
1.	Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L	<i>Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. (Critical Care 2004, 8:R234-42)</i> <sup>52</sup>	Pasien dewasa di ICU	150	Belah lintang	Kadar PCT dan CRP adalah 1,58 ng/ml and 150 mg/l pada pasien sepsis, 0,38 ng/ml dan 51 mg/l pada pasien SIRS (p<0,05) serta 0,14 ng/ml and 72 mg/l pada pasien tanpa SIRS.
2.	Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al	<i>Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. (J Infect Chemother 2005; 11:152-9)</i> <sup>33</sup>	Pasien dengan dan tanpa infeksi bakteri	176	Uji diag nostik	Nilai <i>cut off</i> PCT untuk infeksi bakteri adalah 0,5ng/ml (sensitivitas 64,4% dan spesifisitas 86,0%). <i>Area under curves/ AUC</i> ) PCT 0,84; endotoksin 0,60; IL-6 0,77; dan 0,78 untuk CRP

3.	Yaegashi Y; Shirakawa K; Sato N; Suzuki Y; Kojika M; Imai S; et al.	<i>Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. (J. Infect Chemother; 2005;11:234–8)</i> <sup>42</sup>	Pasien SIRS dan sepsis	221	Uji diag nostik	AUC sCD14-ST (0,817) lebih baik dibanding PCT dan skor <i>sequential organ failure assessment</i> (SOFA)
4.	Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, et al	<i>Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. (Br J Gen Pract 2007; 57: 555–560)</i> <sup>53</sup>	Pasien dewasa dengan infeksi saluran nafas atas	364	Belah lintang	Kadar PCT > 0,06 ng/ml menunjukkan sensitivitas 0,7 dan CRP $\geq 20$ mg/l menunjukkan sensitivitas 0,73
5.	Sakha K, Husseini M.B, Seyyedsadri N	<i>The role of the procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and correlation between procalcitonin and C-Reactive Protein in these patients. (Pakistan Journal of Biological Sciences 2008; 11(14): 1785-90)</i> <sup>54</sup>	Neonatus dengan sepsis	117	Uji diag nostik	- Sensitivitas dan spesifisitas PCT adalah 66,7 dan 50; sedangkan CRP adalah 70,4 dan 72,2 - Menunjukkan korelasi bermakna antara PCT dan CRP pada pasien sepsis neonates (r=0,797; p<0,001)
6.	Baruti Z, Pacarizi H, Zhubi B,	<i>The importance of determining procalcitonin</i>	Neonatus sepsis	45	Belah lintang	Peningkatan kadar PCT berhubungan

	Begollp L, Valdete	<i>and C reactive protein in different stages of sepsis. (Bosinian Jurnal of Basic Medical Science 2010;10(1):60-64)</i> <sup>15</sup>	dan neonatus sehat sebagai kontrol			dengan derajat penyakit, penyebab infeksi dan prognosis penyakit (p=0,038)
7.	Endo S; Suzuki Y; Takahashi G; Shozushima T; Ishikura H; Murai A; et al.	<i>Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. (J Infect Chemother 2011;17:764-69)</i> <sup>33</sup>	Pasien dengan suspek sepsis	207	Uji diagnostik	- AUC presepsin 0,908; PCT 0,905 dan IL-6 0,825 pada pasien dengan infeksi bakteri - Nilai <i>cut-off</i> presepsin untuk infeksi bakteri adalah 600 pg/ml (sensitivitas 87,8% dan spesifisitas 81,4%)
8.	Shozushima T; Takahashi G; Naoya Matsumoto N; Kojika M; Okamura Y; Endo S	<i>Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. (J Infect Chemother 2011;17:764-769)</i> <sup>44</sup>	Pasien SIRS	40	Uji diagnostik	AUC kadar presepsin 0,845; sedangkan kadar PCT adalah 0,652; CRP 0,815 dan IL-6 0,672

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dimana pada penelitian ini populasi penelitian adalah pasien dewasa dengan kriteria SIRS dan ingin mengetahui nilai *cut off* dan nilai diagnostik PCT, CRP dan presepsin terhadap kultur darah untuk menegakkan diagnosis sepsis pada pasien SIRS di ruang rawat intensif RSUP Dr.Kariadi Semarang.