



TUGAS AKHIR

**KADAR PROKALSIONIN DAN INTERLEUKIN-6
SEBAGAI BIOMARKER PROGNOSTIK
PADA PASIEN PNEUMONIA DENGAN SEPSIS**



Peneliti:

dr. Sylvia Sagita Siahaan

NIM: 148070300111002

Pembimbing:

dr. Ngakan Putu Parsama Putra, SpP(K)

dr. Yani Jane Sugiri, SpP(K)

dr. Harun Al Rasyid, MPH

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2018



DAFTAR ISI

Halaman

Judul	i
Lembar Pengesahan	iii
Lembar Pernyataan Keaslian Tulisan	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak	vii
<i>Abstract</i>	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Singkatan	xiv
Daftar Lampiran	xv

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.2 Tujuan Penelitian	3
1.2.1 Tujuan Umum	3
1.2.2 Tujuan Khusus	3
1.3 Manfaat Penelitian	4
1.3.1 Teoritik	4
1.3.2 Praktis	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pneumonia	5
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Pneumonia	3
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Gejala Klinis Pneumonia	7
2.1.4 Etiologi Pneumonia	8
2.1.5 Patofisiologi dan Patogenesis Pneumonia	10
2.1.6 Terapi Pneumonia	13



2.2	Sepsis.....	15
2.3	Pneumonia dengan Sepsis.....	17
2.4	SOFA score.....	20
2.5	Biomarker Sepsis.....	22
2.5.1	<i>Procalcitonin</i>	23
2.5.2	Interleukin-6.....	27

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

PENELITIAN

3.1	Kerangka Teori.....	30
3.2	Kerangka Konsep.....	32
3.3	Hipotesis Penelitian.....	33

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1	Rancangan Penelitian.....	34
4.2	Subyek Penelitian dan Besar Sampel.....	34
4.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi serta <i>Drop Out</i>	35
4.4	Lokasi Penelitian.....	35
4.5	Waktu Penelitian.....	36
4.6	Variabel Penelitian.....	36
4.7	Definisi Operasional.....	36
4.8	Instrumen Pengumpulan Data.....	39
4.9	Prosedur pemeriksaan.....	39
4.9.1	Prosedur pemeriksaan <i>Procalcitonin</i>	39
4.9.2	Prosedur pemeriksaan IL-6.....	41
4.10	Tehnik Pengumpulan Data.....	32
4.11	Alur Penelitian.....	43
4.12	Tehnik Pengolahan dan Analisis Data.....	44

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	45
5.2	Hasil Pemeriksaan SOFA Score.....	47
5.3	Hasil Pemeriksaan <i>Procalcitonin</i>	48
5.4	Hasil Pemeriksaan Interleukin-6.....	49



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1	Pola Kuman RSSA Tahun 2017.....	10
Gambar 2.2	Patogenesis Pneumonia dan Komplikasinya.....	12
Gambar 2.3	Tahapan sepsis dengan aktivasi respon imun <i>host pro</i> dan anti-inflamasi.....	16
Gambar 2.4	Patofisiologi Pneumonia dengan Sepsis	18
Gambar 2.5	Alogaritma sepsis dengan qSOFA dan SOFA score.....	21
Gambar 2.6	Struktur <i>Procalcitonin</i>	23
Gambar 2.7	Biosintesis <i>Procalcitonin</i>	24
Gambar 2.8	Penggunaan <i>Procalcitonin</i>	26
Gambar 4.1	Alur Penelitian.....	43
Gambar 5.1	Persebaran Data Usia.....	46
Gambar 5.2	Hasil Kultur Sputum	47
Gambar 5.3	Kurva ROC H-0.....	52
Gambar 5.4	Kurva ROC H-5.....	55



DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Pola Kuman RSSA Tahun 2010-2014.....	9
Tabel 2.2 Faktor Komorbid Pneumonia dengan Jenis Kuman Tertentu.....	13
Tabel 2.3 Pilihan Antibiotik Empiris untuk Pneumonia.....	14
Tabel 2.4 Kriteria SOFA score.....	20
Tabel 4.2 Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	38
Tabel 5.1 Karakteristik Sosiodemografi Subyek Penelitian.....	45
Tabel 5.2 Data SOFA Score.....	47
Tabel 5.3 Data <i>Procalcitonin</i>	48
Tabel 5.4 Data Interleukin-6.....	49
Tabel 5.5 Nilai <i>Cut-off</i> IL-6.....	49
Tabel 5.6 Prosentase SOFA Score, PCT, IL-6 terhadap Mortalitas.....	50
Tabel 5.7 Uji Regresi Logistik H-0.....	51
Tabel 5.8 Uji Regresi Logistik H-5.....	54;

**DAFTAR SINGKATAN**

PCT	<i>Procalsitonin</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
SOFA	<i>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment</i>
APACHE	<i>Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation</i>
CFR	<i>Crude Fatality Rate</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
CARS	<i>Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
BAL	<i>Broncho-alveolar Lavage</i>
VAP	<i>Ventilator Associated Pneumonia</i>
qSOFA	<i>quick SOFA</i>
GCSF	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
LIF	<i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
CNTF	<i>Ciliary Neurotrophic Factor</i>
JAK-STAT	<i>Janus Activated Kinase-Signal Transducer and Activator Transcription</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
SOCS	<i>Suppressor of Cytokine Signaling</i>
PIAS	<i>Protein Inhibitor of Activated STATs</i>
BSF-2	<i>B-cell Stimulatory Factor 2</i>
HSF	<i>Hepatocyte-Stimulating Factor</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1 Formulir Data Dasar..... 68

Lampiran 2 Penjelasan untuk Mengikuti Penelitian..... 69

Lampiran 3 Pernyataan Persetujuan Berpartipasi dalam Penelitian..... 70

Lampiran 4 Analisis Statistik..... 74

Lampiran 4 Kelayakan Etik Penelitian..... 85



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan kondisi disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Definisi ini menekankan tentang pentingnya respon nonhomeostatis terhadap infeksi dan risiko mortalitas serta pengenalan kondisi lebih dini. Adanya disfungsi organ yang ringan saat terjadinya infeksi awal berhubungan dengan mortalitas $>10\%$ selama perawatan rumah sakit, sehingga memerlukan respon terapi yang adekuat dan tepat. Penilaian sepsis secara klinis dapat menggunakan kriteria SOFA (*Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment*) score untuk menentukan derajat berat ringannya sepsis berdasarkan keterlibatan kegagalan organ yang terjadi. Konsensus sepsis diperuntukkan untuk identifikasi dan diagnosis pasien dengan sepsis sedini mungkin, sehingga dapat melakukan terapi dengan cepat dan efisien. Pentingnya deteksi dini sepsis, tidak hanya dengan parameter klinis dimana pasien sering datang dengan kondisi yang berat, namun juga secara biokimia sebagai alat diagnosis dan *monitoring* terapi (Beneyto *et al.*, 2016; Singer *et al.*, 2016).

Infeksi saluran nafas terutama pneumonia merupakan penyebab utama sepsis. Sumber infeksi lain dapat berasal dari genitourinarius, abdomen, kulit, jaringan lunak, infeksi akibat penggunaan alat medis, susunan saraf pusat dan endokarditis (Singer *et al.*, 2016). Sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian pada pasien pneumonia dengan sepsis di Malang, oleh karena itu,



peneliti tertarik untuk menelaah deteksi dini dan melihat nilai prognostik pada pasien pneumonia dengan sepsis dengan penggunaan biomarker.

Penggunaan biomarker telah banyak digunakan dalam berbagai kondisi medis dan dapat berkembang menjadi hal yang penting pada manajemen pasien di kemudian hari. Biomarker pada kondisi sepsis memiliki tiga prinsip aplikasi, pertama, dapat digunakan untuk mengeksklusi adanya infeksi, dan dapat mengidentifikasi adanya infeksi. Kedua, biomarker sepsis juga merupakan penanda berat ringannya penyakit sehingga dapat digunakan untuk pemilihan triase pasien, khususnya saat mengambil keputusan untuk kemungkinan pasien memerlukan perawatan intensif. Ketiga, biomarker sepsis dalam pengukuran pengulangan dapat digunakan untuk evaluasi klinis pasien, jika nilainya tidak membaik, kemungkinan pasien membutuhkan terapi tambahan, dan apabila ada penurunan nilai yang signifikan pada penanda sepsis ini dapat digunakan untuk kemungkinan diskontinuasi terapi antibiotik (Vincent, 2014).

Pemeriksaan *Procalcitonin* (PCT) yang merupakan penanda inflamasi dan infeksi berperan penting terutama pada infeksi bakteri berat, sepsis, syok septik, dan sindrom disfungsi multiorgan (MODS) dimana didapatkan kadar PCT lebih dari 2 ng/mL. Sementara kadar PCT 0,25-0,5 ng/mL merupakan panduan pemberian antibiotika intensif dan pemberian antibiotika tersebut dapat dihentikan bila kadar PCT menurun tajam. Hal ini bermanfaat untuk mempersingkat waktu penggunaan antibiotika sehingga dapat menurunkan efek samping dan resistensi, serta mengurangi biaya dan lama perawatan (PDPI, 2014).

IL-6 (Interleukin-6) merupakan sitokin pleiotropik dengan aktivitas biologik yang luas terhadap regulasi imun, hematopoiesis, inflamasi dan onkogenesis. Pemilihan IL-6 diantara sitokin inflamasi lain berdasarkan perkembangannya yang



cepat deteksi dari plasma ketika muncul rangsangan inflamasi, secara teknis dan ketersediaan kit pemeriksaan lebih mudah, serta dapat terdeteksi dengan mudah dibanding dengan sitokin lain. (Beneyto *et al.*, 2016). IL-6 menjadi hal penting karena dapat terdeteksi pada awal respon *host* terhadap infeksi dan IL-6 dapat merangsang migrasi dari sel T yang teraktivasi secara *in vitro* (Feng *et al.*, 2016). Studi Bayarri *et al.*, 2012 mengemukakan bahwa IL-6 merupakan *biomarker* sepsis prediktor mortalitas terutama setelah 3 hari perawatan dibandingkan dengan skor APACHE II (*Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation*) (Bayarri *et al.*, 2012). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk menelaah kadar PCT dan IL-6 pada pasien pneumonia dengan sepsis berdasarkan kriteria SOFA score.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah SOFA score, kadar *Procalcitonin* dan IL-6 dapat dijadikan *biomarker* prognostik mortalitas akibat pneumonia dengan sepsis dalam 30 hari?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan adanya peranan SOFA score, kadar *Procalcitonin* dan IL-6 sebagai *biomarker* prognostik mortalitas pada pasien pneumonia dengan sepsis.



1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur SOFA score, kadar *Procalcitonin* dan IL-6 pada pasien pneumonia dengan sepsis pada hari ke-nol dan hari kelima setelah pemberian antibiotik yang sesuai standar.
2. Menganalisa SOFA score, kadar *Procalcitonin* dan IL-6 pada hari ke-nol sebagai prediktor mortalitas pasien pneumonia dengan sepsis sampai hari ketigapuluh.
3. Menganalisa SOFA score, kadar *Procalcitonin* dan IL-6 pada hari kelima sebagai prediktor mortalitas pasien pneumonia dengan sepsis sampai hari ketigapuluh.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Teoritik

Memberikan pengetahuan tentang kadar *Procalcitonin* dan IL-6 sebagai faktor prognostik mortalitas pasien pneumonia dengan sepsis di Malang, Indonesia.

1.4.2 Praktis

1. Memberikan pengetahuan tentang pentingnya deteksi dini kondisi sepsis dan *monitoring* pada pasien pneumonia dengan sepsis melalui klinis dan pemeriksaan *biomarker* khususnya *Procalcitonin* dan IL-6 dalam upaya penatalaksanaan pasien yang lebih baik.
2. Memberikan pengetahuan tentang penggunaan *Procalcitonin* dan IL-6 sebagai *biomarker* prognostik mortalitas pasien pneumonia dengan sepsis.



BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 Pneumonia

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Pneumonia

Pneumonia adalah peradangan parenkim paru di mana asinus terisi dengan cairan radang, dengan atau tanpa disertai infiltrasi dari sel radang ke dalam interstitium. Secara klinis, pneumonia didefinisikan sebagai suatu peradangan akut parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme antara lain bakteri, virus, jamur, parasit (Soedarsono, 2013; PDPI, 2014).

Pneumonia dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa kriteria (Soedarsono, 2013):

I. Klasifikasi pneumonia berdasarkan klinis dan epidemiologis:

1. *Community Acquired Pneumonia* (CAP)
2. *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP) adalah pneumonia yang didapat di rumah sakit atau pneumonia yang tidak berada dalam masa inkubasi saat masuk rumah sakit dan terjadi ≥ 48 jam sesudah masuk RS.
Ventilator Associated Pneumonia (VAP) didefinisikan sebagai pneumonia yang terjadi >48 jam setelah pemasangan intubasi endotrakeal
3. *Pneumonia Aspirasi*
4. *Pneumonia pada penderita immunocompromised*



II. Berdasarkan kuman penyebab:

1. Pneumonia bakterial/tipikal, misalnya *Klebsiella*, *Staphylococcus*, dsb.
2. Pneumonia atipikal, disebabkan *Mycoplasma*, *Legionella*, dan *Chlamydia*
3. Pneumonia virus
4. Pneumonia jamur

III. Berdasarkan predileksi infeksi:

1. Pneumonia Lobaris, sering pada pneumonia bacterial, terjadi pada satu lobus atau segmen.
2. Bronkopneumonia, ditandai dengan infiltrat pada lapang paru, disebabkan virus atau jamur tersering pada bayi dan orang tua.
3. Pneumonia intersisial

2.1.2 Epidemiologi

Pneumonia adalah penyakit umum yang menyerang sekitar 450 juta orang per tahun dan terjadi di seluruh belahan dunia. Pneumonia adalah penyebab utama kematian di antara semua kelompok usia sehingga menghasilkan 4 juta kematian (7% dari total tahunan dunia). Infeksi saluran napas bawah termasuk pneumonia, menduduki urutan ketiga dari 30 penyebab kematian di dunia (PDPI, 2014).

Di Indonesia, pneumonia termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap di Rumah Sakit dengan proporsi kasus 53,95% laki-laki dan 46,05% perempuan, dengan CFR (*Crude Fatality Rate*) 7,6%, paling tinggi dibandingkan penyakit lainnya. WHO (*World Health Organization*) memperkirakan kematian akibat pneumonia sebesar 1,6 juta jiwa per tahun, terutama pada anak-anak dan geriatri.



Pada tahun 2012, di rumah sakit Saiful Anwar tercatat sebanyak 514 dari 2119 pasien paru rawat inap menderita pneumonia (PDPI, 2014).

Mortalitas pada CAP yang dirawat sekitar 5-15% dan meningkat sampai 20-50% pada penderita yang membutuhkan perawatan di ICU. Rata-rata kematian dalam 30 hari pada pasien yang dirawat dengan CAP kira-kira 10-12%. Setelah pulang dari rumah sakit, sekitar 18% pasien dirujuk kembali dalam 30 hari. Banyak pasien, terutama usia lanjut, membutuhkan beberapa bulan untuk kembali ke status kesehatan awal dan beberapa tidak pernah kembali normal. Pada mereka yang bertahan selama 30 hari, kematian meningkat pada 1 tahun pertama, pada kasus pneumonia pneumokokal masih tetap meningkat 3-5 tahun, menunjukkan bahwa perkembangan perawatan pneumonia komunitas masih terbatas. (Musher & Thorner, 2014)

2.1.3 Gejala Klinis Pneumonia

Diagnosis pasti pneumonia ditegakkan bila pada foto toraks didapatkan infiltrat/ *air bronchogram* ditambah dengan beberapa gejala yaitu, batuk, perubahan karakteristik sputum/ purulen, suhu tubuh $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (aksila)/ riwayat demam, nyeri dada, sesak, pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda konsolidasi dengan suara napas bronkial dan ronki serta laboratorium leukosit ≥ 10.000 atau $< 4.500/\text{mm}^3$ (PDPI, 2014).

Identifikasi pasien yang membutuhkan perawatan intensif sejak dini penting untuk mengoptimalkan penggunaan fasilitas yang tersedia, menghindari keterlambatan pemindahan pasien ke ruang intensif yang dapat mengakibatkan kematian, serta menentukan pemeriksaan diagnostik dan antibiotika empiris yang sesuai sejak awal. Kriteria pneumonia berat yang memerlukan perawatan intensif



berdasarkan IDSA/ ATS 2007, bila memenuhi 1 kriteria mayor atau 3 kriteria minor

berikut (Mandell *et al.*, 2007):

1. Kriteria minor:

- Frekuensi napas ≥ 30 kali/menit
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ mmHg
- Foto toraks menunjukkan infiltrat multilobus
- Kesadaran menurun/ disorientasi
- Uremia ($\text{BUN} \geq 20$ mg/dl)
- Leukopenia (leukosit $< 4.000/\text{mm}^3$)
- Trombositopenia (trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$)
- Hipotermia (suhu $< 36^\circ\text{C}$)
- Hipotensi yang memerlukan resusitasi cairan agresif

2. Kriteria mayor:

- Membutuhkan ventilasi mekanis
- Syok septik yang membutuhkan vasopresor

2.1.4 Etiologi Pneumonia

Penyebab pneumonia sulit ditemukan dan memerlukan waktu beberapa hari untuk mendapatkan hasil, sedangkan pneumonia dapat menyebabkan kematian bila tidak segera diobati, sehingga pengobatan awal pneumonia diberikan antibiotik secara empiris. Pemberian antibiotik yang ideal adalah berdasarkan kuman penyebab sehingga diperlukan pemeriksaan spesimen untuk mendapatkan etiologi dengan cara pengambilan yang benar sehingga hasilnya representatif (PDPI, 2014)

Pewarnaan gram dapat memberikan bukti awal adanya patogen spesifik, meskipun tidak dapat mendeteksi secara akurat semua agen infeksius. Studi oleh Rea-Neto *et al* tahun 2008 menyebutkan sensitivitas ditemukannya bakteri dengan pemeriksaan gram pada spesimen BAL (*Broncho-alveolar Lavage*) pada pasien VAP, sebesar 44-90% dan spesifitas 49-100%. Penemuan kuman pada pewarnaan gram ini diikuti dengan 79-86% hasil kultur kuantitatif positif dan hasil lebih akurat pada kuman gram positif dibanding gram negatif. Kelemahan utama dari pemeriksaan uji diagnostik lebih lanjut pada pasien pneumonia adalah biaya, rendahnya kualitas sebagian sampel mikrobiologi sputum dan hasil kepositifan biakan yang rendah (Sankar & Webster, 2012).

Berdasarkan pola kuman yang diambil dari pemeriksaan sputum kultur di RS Saiful Anwar Malang mulai tahun 2010–2017, 5 jenis kuman terbanyak yang berhasil diisolasi dari sampel sputum dari rawat inap adalah *Staphylococcus coagulase negative* (SCN), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. gergoviae*, *Acinetobacter baumannii* dan *yeast like fungi*. Pada isolat *Staphylococcus coagulase negative* dan *yeast like fungi* tidak dilakukan uji sensitivitas (tabel 2.1, Gambar 2.1) (Aziz Zet *et al*, 2011; Hariadi *et al*, 2012; Annisa *et al*, 2013; Iriani *et al*, 2015).

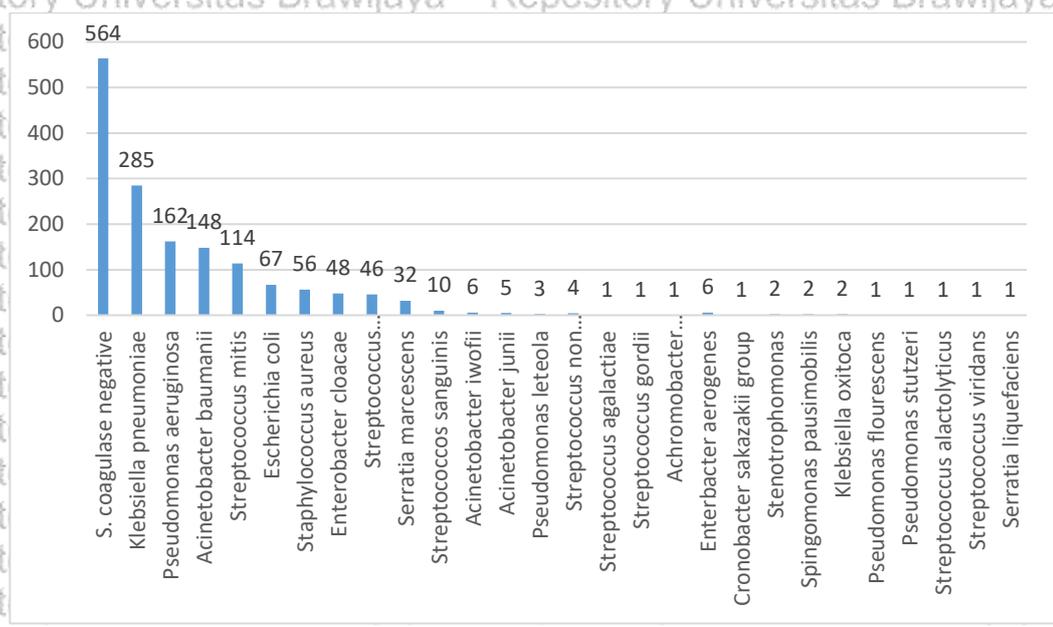
Tabel 2.1 Pola Kuman RSSA 2010-2012

No.	2010	2011	2012	2014
1	SCN (37%)	SCN (32,7%)	SCN (53,1%)	SCN (28%)
2	<i>E. gergoviae</i> (12,5%)	Yeast like fungi (14,6%)	<i>E. gergoviae</i> (13,5%)	<i>K. pneumoniae</i> (10%)
3	<i>K. pneumoniae</i> (9,9%)	<i>E. gergoviae</i> (11,1%)	<i>K. pneumoniae</i> (7,8%)	Yeast like fungi (8,3%)
4	<i>A. baumannii</i> (6,21%)	<i>K. pneumoniae</i> (10%)	Yeast like fungi (6,9%)	<i>A. baumannii</i> (7%)
5	Yeast like fungi (5,68%)	<i>A. baumannii</i> (5,4%)	<i>E. coli</i> (4,1%)	<i>E. gergoviae</i> (6,4%)

Sumber: Aziz Zet *et al*, 2011; Hariadi *et al*, 2012; Annisa *et al*, 2013; Iriani *et al*, 2015



Pola kuman pada tahun 2017, didapatkan data 1571 kuman dengan 5 kuman terbanyak yang berhasil diisolasi dari sampel sputum pasien rawat inap adalah *Staphylococcus coagulase negative* (35,9%), diikuti *Klebsiela pneumoniae* (18,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%), *Acinetobacter baumannii* (9,4%) dan *Streptococcus mitis* (7,25%). Jenis-jenis kuman yang ditemukan pada isolat sputum dapat dilihat pada gambar 2.1 (Santony *et al.*, 2018).



Gambar 2.1 Pola Kuman Rumah Sakit Saiful Anwar Tahun 2017

2.1.5 Patofisiologi dan Patogenesis Pneumonia

Ada beberapa tempat mekanisme pembersihan sebagai pertahanan paru terhadap bakteri, antara lain mekanisme pembersihan di saluran napas penghantar, *respiratory exchange airway*, saluran udara subglotik dan pada *respiratory gas exchange airway*. Mekanisme pembersihan di saluran napas penghantar terdiri dari reepitelisasi saluran napas, aliran lendir pada permukaan epitel, bakteri alamiah atau "*epithelial cell binding site analog*", faktor humoral lokal (IgG dan IgA), komponen mikroba setempat, sistem transpor mukosilier serta

reflek bersin dan batuk. Mekanisme pembersihan pada *respiratory exchange airway* meliputi cairan yang melapisi alveolar (termasuk surfaktan), sistem kekebalan humoral lokal (IgG), makrofag alveolar dan mediator inflamasi serta penarikan neutrofil (PDPI, 2003).

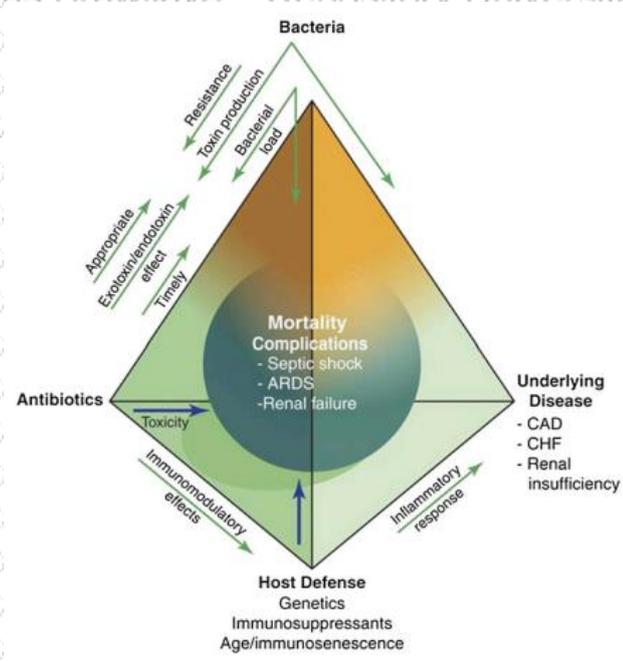
Mekanisme pembersihan di saluran udara subglotik berupa anatomik, mekanik, humoral dan seluler. Mekanisme penutupan dan refleksi batuk dari glotis merupakan pertahanan utama terhadap aspirat orofaring. Pasien dengan *naso gastric tube* (NGT) dan trakeostomi dapat memudahkan masuknya bakteri patogen secara langsung ke saluran napas bawah. Selain itu, infeksi bakteri dan virus juga dapat merusak gerakan silia saluran napas (PDPI, 2003).

Respon imun manusia terdiri dari respon imun *innate* yang terbentuk segera setelah adanya infeksi (0-4 jam) oleh enzim antimikroba, peptida antimikroba dan sistem komplemen. Dilanjutkan dengan *early induced innate respon* (sekitar 4-96 jam) yaitu pengenalan *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMP) bakteri oleh *Pattern Recognition Receptors* (PRR) kemudian teraktivasi untuk mengeliminasi patogen tersebut. Kemudian terjadi respon imun adaptif (>96 jam) yang ditandai oleh munculnya antigen spesifik yang menargetkan patogen spesifik serta munculnya sel memori yang memberikan perlindungan dalam jangka waktu panjang. Bakteri gram positif memiliki peptidoglikan dan asam lipoteikoat dari dinding sel yang dapat berikatan kepada reseptor permukaan sel dan bersifat pro-inflamatorik. Demikian juga pada bakteri gram negatif, terdapat lipoprotein dan dapat melepaskan endotoksin berupa lipopolisakarida (Srikandan dan Altmann, 2008).



Adanya kondisi imunokompromais seperti diabetes melitus, keganasan, auto imun, infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dapat mengganggu respon sistem imun tubuh terhadap patogen. Kemampuan fagositosis menjadi inadkuat, terjadi kerusakan sistem kemokin, dan inadkuat respon fase akut sehingga dapat memperberat kondisi pneumonia (Srikandan dan Altmann, 2008).

Komplikasi perjalanan penyakit pneumonia dapat dilihat dari Gambar 2.3, dimana dapat terjadi mortalitas akibat syok sepsis dan gagal organ seperti ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) dan gagal ginjal. Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya komplikasi antara lain, jenis mikroorganisme penyebab (bakteri), penyakit yang mendasari, status imun pasien dan pemberian terapi yang adekuat (antibiotik) (Waterer *et al.*, 2011).



Gambar 2.2 Patogenesis Pneumonia dan Komplikasinya.
(Waterer *et al.*, 2011)



2.1.6 Terapi Pneumonia

Terapi pneumonia tergantung dari etiologinya, mikroorganismenya yang paling sering menyebabkan pneumonia adalah bakteri. Penentuan antibiotik empiris yang akan diberikan perlu mempertimbangkan jenis kuman yang kemungkinan besar menjadi penyebab berdasarkan pola kuman setempat, risiko resistensi antibiotika serta adanya faktor komorbid (Mandell *et al.*, 2007).

Pengobatan harus diberikan selama 5 hari untuk pneumonia derajat keparahan rendah dengan stabilitas klinis setelah 3 hari pengobatan, dan 7 hari pada pneumonia berat, dalam hal ini harus disesuaikan tergantung pada perbaikan dalam gejala dan stabilitas. Namun demikian, praktisi telah secara bertahap meningkatkan durasi pengobatan untuk pneumonia komunitas selama 10-14 hari.

Sebuah pendekatan untuk menyeimbangkan pelayanan antibiotik yang seharusnya dibatasi 5-7 hari, terutama pada pasien rawat jalan, atau di rawat inap yang memiliki respons yang cepat terhadap terapi (Musher & Thorner, 2014)

Faktor komorbid dapat mempengaruhi kecenderungan terhadap jenis kuman tertentu dan menjadi faktor penyebab kegagalan pengobatan, seperti yang terlihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2 Faktor Komorbid pada Pneumonia dengan Jenis Kuman Tertentu

Pneumokokus resisten Penisilin	Kuman enterik gram negatif	Pseudomonas aeruginosa
- Usia > 65 tahun	- Penghuni rumah jompo	- Bronkiektasis
- Penggunaan obat golongan β laktam selama 3 bulan terakhir	- Memiliki penyakit dasar kelainan jantung dan paru	- Pengobatan kortikosteroid > 10 mg/hari
- Pecandu alkohol	- Kelainan penyakit yang multipel	- Penggunaan antibiotik spektrum luas lebih dari 7 hari pada bulan terakhir
- Penyakit gangguan kekebalan	- Riwayat pengobatan dengan antibiotik	- Gizi kurang
- Penyakit penyerta yang multipel	- Keganasan	
	- Merokok	

Sumber: Mandell *et al.*, 2007; PDPI, 2014



Rekomendasi antibiotik empiris dibedakan berdasarkan kelompok perawatan pasien serta ada tidaknya faktor komorbid tertentu. Panduan antibiotik empiris kasus pneumonia komunitas yang digunakan di Indonesia berdasarkan PDPI tahun 2014(Tabel 2.3).

Tabel 2.3 Pilihan Antibiotik Empiris untuk Pneumonia

Rawat Jalan	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasien yang sebelumnya sehat atau tanpa riwayat pemakaian antibiotik 3 bulan sebelumnya: <ul style="list-style-type: none"> - Golongan β laktam atau β laktam ditambah anti β laktamase ATAU - Makrolid baru (klaritromisin, azithromisin) ▪ Pasien dengan komorbid atau mempunyai riwayat pemakaian antibiotik 3 bulan sebelumnya: <ul style="list-style-type: none"> - Fluorokuinolon respirasi (levofloksasin 750 mg, moksifloksasin) ATAU - Golongan β laktam atau β laktam ditambah anti β laktamase ATAU β laktam ditambah makrolid
Rawat Inap Non ICU	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluorokuinolon respirasi (levofloksasin 750 mg, moksifloksasin) ATAU ▪ β laktam ditambah makrolid
Ruang Rawat Intensif	<p>Tidak ada faktor risiko infeksi pseudomonas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ β laktam (sefotaksim, seftriakson atau ampicilin sulbaktam) ditambah makrolid baru atau fluorokuinolon respirasi intravena (IV)
Pertimbangan Khusus	<p>Bila ada faktor risiko infeksi pseudomonas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antipneumokokal, antipseudomonas β laktam (piperasilin-tazobaktam, sefepime, imipenem atau meropenem) ditambah levofloksasin 750 mg ATAU ▪ β laktam seperti tersebut diatas ditambah aminoglikosida dan azithromisin ATAU ▪ β laktam seperti tersebut diatas ditambah aminoglikosida dan antipneumokokal fluorokuinolon (untuk pasien yang alergi penisilin, β laktam diganti aztreonam) <p>Bila dicurigai infeksi MRSA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tambahkan vankomisin atau linezolid

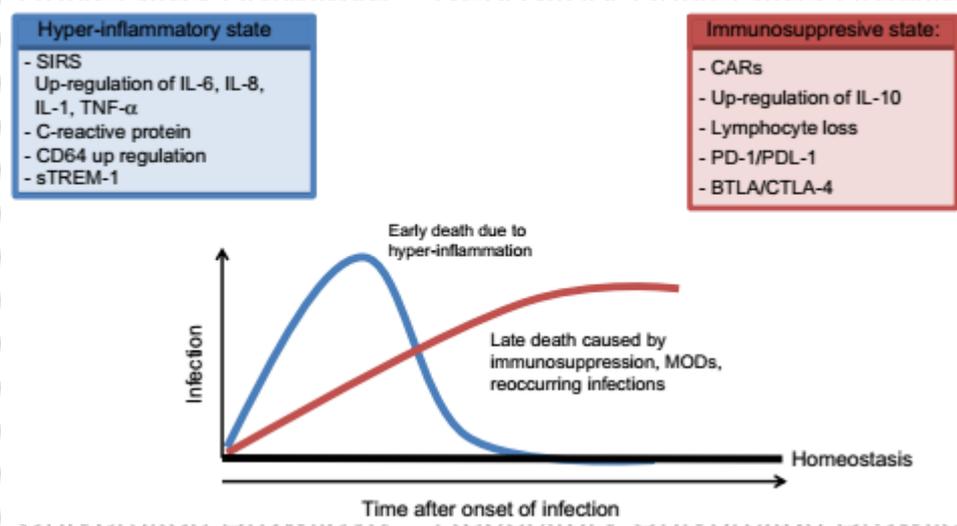
Sumber: PDPI, 2014



2.2 Sepsis

Sepsis merujuk pada kondisi adanya infeksi serius yang berhubungan dengan sistemik dan aktivasi sistem imun yang tidak terkontrol. Pasien yang meninggal akibat adanya kegagalan organ akibat eksaserbasi respon imun yang merusak, serta penatalaksanaan dengan biaya yang tinggi. Syok sepsis adalah suatu kondisi sepsis dengan abnormalitas sirkulasi dan metabolisme selular sehingga dapat meningkatkan angka mortalitas. Perkembangan konsep sepsis diawali pada tahun 1992 yaitu respon imun *host* terhadap kerusakan jaringan akibat adanya sumber infeksi. Pada tahun 2001, terdapat modifikasi definisi SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) dengan gejala dan tanda sepsis secara klinis (Biron *et al.*, 2015).

Terdapat 2 fase respon imun *host* pada sepsis, yaitu respon hiperinflamasi awal yang diikuti dengan proses CARS (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*), yaitu deaktivasi sistemik dari sistem imun dengan mengembalikan keadaan homeostasis dari inflamasi yang terjadi (Gambar 2.2). Dengan adanya berbagai proses selular yang terjadi pada kondisi sepsis, untuk menemukan penanda diagnostik spesifik juga merupakan sebuah tantangan tersendiri, sehingga menyebabkan keterlambatan perkembangan terapi dan intervensi baru (Biron *et al.*, 2015).



Gambar 2.3 Tahapan Sepsis dengan Aktivasi Respon Imun Host Pro-inflamasi dan Anti-Inflamasi. (Biron et al., 2015)

Pada fase inisial sepsis terjadi aktivasi yang berlebihan dari sistem imun dalam usaha mengeliminasi patogen. Fase hiperinflamasi dimediasi oleh "badai sitokin" dari sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6, dan jika tidak terkontrol, maka akan terjadi kerusakan jaringan yang berlebihan dengan manifestasi syok septik dan atau disfungsi multi organ. Berhentinya proses inflamasi dan kembalinya sistem imun menjadi homeostasis muncul setelah kontrol infeksi dan dimediasi oleh sitokin anti-inflamasi seperti IL-10. Adanya proses hipoinflamasi yang berkepanjangan dan intensif dapat menyebabkan kelelahan dari sel efektor imun yang berakhir dengan immunosupresi yang sering ditemukan pada akhir fase sepsis. Pada fase immunosupresi, pasien dapat mengalami infeksi sekunder akibat adanya kerusakan sitotoksik dan peningkatan apoptosis dari sel efektor imun pada pasien sepsis (Tsirigotis et al., 2016).



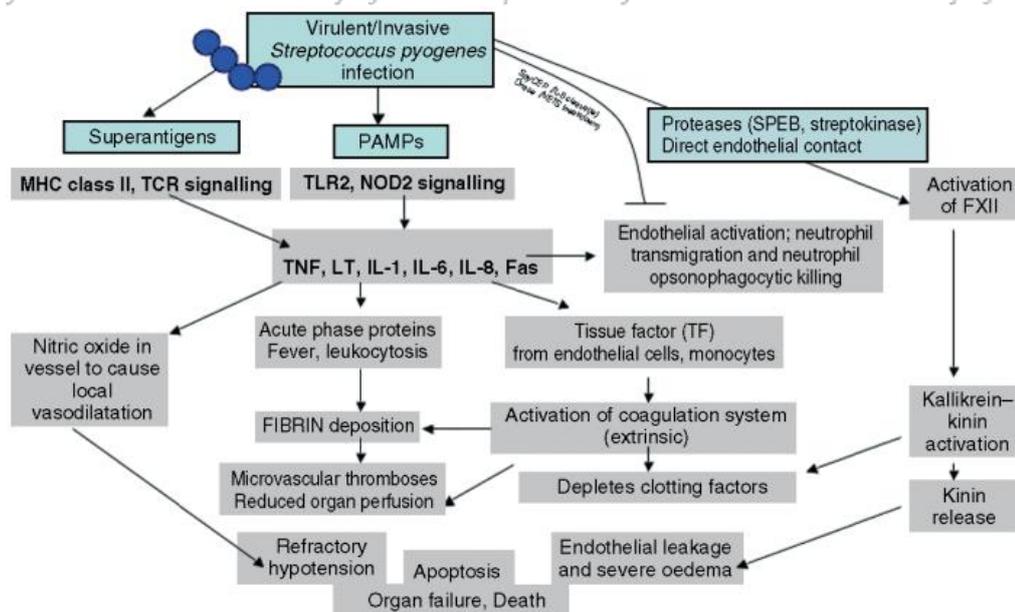
2.3 Pneumonia dengan Sepsis

Pada infeksi *Streptococcus pyogenes*, lipoprotein dikenali oleh *Toll Like Receptor/* TLR2, TLR1, TLR6 dengan reseptor intraselular dengan ligand akan mengaktifasi sinyal *Nucleotide-binding Oligomerization Domain* (NOD), yang akan mengaktifasi sistem imunitas tubuh melalui *NF-KB* ketika berikatan dengan molekul patogen yang difagositnya. Makrofag yang memfagosit patogen akan memunculkan protein permukaan dari mikroorganisme tersebut pada tempat pengikatan *Major Histocompatibility Complex* (MHC), MHC ini selanjutnya akan menampilkan protein untuk menarik sel T spesifik yang berperan dalam aktivasi sitokin serta antibodi yang sesuai. Aktivasi PRRs menghasilkan produksi berbagai molekul proinflamasi termasuk TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, dan IFN- γ dan sitokin anti-inflamasi yang menginduksi respon seluler maupun respon sebaliknya.

Respon ini menyebabkan aktivitas fagositosis yang ditingkatkan, cedera endotel vaskular dengan kebocoran kapiler, sintesis protein fase akut oleh hati, demam, kemotaksis leukosit ke lokasi infeksi/ peradangan, dan aktivasi sistem koagulasi. Pada sistem koagulasi, faktor jaringan (*tissue factor-TF*) dan faktor VII merupakan rute utama aktivasi dalam kondisi sepsis. Mekanisme ini melibatkan deposisi fibrin luas yang menyebabkan oklusi mikrovaskular yang akan memperburuk perfusi jaringan. Aktivasi dari TLR4 merangsang produksi interferon tipe 1, sehingga menghasilkan *inducible Nitric Oxide Syntase* (iNOS) pada sel imun dan jaringan pembuluh darah, dan terjadi produksi NO yang dapat menyebabkan vasodilatasi lokal dan hipotensi refrakter pada sepsis (Srikandan dan Altmann, 2008).

Streptococcus pyogenes juga menghasilkan serin dan sistein protease yang dapat mengaktifasi kaskade sistem koagulasi secara langsung dan pelepasan bradikinin. Proses aktivasi klikrein-kinin melepaskan kinin yang

menyebabkan vasodilatasi dan kebocoran plasma ke jaringan dari endovaskular sehingga terjadi hipovolemia pada syok sepsis. Sel mati terprogram atau apoptosis adalah salah satu cara di mana sistem kekebalan tubuh mempertahankan homeostasis dengan menghilangkan sel-sel yang sudah diaktifkan. Penyebab akhir kematian pada pasien dengan sepsis adalah kegagalan organ multipel. Terdapat hubungan erat antara derajat keberatan disfungsi organ terhadap perawatan intensif dan antara jumlah organ yang gagal dengan risiko kematian. (Gambar 2.4) (Srikandan dan Altmann, 2008).



Gambar 2.4 Patofisiologi Pneumonia dengan Sepsis

(Srikandan dan Altmann, 2008)

Kultur darah merupakan standar emas dari diagnosis sepsis, namun hanya sebagian kecil kasus yang dapat diidentifikasi penyebab patogennya. Hasil pemeriksaan kultur darah juga memerlukan waktu paling cepat 48-72 jam, dan sampai saat ini belum ada satu jenis alat diagnostik tes untuk mengidentifikasi sepsis (Basu *et al.*, 2012). Faktor-faktor yang mempengaruhi pertumbuhan kultur mikrobiologis antara lain, bakteremia intermiten, deteksi sebagian kecil *colony-*

forming unit, komponen bakterisida darah, volume dari spesimen kultur darah (optimal 20 cc), penggunaan antibiotik, waktu pengambilan kultur darah, lama waktu inkubasi, dan penggunaan media kultur serta sistem yang digunakan. Selain itu, deteksi kuman anaerob juga sulit dilakukan karena keterbatasan. Dalam sebuah studi oleh Shafazand *et al* tahun 2002 pada pasien dengan sepsis berat, hanya ditemukan 71% dengan kultur mikrobiologis positif dan 53% bakteremia positif (Sankar & Webster, 2012).

Diagnosis dini sepsis sangat penting karena setiap 1 jam keterlambatan pemberian antibiotik yang tepat dapat meningkatkan mortalitas sebesar 5-10%.

Diagnosis sepsis juga tidak bisa secara sederhana, terutama pada pasien kritis dimana gejala klinis tidak selalu muncul dan sulit diinterpretasi. Kultur mikrobiologis seringkali memberikan hasil negatif karena terapi antibiotik sebelumnya atau sedang diberikan (Sankar & Webster, 2012).

Berdasarkan data hasil penelitian pola kuman RS Saiful Anwar tahun 2017, didapatkan sebanyak 165 sampel darah dari instalasi rawat inap RS Saiful Anwar Malang dengan diagnosis pneumonia dengan sepsis. Sampel ini diambil dari pasien pneumonia dengan sepsis yang berusia >14 tahun tanpa kriteria eksklusi. Berdasarkan jumlah sampel, didapatkan pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan prosentase 57,6% berbanding 42,4%. Dari hasil 165 sampel kultur darah, sebagian besar (64%) tidak didapatkan pertumbuhan kuman. Dari 58 sampel, isolat yang paling banyak ditemukan adalah kokus gram positif, diikuti batang gram negatif dan jamur. Adapun 5 kuman terbanyak antara lain, *Staphylococcus haemolyticus* (19%), *Staphylococcus hominis* (15,5%), *Staphylococcus epidermidis* (15,5%), *Klebsiella pneumoniae* (8,6%) dan *Staphylococcus aureus* (8,6%) (Santony *et al.*, 2018).





2.4 SOFA Score

Kriteria SOFA score digunakan untuk mengenali pasien dalam kondisi sepsis secara klinis (Tabel 2.4). Selain itu, ada kriteria qSOFA (*quick SOFA*) yang terdiri dari status kesadaran, tekanan darah sistolik <100 mmHg dan frekuensi napas >22 kali/menit (Gambar 2.5), digunakan untuk mempermudah secara *bedside* identifikasi pasien dengan kecurigaan infeksi berat, dimana nilai qSOFA positif bila lebih dari 2. Kriteria qSOFA dan SOFA score digunakan secara klinis untuk mengetahui adanya disfungsi organ, untuk memulai dan mengekskalasi terapi secara tepat dan mempertimbangkan rujukan pasien untuk perawatan intensif atau meningkatkan frekuensi *monitoring*. (Singer *et al.*, 2016).

Tabel 2.4 Kriteria SOFA Score.

Sistem	Nilai	0	1	2	3	4
Respirasi						
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥400	<400	<300	<200 dengan alat bantu napas	<100 dengan alat bantu napas	
Koagulasi						
Trombosit, x 10 ³ /mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20	
Liver						
Bilirubin, mg/dl	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0	
Kardio- vaskuler	MAP ≥70	MAP <70	Dopamin <5 atau dobutamin	Dopamin >5,1-15 atau epinefrin ≤0,1 atau norepinefrin ≤0,1	Dopamin >15 atau epinefrin ≤0,1 atau norepinefrin > 0,1	
Sistem Saraf Pusat						
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6	
Renal						
Kreatinin (mg/dl) produksi urin (ml/hari)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0	
				<500	<200	

(Singer *et al.*, 2016).

2.5 Biomarker Sepsis

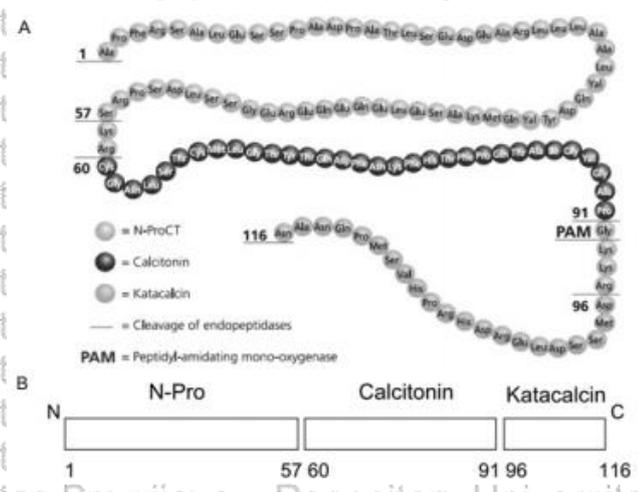
Biomarker merupakan penanda yang dapat secara obyektif diukur dan dievaluasi (indikator) proses biologis normal atau respon farmakologis terhadap intervensi terapi. *Biomarker* harus dapat diukur secara akurat dan *reproducible*, dan dapat digunakan sebagai alat diagnostik penyakit atau kondisi abnormal, *staging* penyakit, prognosis dan respon intervensi. *The International Sepsis Forum Collegium on Biomarker of Sepsis* pada tahun 2005 mencoba mengembangkan identifikasi dan validasi *biomarker* sepsis. *Biomarker* sepsis harus dapat mengidentifikasi proses awal dari SIRS atau CARS sebelum *onset* gagal organ multipel dan dapat menurunkan angka mortalitas (Biron *et al.*, 2015). Pada keadaan sepsis berat, angka mortalitas berubah dari 21% ke 81% saat terjadi septik syok. Insidensi juga dapat meningkat beberapa tahun belakangan ini, sehingga diperlukan intervensi medis untuk mengurangi angka kematian ini (Bayarri *et al.*, 2012).

Tujuan penggunaan *biomarker* adalah untuk mendiagnosis dini sepsis sehingga dapat diberikan awal terapi yang tepat pada pasien sepsis yang dirawat di ruang intensif. Selain itu harus dapat digunakan untuk *monitoring* penggunaan antibiotik dan prognostik. *Biomarker* sepsis yang ideal harus dapat diukur dengan mudah, didapatkan dengan mudah, tidak mahal serta sensitivitas dan spesifitas tinggi dalam diagnosis sepsis, dapat memperkirakan derajat berat ringannya sepsis meskipun gejala klinis tidak khas dan *monitoring* penyakit dan respon terhadap terapi (Sankar & Webster, 2012).



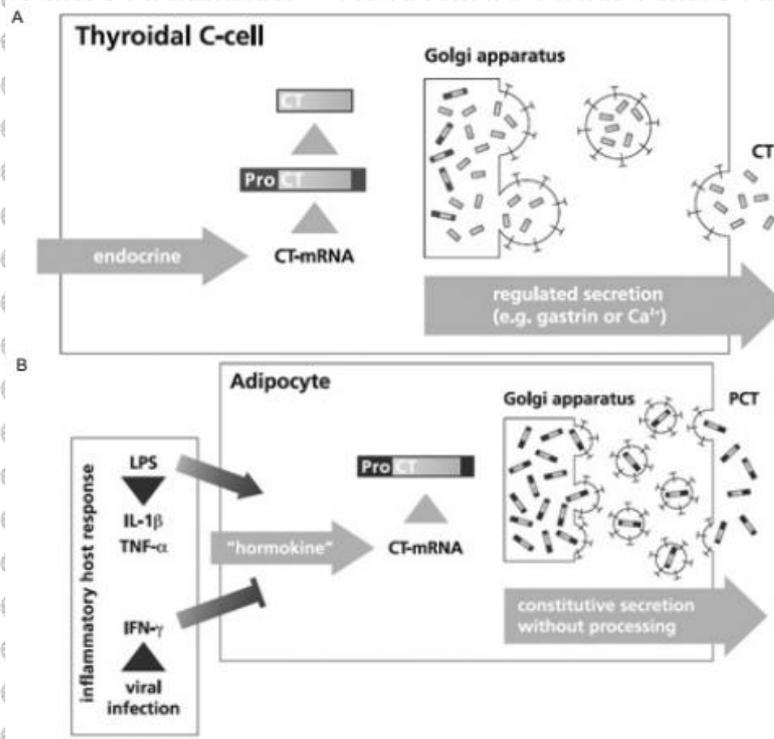
2.5.1 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) adalah sebuah prekursor dari hormon *calcitonin* yang diproduksi oleh sel neuroendokrin di paru dan usus halus. PCT pertama kali dikenali dari sel karsinoma medula tiroid. PCT terdiri atas 116 asam amino dengan berat molekul 13 kDa protein, yang disandi oleh gen *CALC-1* pada lengan pendek kromosom 11 (Gambar 2.6). PCT yang dihasilkan dari sel kelenjar tiroid merupakan prohormon *calcitonin*. Secara normal, semua PCT akan dipecah dalam tiroid menjadi *calcitonin* (Gambar 2.7) (Koncoro dan Suta, 2015).



Gambar 2.6 Struktur Procalcitonin. A. Berdasarkan urutan asam amino. B. Secara skematis (Koncoro dan Suta, 2015)





Gambar 2.7 Biosintesis Procalcitonin. A. Keadaan sehat. B. Keadaan infeksi. (Koncoro dan Suta, 2015)

Pada orang sehat, kadar PCT tidak terdeteksi, peningkatan kadar PCT dilaporkan pertama kali oleh Assicot *et al.*, pada anak-anak dengan infeksi bakterial. Tingginya kadar PCT dalam darah, terdeteksi pada 2-3 jam setelah injeksi endotoksin pada orang sehat. Waktu paruh PCT adalah 25-35 jam, dan secara signifikan tidak berubah pada gagal ginjal, oleh karena itu kepekatan serum dapat digunakan untuk tujuan diagnostik pada penderita yang fungsi ginjalnya rusak. Jaringan asal PCT belum jelas, meskipun ada data yang menyatakan bahwa makrofag aktif dan hepatosit kemungkinan merupakan tempat asalnya (Anand *et al.*, 2013).

PCT diinduksi oleh endotoksin yang dihasilkan bakteri selama infeksi sistemik. Infeksi yang disebabkan protozoa, infeksi non-bakteri (virus) dan penyakit autoimun tidak menginduksi kadar PCT. Kadar PCT muncul cepat dalam 2 jam setelah rangsangan, puncaknya setelah 12-48 jam dan secara perlahan menurun dalam 48-72 jam. Pada keadaan inflamasi akibat bakteri kadar PCT selalu >2 ng/ml. Pada kasus akibat infeksi virus, kadar PCT >0,05 ng/ml, tetapi biasanya <1 ng/ml (Koncoro dan Suta, 2015).

PCT menghambat prostaglandin dan sintesis tromboksan pada limfosit invitro dan mengurangi hubungan stimulasi lipolisakarida terhadap produksi TNF (*Tumor Necrosis Factor*) pada kultur *whole blood*. Kemungkinan PCT berperan dalam fisiologi sepsis yang didukung oleh untaian (*sequencing homolog*) antara PCT dan sitokin seperti TNF, IL-6 dan GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*). Nilai sensitivitas dan spesifitas 75% dan 79% (Koncoro dan Suta, 2015).

Pemeriksaan PCT yang merupakan penanda inflamasi dan infeksi berperan penting terutama pada infeksi bakteri berat, sepsis, syok septik, dan MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*) di mana didapatkan kadar PCT lebih dari 2 ng/mL. Sementara kadar PCT 0,25-0,5 ng/L merupakan panduan pemberian antibiotika intensif dan pemberian antibiotika tersebut dapat dihentikan bila kadar PCT menurun tajam. Hal ini bermanfaat untuk mempersingkat waktu penggunaan antibiotika sehingga dapat menurunkan efek samping dan resistensi, serta mengurangi biaya dan lama perawatan (Gambar 2.8) (PDPI, 2014).





2.5.2 Interleukin-6

IL-6 merupakan sitokin pleiotropik dengan aktivitas biologik yang luas terhadap regulasi imun, hematopoiesis, inflamasi dan onkogenesis. Aktivitas IL-6 berhubungan dengan sitokin lain seperti LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*), CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) dan *oncostatin M*. Adanya sistem reseptor spesifik, yaitu IL-6 (IL-6R) dan gp130 merupakan transduser sinyal umum pada IL-6. Sinyal transduksi melalui gp130 dimediasi 2 jalur, yaitu JAK-STAT (*Janus Activated Kinase-Signal Transducer and Activator Transcription*) dan Ras-MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*). Sinyal IL-6 diregulasi oleh umpan balik negatif oleh SOCS (*Suppressor of Cytokine Signaling*) dan PIAS (*Protein Inhibitor of Activated STATs*). IL-6 juga berperan dalam diferensiasi dari sel Th17 (Kishimoto T, 2010).

IL-6 sebelumnya dikenal dengan berbagai nama berdasarkan aktivitas biologisnya, seperti BSF-2 (*B-cell Stimulatory Factor 2*) karena kemampuannya untuk menginduksi diferensiasi sel B yang teraktivasi menjadi antibodi; HSF (*Hepatocyte-Stimulating Factor*) karena efeknya terhadap sintesis protein fase akut di hepatosit; HGF (*Hybridoma Growth Factor*) dengan efek dalam pertumbuhan fusi sel antara sel plasma dan sel mieloma; IFN- β 2 (*Interferon*) sebagai antivirus. Pada tahun 1986, BSF-2 cDNA berhasil di cloning, dan kemudian baru disepakati dengan IL-6. IL-6 terdiri dari 212 asam amino dan letak gen pada kromosom 7p21 (Tanaka *et al.*, 2014).

IL-6 memegang peranan penting selama transisi imunitas *innate* dan didapat. Inflamasi akut diawali dengan infiltrasi oleh neutrofil, yang kemudian digantikan oleh monosit dan sel T setelah 24-48 jam untuk mencegah kerusakan jaringan akibat akumulasi dari protease (yang disekresikan neutrofil) dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) pada tempat inflamasi. Sel endotel dan elemen



vaskular lain yang teraktivasi akibat mikroba, bersama dengan IL-1 β , TNF α , IL-6 memproduksi berbagai kemokin. IL-6 juga menginduksi apoptosis neutrofil sehingga meresolusi infiltrasi neutrofil akut (Scheller *et al.*, 2011).

IL-6 juga merupakan sitokin multifungsi dengan proinflamasi dan fungsi imunoregulator. IL-6 juga memegang peranan sebagai kunci pengaktifan respon fase akut dan bekerja pada pusat pengaturan suhu di hipotalamus. IL-6 merangsang hati untuk mensintesis dan melepas sejumlah protein plasma yaitu protein fase akut. Sebaliknya IL-6 juga memiliki peranan sebagai pelindung dalam respon inflamasi. Pada kasus syok septik, IL-6 mensupresi akumulasi neutrofil akibat paparan endotoksin. IL-6 tidak hanya berperan sebagai sitokin proinflamasi tetapi juga sebagai anti-inflamasi sehingga memiliki peranan penting dalam suau perjalanan penyakit (Jones *et al.*, 2001).

Peningkatan kadar IL-6 pada awal penyakit dapat memprediksi perkembangan sepsis dan derajat beratnya penyakit. Studi Nafaa *et al.*, 2013 menunjukkan bahwa kadar IL-6 yang tinggi pada saat pasien keluar rumah sakit berhubungan dengan peningkatan mortalitas selama 6 bulan kedepan. Jika dibandingkan dengan kadar IL-6 pada awal pasien masuk rumah sakit, kadar IL-6 saat pasien keluar rumah sakit merupakan prediktor yang lebih baik terhadap segala penyebab kematian pada pasien sepsis. Di sisi lain, peningkatan IL-6 juga dapat secara relatif nonspesifik dan dipengaruhi oleh berbagai variasi kondisi. Sensitivitas dan spesifitas adalah 85% dan 62%. Nilai normal bila <9,7 pg/ml (Anand *et al.*, 2013; Nafaa *et al.*, 2013; Beneyto *et al.*, 2016).

IL-6 menjadi hal yang penting karena dapat terdeteksi pada awal respon *host* terhadap infeksi dan IL-6 dapat merangsang migrasi dari sel T yang teraktivasi secara *in vitro* (Feng *et al.*, 2016). Studi Bayarri *et al.*, 2012

mengemukakan bahwa IL-6 merupakan biomarker sepsis sebagai prediktor mortalitas terutama setelah 3 hari perawatan dibandingkan dengan skor APACHE II (Bayarri *et al.*, 2012).

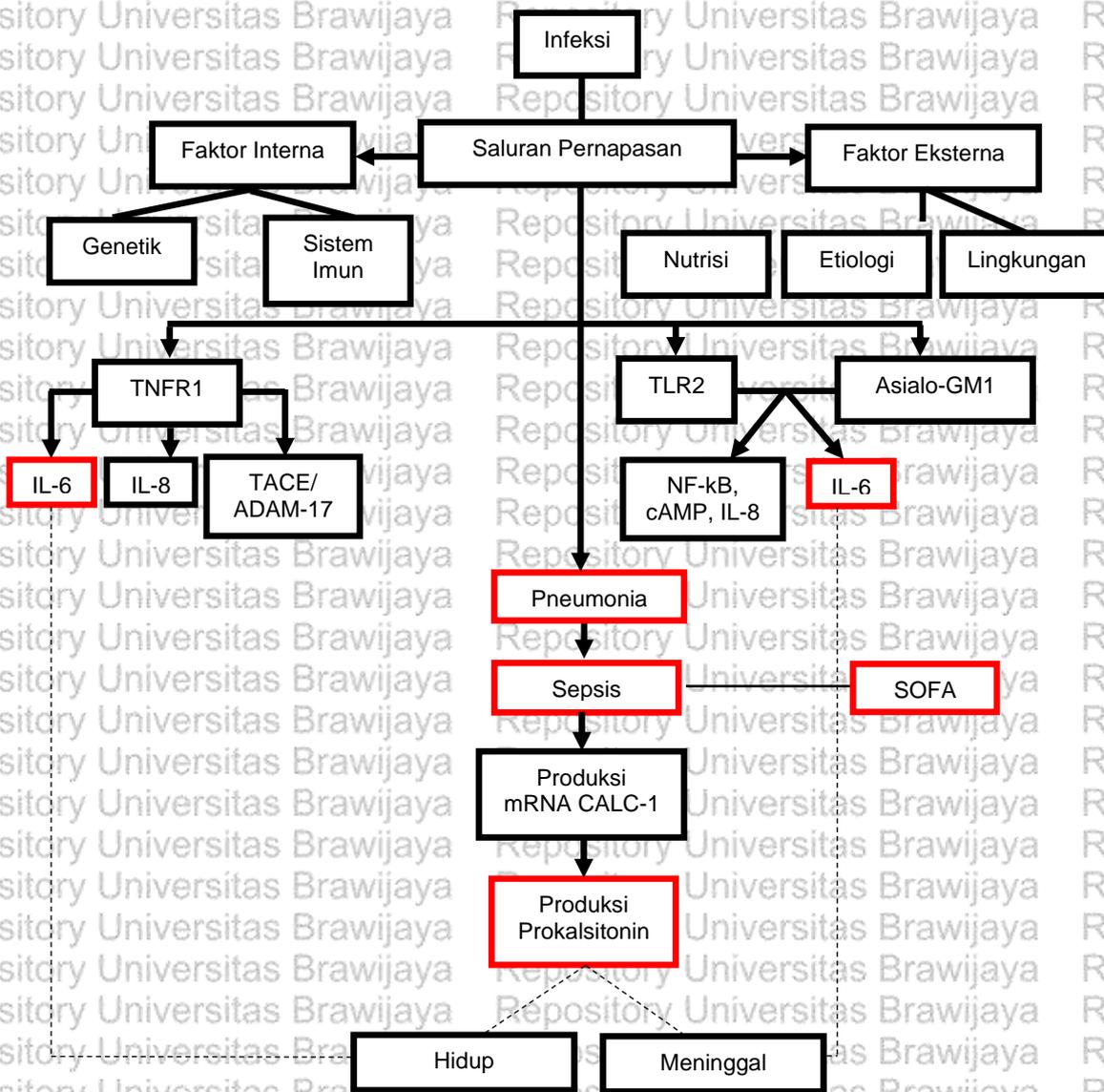
Pada penelitian Anand *et al.* tahun 2013, kadar PCT dan IL-6 diukur pada seluruh pasien pada hari pertama masuk perawatan rumah sakit. Pada pasien dengan kultur negatif, rerata kadar prokalsitonin meningkat tajam ($p < 0,001$) dengan peningkatan 8 kali lipat dibanding dengan pasien SIRS yang noninfeksius, dan kadar IL-6 hanya meningkat 1,7 kali lipat namun tetap bermakna secara statistik ($p = 0,01$). Kadar PCT dan IL-6 tertinggi ditemukan pada kelompok kultur positif (Anand *et al.*, 2013).

Konsentrasi serum IL-6 bila terjadi peradangan telah terbukti meningkat dalam waktu 1 jam, dan tingkat IL-6 yang meningkat akan kemudian menurun dengan cepat. Waktu paruh plasma IL-6 adalah kurang dari 6 jam. Nilai IL-6 yang persisten lebih tinggi dari 500 pg/mL ditemukan pada pasien dengan sepsis atau *multiple organ failure*. Pada suatu meta-analisis terbukti bahwa tes IL-6 memiliki kinerja diagnostik moderat dalam membedakan sepsis dari respon inflamasi *non-infectious* pada orang dewasa. Setelah pengobatan antibiotik, IL-6 menunjukkan hasil yang lebih baik dalam tindak lanjut evaluasi dibandingkan dengan PCT dan CRP. Karena masa tindak lanjutnya berakhir setelah 96 jam dan populasi pasien yang kecil, maka studi tambahan diperlukan untuk mengkonfirmasi kegunaan klinis hasilnya (Mat-Nor *et al.*, 2015).

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori

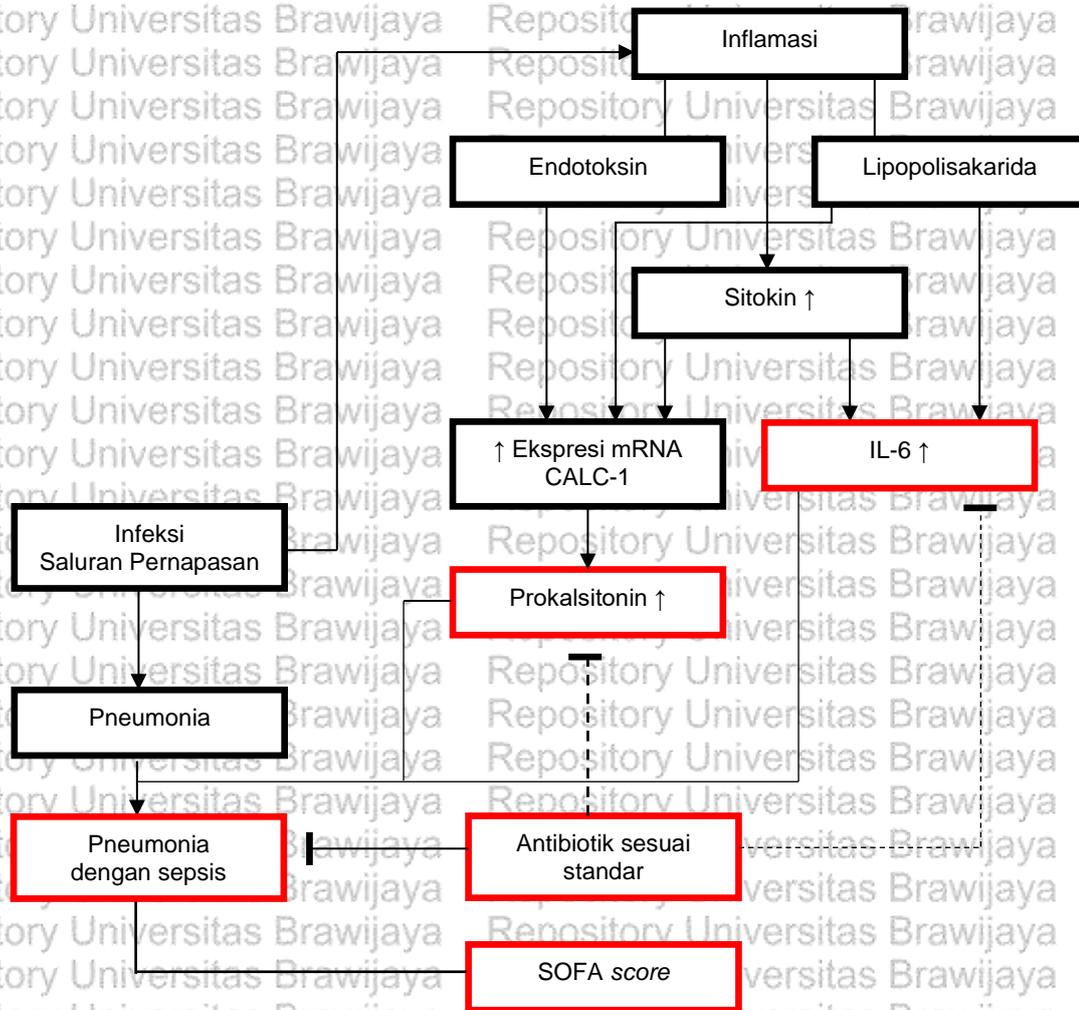


- = menyebabkan/menju
- .- = berhubungan (langsung)
- .- = berhubungan (tidak langsung)
- = yang diamati

Proses infeksi pada saluran pernapasan dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu faktor eksternal dan faktor internal. Faktor eksternal terdiri dari nutrisi, etiologi, dan lingkungan, sedangkan faktor internal terdiri dari sistem imun dan kekebalan tubuh. Etiologi dapat berupa bakteri, jamur, virus atau protozoa. Kedua faktor ini berperan pada terjadinya proses infeksi. Ketika terdapat patogen pada permukaan sel epitel, mobilisasi TNFR1 (*TNF-receptor*) akan terjadi ke permukaan sel epitel pernapasan. Mobilisasi ini menyebabkan induksi produksi sitokin seperti IL-6 dan kemokin serta aktivasi TACE (*TNF- α Converting Enzyme*) atau ADAM-17. Selain itu, TLR2 (*Toll Like Receptor*) akan berhubungan dengan asialo-GM1 sehingga memicu aktivasi NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), cAMP (*cyclic Adenosine Monophosphate*), pelepasan sitokin dan sebagainya. Proses ini akan menyebabkan terjadinya perekrutan leukosit, produksi sitokin, dan fagositosis yang merupakan kaskade terjadinya inflamasi. Bila inflamasi berlanjut ke parenkim paru disebut pneumonia. Pneumonia yang terjadi diiringi dengan proses inflamasi yang terus berlanjut akan menyebabkan gangguan sistemik sehingga terjadilah sepsis. Pada keadaan sepsis, seluruh sel akan meningkatkan produksi Mrna CALC-1 yang kemudian memproduksi PCT. Kombinasi PCT dan IL-6 sebagai *biomarker* prognostik sepsis menjadi dasar teori dilakukannya penelitian ini.



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan:

- = menyebabkan/menuju
- = berhubungan (langsung)
- - - = menghambat/menurunkan (tidak langsung)
- = yang diamati



Infeksi pneumonia diawali dari patogen pneumonia yang masuk ke dalam saluran pernafasan atas. Patogen akan melakukan adhesi pada sel mukosa nasofaring dan kemudian melakukan kolonisasi. Penurunan pertahanan *host* akan menyebabkan invasi koloni patogen ke saluran pernapasan bawah. Invasi saluran pernapasan bawah oleh bakteri akan menyebabkan proses inflamasi yang dipicu terutama oleh lipopolisakarida (LPS) atau toksin bakteri. LPS/ toksin bakteri akan memicu peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 sehingga menginduksi sel tiroid, sel neuroendokrin paru, dan juga sel neuroendokrin gastrointestinal untuk memproduksi PCT. Produksi ini diawali dengan peningkatan ekspresi mRNA CALC-1.

Kadar PCT dan IL-6 serum akan diukur pada hari pertama dan kelima untuk menilai prognosis pasien dengan pneumonia dengan sepsis selama perawatan. Pemberian antibiotik diharapkan dapat menurunkan inflamasi yang terjadi, sehingga menurunkan kadar PCT dan IL-6, seiring dengan perbaikan klinis pasien melalui penilaian SOFA score.

3.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan SOFA score, kadar PCT dan IL-6 terhadap mortalitas pasien pneumonia dengan sepsis.
2. SOFA score, kadar PCT dan IL-6 mempunyai nilai prediktor mortalitas dalam 30 hari akibat pasien pneumonia dengan sepsis.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian adalah *Cohort Prospective Study*. Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan dari pengumpulan pasien pneumonia dengan sepsis yang dirawat di ruang intensif.

4.2 Subyek Penelitian dan Besar Sampel

Populasi sampel adalah pasien pneumonia dengan sepsis yang dirawat inap di *Respiratory High Care Unit/ Intensive Care Unit* RS Dr. Saiful Anwar Malang. Jumlah sampel dihitung dengan rumus:

$$n = \frac{\{(Z\alpha + Z\beta) S\}^2}{\{X_1 - X_2\}}$$

Keterangan :

n = jumlah subyek yang mendapat terapi

α = kesalahan tipe satu, ditetapkan 5%, hipotesis satu arah

$Z\alpha$ = nilai standar α 5% hipotesis satu arah, yaitu 1,64

β = kesalahan tipe dua, ditetapkan 20%

$Z\beta$ = nilai standar β , yaitu 0,84

$X_1 - X_2$ = selisih minimal skor kualitas hidup yang dianggap bermakna antara sesudah dan sebelum terapi, ditetapkan sebesar 12

S = simpang baku selisih skor kualitas hidup antara sesudah dan sebelum terapi, berdasarkan kepustakaan = 29,69

Sehingga, $n = \frac{\{(Z\alpha + Z\beta) S\}^2}{\{X_1 - X_2\}} = \frac{\{(1,64 + 0,84) 29,69\}^2}{12} = 37$



Sampel diperoleh dengan cara *consecutive sampling* pada pasien pneumonia dengan sepsis yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi.

4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi:

- Pasien pneumonia dengan sepsis usia 18-80 tahun
- Pasien dan/ atau keluarga pasien bersedia ikut penelitian dan menandatangani "*informed consent*"

Kriteria Eksklusi:

- Pasien HIV-AIDS
 - Pasien dengan kanker atau dalam pengobatan imunosupresan
 - Pasien dengan diabetes mellitus
 - Pasien hamil
- (berdasarkan anamnesis dan rekam medik)
- Penderita pneumonia dengan sepsis yang meninggal dunia sebelum hari kelima perawatan rumah sakit.

4.4 Lokasi Penelitian

Pengambilan sampel penelitian ini dilaksanakan di IGD (Instalasi Gawat Darurat) dan ruang rawat inap RHCU/ ICU RS Dr. Saiful Anwar Malang, dengan persetujuan pasien dan/ atau keluarga pasien yang menandatangani *informed consent* diruang Komunikasi, Informasi dan Edukasi (KIE) yang terdapat pada masing-masing ruangan. Pemeriksaan sampel darah (darah rutin dan kimia darah) serta penyimpanan serum darah di Laboratorium Patologi Klinik, pemeriksaan kultur darah dan sputum dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RS Dr. Saiful

Anwar Malang. Pemeriksaan kadar *Procalcitonin* dan IL-6 dari serum darah dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FKUB).

4.5 Waktu Penelitian

- Pembuatan proposal: Januari - Juli 2018
- Persiapan dan pelaksanaan: Juli - Oktober 2018
- Pengolahan dan analisa data: Oktober 2018
- Penyusunan laporan: Oktober 2018

4.6 Variabel Penelitian

Variabel Bebas: kadar *Procalcitonin*, kadar IL-6, SOFA score.

Variabel Tergantung: status pasien hidup (*survivor*) dan meninggal (*non-survivor*)

4.7 Definisi Operasional

- Pasien pneumonia: pasien yang didiagnosis di IGD atau ruang intensif oleh dokter, memiliki 2 atau 3 kriteria gejala klinis demam $>38,3^{\circ}\text{C}$ / riwayat demam atau $<36^{\circ}\text{C}$, leukosit >10.000 sel/ml atau <5000 sel/ml, sekret trakeobronkial purulen, terdapat ronki atau suara napas bronkial, degradasi pertukaran gas dan terkonfirmasi secara radiologis dengan didapatkan gambaran infiltrat baru sampai konsolidasi disertai dengan *air bronchogram* dan persisten >48 jam (PDPI, 2014; PDPI, 2018).



- Sepsis: kondisi yang mengancam jiwa akibat disregulasi respon host terhadap infeksi yang dihitung berdasarkan SOFA score ≥ 2 oleh dokter di IGD atau ruang intensif (Singer *et al.*, 2016).
- SOFA score: nilai yang menggambarkan derajat berat ringannya disfungsi/kegagalan organ yang terjadi akibat kondisi sepsis. Nilai ini berdasarkan pada enam organ yang terdiri dari sistem respirasi, kardiovaskuler, hepatic, koagulasi, renal dan status neurologis (Singer, 2016).
- PCT serum: kadar PCT dalam serum yang diukur dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) menggunakan Cusabio™ dengan kadar minimum yang dapat terdeteksi $< 1,95$ pg/ml. Kadar PCT diukur pada hari ke-nol dan kelima.
- IL-6 serum: kadar *Interleukin 6* dalam serum yang diukur dengan metode ELISA menggunakan Legend Max™ dengan nilai minimum yang terdeteksi 1,6 pg/ml. Kadar IL-6 diukur pada hari ke-nol dan kelima.
- Antibiotik sesuai standar: antibiotik yang diberikan sesuai dengan pedoman terapi pneumonia berdasarkan PDPI (PDPI, 2014; PDPI, 2018).
- Hari ke-nol: waktu yang menunjukkan saat pasien datang dan dilakukan perawatan di rumah sakit.
- Hari kelima: waktu yang menunjukkan saat pasien dalam terapi antibiotik dan perawatan hari kelima di rumah sakit.
- Hari ketigapuluh: waktu yang menunjukkan hari ketigapuluh terhitung sejak pasien dirawat di rumah sakit. Pasien yang hidup setelah perawatan rumah sakit akan dihubungi untuk diketahui status mortalitasnya.



Tabel 4.2 Definisi Operasional Variabel Penelitian

	What	Who	Where	When	Skala pengukuran	How	Referensi
Pneumonia	Memiliki 2 atau 3 gejala klinis : demam >38,3C atau <36C, leukosit >10.000 sel/ml atau <5000 sel/ml, sekret trakeobronkial purulen, ronki atau suara napas bronkial, degradasi pertukaran gas dan gambaran infiltrat baru sampai konsolidasi disertai dengan <i>air bronchogram</i> dan persisten >48 jam pada foto toraks	DPJP	Ruang IGD RSSA dan intensif	Sebelum penelitian	Kategorik	Anamnesis, pemeriksaan fisik, foto toraks, dan laboratorium, rekam medik	PDPI 2014; PDPI, 2018
Sepsis	Diagnosis sepsis berdasarkan SOFA score ≥ 2	DPJP	Ruang IGD RSSA dan intensif	Sebelum penelitian	Kategorik	Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium, rekam medik	Singer <i>et al.</i> , 2016
SOFA score	Derajat berat ringannya disfungsi organ akibat sepsis	DPJP	Ruang IGD RSSA dan intensif	Sebelum penelitian	Kategorik	amnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium, rekam medik	Singer <i>et al.</i> , 2016
PCT serum	Kadar PCT dalam serum yang diambil pada hari ke-nol dan kelima	Peneliti	Laboratorium Biomedik FK UB	Saat penelitian	Numerik	Metode ELISA Cusabio™	
IL-6 serum	Kadar IL-6 dalam serum yang diambil pada hari ke-nol dan kelima	Peneliti	Laboratorium Biomedik FK UB	Saat penelitian	Numerik	Metode ELISA Legend Max™	
Antibiotik sesuai standar	Antibiotik pada kasus Pneumonia sesuai pedoman PDPI	DPJP	Ruang IGD dan intensif RSSA	Saat penelitian	Kategorik	Anamnesis, <i>review</i> rekam medik	PDPI 2014; PDPI, 2018
Hari ke-nol	Waktu yang menunjukkan saat pasien datang dan dilakukan perawatan di rumah sakit	Peneliti	Ruang IGD RSSA dan intensif	Saat penelitian	Kategorik	Rekam medik	
Hari kelima	Waktu yang menunjukkan saat pasien dalam terapi antibiotik dan perawatan hari kelima di rumah sakit.	Peneliti	Ruang intensif RSSA	Saat penelitian	Kategorik	Rekam medik	
Hari ketigapuluh	Waktu yang menunjukkan hari ketigapuluh terhitung sejak pasien dirawat di rumah sakit.	Peneliti		Saat penelitian	Kategorik	Pasien yang hidup setelah perawatan RS, akan dihubungi untuk diketahui status mortalitas	



4.8 Instrumen Pengumpulan Data

Bahan dan alat yang digunakan selama penelitian sebagai berikut :

- Formulir *informed consent*
- Formulir data pasien penelitian
- Alat tulis untuk pencatatan
- Alat sentrifugasi
- Tabung kimia darah
- *Vacutainer*
- Kapas alkohol
- S spuit *disposable* 5 cc
- Kit pemeriksaan PCT dan IL-6

4.9 Prosedur pemeriksaan

4.9.1 Prosedur Pengambilan Sampel Darah Vena

Prosedur pengambilan sampel darah vena dilakukan sesuai dengan SOP yang ada di RS Dr. Saiful Anwar Malang (lampiran 1).

4.9.2 Prosedur Pemeriksaan *Procalcitonin*

Pemeriksaan menggunakan *ELISA kit* (Cusabio) dengan tehnik *quantitative sandwich enzyme immunoassay*. Range kadar deteksi antara 7,8-500 pg/ml, dengan kadar minimum yang dapat terdeteksi < 1,95 pg/ml.

1. Bawa seluruh reagen dan sampel pada suhu ruangan sebelum digunakan. Sentrifuge sampel sekali lagi setelah *thawing* sebelum pemeriksaan. Direkomendasikan seluruh sampel dan standar yang diperiksa memiliki duplikasi.



2. Siapkan jumlah sumur yang digunakan dan letakkan yang tidak digunakan pada suhu 4°C.
3. Tambahkan 100ul standar dan sampel per sumur.
4. Tutup dengan strip adesif yang disediakan. Inkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C. Plate layout disediakan untuk merekam standar dan sampel yang diperiksa.
5. Hilangkan cairan tiap sumur, namun jangan dicuci.
6. Tambahkan 100 ul *Biotin-antibody* (1x) tiap sumur. Tutup dengan sebuah strip adesif yang baru. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C.
7. Aspirasi tiap sumur dan cuci, ulangi proses dua kali sehingga total didapat cuci tiga kali. Cuci dengan mengisi tiap sumur dengan menggunakan *wash buffer* (200 ul) dengan menggunakan *squirt bottle*, pipet multikanal, *manifold dispenser* atau *autowasher*, dan biarkan selama 2 menit, penghilangan cairan secara sempurna tiap proses penting untuk hasil yang baik. Setelah cuci terakhir, hilangkan *wash buffer* yang tersisa dengan aspirasi atau dituangkan. Balik *plate* dan keringkan dengan tisu kering bersih.
8. Tambahkan 100 ul HRP-avidin (1x) pada tiap sumur. Tutup *microtiter plate* dengan strip adesif yang baru. Inkubasi selama 1 jam pada 37°C.
9. Ulangi proses cuci/aspirasi selama lima kali seperti langkah 6.
10. Tambah 90 ul TMB *Substrate* tiap sumur. Inkubasi selama 15-30 menit pada suhu 37°C. Hindari cahaya.
11. Tambahkan 50 ul *stop solution* tiap sumur, kemudian secara pelan ketuk *plate* untuk memastikan campuran.
12. Tentukan densitas optikal tiap sumur dalam 5 menit, dengan menggunakan sebuah *microplate reader* pada 450 nm. Jika tersedia koreksi panjang



gelombang, atur pada 540 nm atau 570 nm. Kurangi pembacaan pada panjang 540 nm atau 570 nm dari pembacaan 450 nm. Pengurangan ini akan mengoreksi untuk imperfeksi optik pada *plate*. Pembacaan yang dibuat langsung pada 450 nm tanpa koreksi dapat bersifat kurang akurat.

4.9.3 Prosedur Pemeriksaan IL-6

Pemeriksaan menggunakan *ELISA kit* (Legend Max) dengan tehnik *quantitative sandwich enzyme immunoassay*:

1. Bawa semua reagen pada suhu ruangan, direkomendasikan standard dan sampel dilakukan secara duplikasi atau triplikasi dengan kurva standar pada setiap assay.
2. Siapkan *microplate* yang akan digunakan, tempatkan strip adhesif.
3. Siapkan *stock solution*, dan pisahkan menjadi berbagai konsentrasi, pertama membuat larutan 500 μl dari 500 pg/ml dengan mengencerkan 12,5 μl dari standar *stock solution* ke dalam 487,5 μl *assay buffer A*. Kemudian siapkan 6 tabung untuk serial dilusi selanjutnya sehingga didapatkan berbagai konsentrasi, yaitu 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,3 pg/ml, 15,6 pg/ml dan 7,8 pg/ml. *Assay buffer A* sebagai standar 0 pg/ml.
4. Cuci *plate* 4 kali dengan 300 μl *wash buffer* pada setiap sumur dan keringkan.
5. Tambahkan 50 μl *assay buffer A* pada setiap sumur.
6. Tambahkan 50 μl dari larutan standar atau sampel pada sumur.
7. Tutup *plate* dengan *plate sealer* dan inkubasi *plate* pada suhu ruangan selama 2 jam dan sentrifus pada kecepatan 200 rpm.
8. Buang isi *plate* dan cuci *plate* 4 kali dengan *wash buffer* seperti langkah 4.



9. Tambahkan 100 μ l dari larutan *human IL-6 detection antibody* pada setiap sumur, tutup *plate* dan inkubasi pada suhu ruangan selama 1 jam dan sentrifus.
10. Buang isi *plate* dan cuci *plate* 4 kali dengan *wash buffer* seperti langkah 4.
11. Tambahkan 100 μ l dari larutan Avidin-HRP A pada setiap sumur, tutup *plate*, dan inkubasi pada suhu ruangan selama 30 menit dan sentrifus.
12. Buang isi *plate* dan cuci *plate* 5 kali dengan *wash buffer* seperti langkah 4.
13. Tambahkan 100 μ l dari larutan substrat pada setiap sumur dan inkubasi selama 15 menit pada ruangan gelap. Sumur yang mengandung IL-6 akan berubah menjadi warna biru dengan intensitas warna yang berbeda pada setiap konsentrasi.
14. Hentikan reaksi dengan menambahkan 100 μ l dari *stop solution* pada setiap sumur. Larutan tersebut akan berubah warna dari biru ke kuning.
15. Lakukan pembacaan pada 450 nm dalam 30 menit. Jika alat pembaca hanya dapat pada 570 nm, maka dapat di substrak dari 450 nm.

4.11 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian



4.12 Teknik Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan dan analisis data menggunakan software IBM SPSS versi 20.0. Dilakukan uji *Chi-square* untuk menentukan apakah ada hubungan antar variabel. Untuk uji prognostik, pertama dilakukan penentuan *cut-off*, kemudian dilanjutkan dengan analisa deskriptif, analisis bivariat serta analisis multivariat. Uji prognostik dilakukan pada hari ke-nol dan hari kelima.

Untuk analisis bivariat, digunakan *Chi-square* karena faktor prognostik yang merupakan data kategorik, namun sebelum dilakukan uji *Chi-square*, harus ditentukan dahulu apakah data dapat diuji dengan *Chi-square*. Apabila data tidak memenuhi syarat uji *Chi-square*, maka digunakan uji *Fischer Exact* sebagai alternatif dari uji *Chi-square*. Dari analisis bivariat kategorik ini, dapat diseleksi parameter apa saja yang dapat dimasukkan dalam analisa multivariat dengan uji regresi logistik, dimana syarat suatu variabel masuk ke dalam analisa multivariat adalah nilai p dalam analisis bivariat $< 0,25$. Selanjutnya, akan didapatkan sebuah persamaan bila hasil bermakna, yang dikonfirmasi dengan kurva ROC.



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian

5.1.1 Karakteristik Sociodemografi Subyek Penelitian

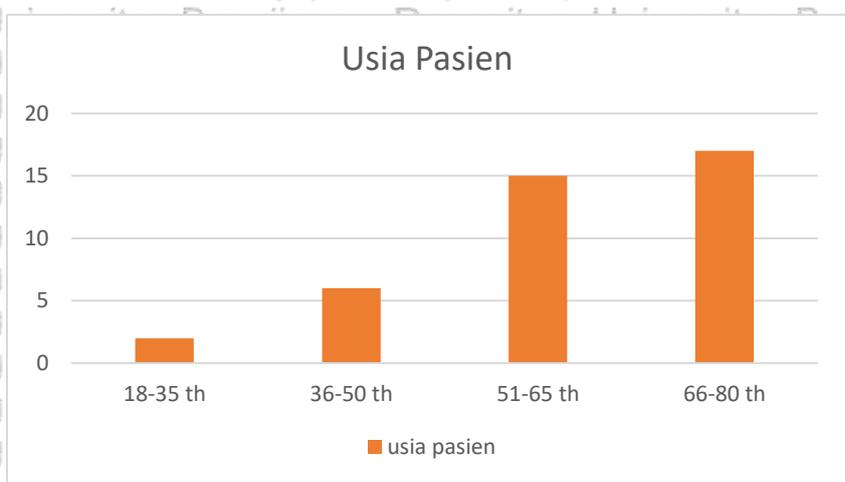
Berdasarkan rekapitulasi data, didapatkan sampel sebanyak 40 orang, ada 28 orang laki-laki dan 12 orang perempuan (Tabel 5.1). Pasien yang meninggal pada hari ke-30 berjumlah 17 orang, sedangkan pasien yang masih hidup di hari ke-30 sejumlah 23 orang. Pasien yang meninggal sebelum hari kelima berjumlah 13 orang (masuk kriteria eksklusi).

Tabel 5.1 Karakteristik Sociodemografi Subyek Penelitian.

Karakteristik		Survivor	Non Survivor
Usia	Minimum	29	18
	Maksimum	80	80
Jenis Kelamin	Laki-laki	15	13
	Perempuan	8	4
Status Perkawinan	Kawin	2	1
	Belum Kawin	21	16
Merokok	Ya	15	13
	Tidak	8	4
Pendidikan	SD	6	7
	SMP	12	7
	SMA	5	3
Pekerjaan	Pelajar	-	1
	Pedagang	3	4
	Swasta	3	-
	Petani	4	5
	IRT	8	4
	Pensiunan	5	3

Sumber: data penelitian

Berdasarkan distribusi usia pasien antara 18-80 tahun, didapatkan terbanyak pada rentang usia 51-65 tahun yaitu 15 pasien dan rentang usia 66-80 tahun sebanyak 17 pasien (Gambar 5.2).

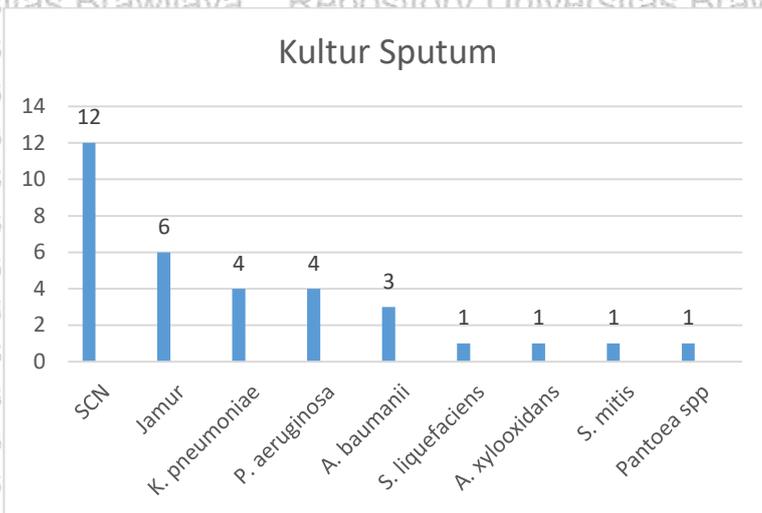


Gambar 5.1 Persebaran Data Usia. (Sumber: data penelitian)

Dari 40 pasien, terdapat 33 hasil kultur darah dan kultur sputum, 7 sampel tidak ditemukan hasil kultur karena kesulitan dalam proses pengambilan sampel.

Hasil kultur sputum pasien menunjukkan hasil *Staphylococcus coagulase negatif* sebanyak 12 sampel, jamur sebanyak 6 sampel, *K. Pneumonia* sebanyak 4 sampel, *P. Aeruginosa* sebanyak 4 sampel, *A Baumannii* sebanyak 3 sampel, *S. liquefasiens* ada 1 sampel, *S. mitis* sebanyak 1 sampel, *Pantoea spp* sebanyak 1 sampel dan *A. Xylooxidans* sebanyak 1 sampel (Gambar 5.2). Dari 33 sampel kultur darah, hanya 1 sampel yang memiliki hasil kultur darah positif dengan temuan *Staphylococcus cohnii*.





Gambar 5.2 Hasil Kultur Sputum. (Sumber: data penelitian)

5.2. Hasil Pemeriksaan SOFA Score

Pemeriksaan SOFA Score dikategorikan menjadi <6 dan ≥ 6 . Berdasarkan uji *Chi-square* tidak ada hubungan yang signifikan antara SOFA score H-0 dengan mortalitas pada pasien (OR: 3,438; CI 95%= 0.924-12.787). Namun, terdapat hubungan signifikan antara SOFA score H-5 dengan tingkat mortalitas pasien (OR: 78.75; CI 95%= 9.948-623.414) (Tabel 5.1). Pasien dengan SOFA Score >6 pada hari kelima lebih berisiko mengalami kematian dibandingkan pasien dengan SOFA score <6 .

Tabel 5.2 Data SOFA Score

Marker		Hidup		Mati		P
		Jumlah	%	Jumlah	%	
SOFA score H-0	<6	15	71.42857	6	28.57143	0.061
	>6	8	42.10526	11	57.89474	
SOFA score H-5	<6	21	91.30435	2	8.695652	< 0.001
	>6	2	11.76471	15	88.23529	

Sumber: data penelitian



5.3. Hasil Pemeriksaan Procalcitonin

Pemeriksaan PCT dikategorikan menjadi <500 pg/mL dan >500 pg/mL. Berdasarkan uji *Chi-Square* menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar PCT serum H-0 dengan mortalitas (OR: 2,2; CI 95%= 0.584-8.283). Tetapi didapatkan hubungan signifikan antar kadar PCT H-5 dengan mortalitas pasien (OR: 4.190; CI 95%= 1.104-15.901) (Tabel 5.2). Pasien dengan kadar PCT >500 pg/mL pada hari kelima memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kematian dibandingkan pasien dengan kadar PCT <500 pg/mL.

Tabel 5.3 Data Procalcitonin

Marker	Hidup		Mati		p
	Jumlah	%	Jumlah	%	
PCT H-0	<500	11	68.75	5	0.24
	>500	12	50	12	
PCT H-5	<500	16	72.72727	6	0.031
	>500	7	38.88889	11	

Sumber: data penelitian

5.4. Hasil Pemeriksaan Interleukin-6

Data *cut-off* IL-6 dibagi menjadi <601 pg/mL dan >601 pg/mL untuk H-0 dengan sensitivitas 58.8% dan spesifitas 60.9% (AUC CI 95%: 0.692 (0.529-0.854)). Sedangkan data *cut-off* IL-6 H-5, dibagi menjadi <332 pg/mL dan >332 pg/mL dengan sensitivitas 76.5% dan spesifitas 78.3% (AUC CI 95%: 0.829 (0.700-0.857)). Berdasarkan hasil uji *chi-square* tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 H-0 pasien dengan mortalitas (OR: 3.438; CI 95%= 0.924-12.787). Tetapi ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 H-5 dengan mortalitas pasien (OR: 9.208; CI 95%= 2.146-39.521) (Tabel 5.3). Pasien dengan kadar IL-6 >332 pg/mL pada hari kelima meningkatkan mortalitas pada pasien.

**Tabel 5.4 Data Interleukin-6**

Marker	Hidup		Mati		P
	Jumlah	%	Jumlah	%	
IL-6 H-0	<601	17	65.38462	9	0.061
	>601	6	42.85714	8	
IL-6 H-5	<332	21	67.74194	10	0.002
	>332	2	22.22222	7	

Sumber: data penelitian

5.5 Uji Prognostik

5.5.1 Penentuan Nilai *Cut Off*

Penentuan *cut-off* dilakukan dengan menelaah penelitian yang telah ada.

Bila tidak ada penelitian yang menyatakan *cut-off* yang reliabel, maka *cut-off* ditentukan lewat data penelitian dengan menentukan titik perpotongan antara spesifisitas dan sensitifitas. Penelitian yang dilakukan oleh Mat-Nor, tentang IL-6 pada sepsis, *cut-off* ditentukan dengan menentukan titik potong antara sensitivitas dan spesifisitas, maka metode tersebut dilakukan pada penelitian ini (Tabel 5.4).

Tabel 5.5 Nilai *cut-off* IL-6

Parameter	AUC (95% CI)	<i>Cut-off</i>	Sensitivity	Spesificity
IL-6 H - 0	0.692(0.529 - 0.854)	601	0.588	0.609
IL-6 H - 5	0.829(0.700- 0.957)	332	0.765	0.783

Sumber: data penelitian

Nilai *cut-off* dari PCT ditentukan dari penelitian yang dilakukan de Jong *et al.* dimana PCT >500 pg/mL memiliki kebermaknaan klinis (de Jong *et al.*, 2010).

Menurut Ferreira, SOFA score sepsis mulai memiliki kebermaknaan pada nilai 6, sehingga *cut-off* SOFA score pada penelitian ini adalah 6 (Ferreira, 2001).

5.5.2 Analisa Deskriptif

Setelah dilakukan penentuan *cut-off* dilakukan analisa deskriptif, kemudian data disajikan dalam bentuk jumlah dan prosentase sebagai berikut:

Tabel 5.6 Prosentase SOFA score, PCT, IL-6 terhadap Mortalitas

Marker	Hidup		Mati		
	N	%	N	%	
SOFA Score H-0	<6	15	71.42857	6	28.57143
	>6	8	42.10526	11	57.89474
SOFA Score H-5	<6	21	91.30435	2	8.695652
	>6	2	11.76471	15	88.23529
IL-6 H - 0	<601	15	71.4	6	28.6
	>601	8	42.1	11	57.9
IL-6 H - 5	<332	17	81	4	19
	>332	6	31.6	13	68.4
PCT H - 0	<500	11	68.75	5	31.25
	>500	12	50	12	50
PCT H - 5	<500	16	72.72727	6	27.27273
	>500	7	38.88889	11	61.11111

Sumber: data penelitian

5.5.3 Uji Prognostik Hari Ke-nol

5.5.3.1 Analisa Bivariat

Uji *Chi-square* digunakan apabila faktor prognostik merupakan data kategorik, sebelum dilakukan uji *Chi-square*, ditentukan dahulu apakah data dapat diuji dengan *Chi-square*. Apabila data tidak memenuhi syarat uji *Chi-square*, maka digunakan uji *Fischer Exact* sebagai alternatif dari uji *Chi-square*.

- SOFA Score H-0

Uji *Chi-square* menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.061. Karena nilai $p > 0,05$, dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara SOFA score H-0 dengan *survival rate* pada pasien.

▪ PCT H-0

Uji *Chi-square* menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.240. karena nilai $p > 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa kadar PCT H-0 tidak berhubungan dengan nilai *survival rate* pada pasien.

▪ IL-6 H-0

Uji *Chi-square* menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.061. karena nilai $p > 0,05$, dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara IL-6 H-0 dengan *survival rate* pada pasien

5.5.3.2 Analisa Multivariat

Dari analisis bivariat kategorik, dapat diseleksi parameter apa saja yang dapat dimasukkan dalam analisa multivariat. Syarat suatu variabel masuk ke dalam analisa multivariat adalah nilai p dalam analisis bivariat $< 0,25$. Maka variabel yang masuk dalam analisa multivariat adalah SOFA Score H-0, IL-6 H-0, dan PCT H-0.

Setelah dilakukan uji regresi logistik maka didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 5.7 Uji Regresi Logistik H-0

		Variables in the Equation						95% CI. for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	SOFA H-0 (1)	-1.200	.716	2.808	1	.094	.301	.074	1.226
	PCT H-0 (1)	-.718	.757	.900	1	.343	.488	.111	2.149
	IL-6 H-0 (1)	-.933	.716	1.697	1	.193	.393	.097	1.601
	Constant	1.039	.641	2.624	1	.105	2.826		
Step 2 ^a	SOFA H-0 (1)	-1.096	.694	2.491	1	.114	.334	.086	1.303
	IL-6 H-0 (1)	-1.096	.694	2.491	1	.114	.334	.086	1.303
	Constant	.799	.576	1.929	1	.165	2.224		
Step 3 ^a	IL-6 H-0 (1)	-1.235	.670	3.394	1	.065	.291	.078	1.082
	Constant	.318	.465	.470	1	.493	1.375		

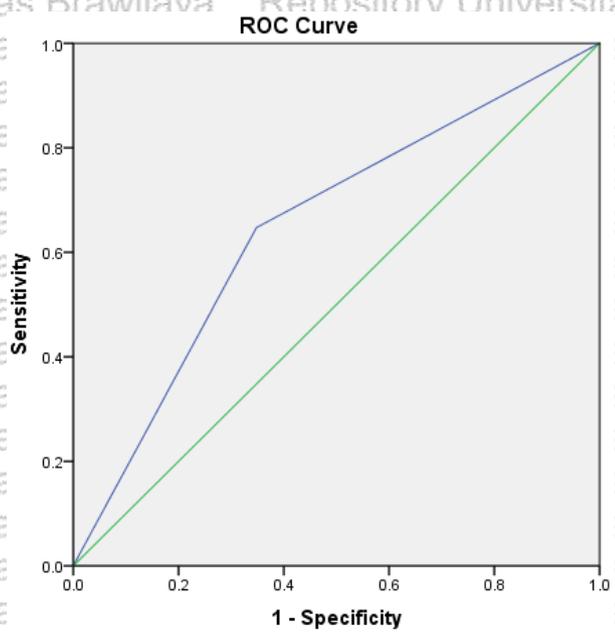
a. Variable(s) entered on step 1: SOFA H-0, PCT H-0, IL-6 H-0

Sumber: data penelitian

Dapat dilihat pada tabel tersebut setelah dilakukan uji linier regresi dengan metode *backward stepwise*, maka didapatkan, variabel yang memiliki nilai prognostik pada hari ke-0 adalah IL-6, dan didapatkan persamaan $y = 0.318 - 1.235 (IL-6 H-0)$. Maka *mortality rate* pasien dapat dihitung dengan $p = \frac{1}{1 + \exp(-y)}$

Dari keluaran ini adalah hasil analisa Hasmer and Lemeshow untuk melihat kualitas model dari aspek kalibrasi prinsip uji ini adalah membandingkan nilai *observed* dan *expected*. Model terkalibrasi dengan baik apabila tidak ada perbedaan antara *observed* dan *expected*. Hal ini dikonfirmasi dengan nilai $p = 0.849$ ($p > 0,05$).

Pada nilai AUC yang diperoleh dari kurva ROC adalah sebesar 65% (95% *confidence interval* 0,475-0,824). Secara statistik, nilai AUC sebesar 65% belum dapat diterima secara generalisata, syarat diterima jika $AUC > 80\%$.



Gambar 5.3 Kurva ROC H-0

5.5.4 Uji Prognostik Hari Kelima

5.5.4.1 Analisa Bivariat

Uji *Chi-square* digunakan apabila faktor prognostik merupakan data kategorik, sebelum dilakukan uji *Chi-square*, ditentukan dahulu apakah data dapat diuji dengan *Chi-square*. Apabila data tidak memenuhi syarat uji *Chi-square*, maka digunakan uji *Fischer Exact* sebagai alternatif dari uji *Chi-square*.

- SOFA Score H-5

Uji *Chi-square* menunjukkan nilai signifikansi sebesar $<0,001$. Karena nilai $P < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara SOFA score H-5 dengan *survival rate* pasien.

- IL-6 H-5

Uji *Fischer Exact* menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,002. Karena nilai nilai $p < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa kadar IL-6 H-5 memiliki hubungan dengan *survival rate* pada pasien.

- PCT H-5

Uji *Chi-square* menunjukkan signifikansi sebesar 0,031. Karena nilai $p < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa kadar PCT H-5 memiliki hubungan dengan nilai *survival rate* pada pasien.

Dari analisis bivariat kategorik, dapat diseleksi parameter apa saja yang dapat dimasukkan dalam analisa multivariat. Syarat suatu variabel masuk ke dalam analisa multivariat adalah nilai p pada analisis bivariat $< 0,25$. Maka variabel yang masuk dalam analisa multivariat adalah SOFA score H-5, IL-6 H-5 dan PCT H-5.

Tabel 5.8 Uji Regresi Logistik H-5

		Variables in the Equation					95% CI. for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	SOFA H-5 (1)	-4.474	1.287	12.081	1	.001	.011	.001	.142
	PCT H-5(1)	-1.117	1.320	.716	1	.398	.327	.025	4.351
	IL-6 H-5 (1)	-1.783	1.302	1.877	1	.171	.168	.013	2.156
	Constant	3.558	1.373	6.712	1	.010	35.079		
Step 2 ^a	SOFA H-5 (1)	-4.361	1.219	12.791	1	.000	.013	.001	.139
	IL-6 H-5 (1)	-2.211	1.221	3.280	1	.070	.110	.010	1.199
	Constant	3.083	1.151	7.171	1	.007	21.824		

a. Variable(s) entered on step 1: SOFA H-5, PCT H-5, IL-6 H-5

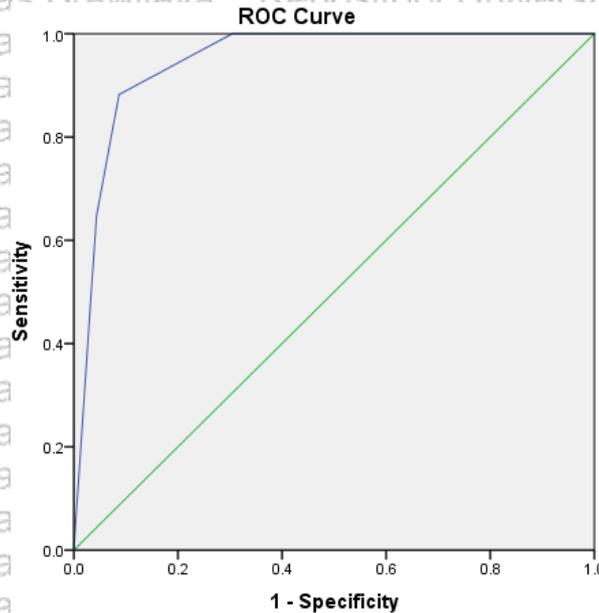
Sumber: data penelitian

Dari multivariat dengan metode *backward stepwise* maka didapatkan variabel yang memiliki nilai prognostik adalah SOFA Score H-5 dan IL-6 H-5, didapatkan persamaan $y = 3.083 - 2.211 (\text{IL-6 H-5}) - 4.361 (\text{SOFA Score H-5})$.

Maka *mortality rate* pasien dapat dihitung dengan $p = \frac{1}{1 + \exp(-y)}$.

Dari keluaran ini adalah hasil analisa Hasmer and Lemeshow untuk melihat kualitas model adari aspek kalibrasi prinsip uji ini adalah membandingkan nilai *observed* dan *expected*. Model terkalibrasi dengan baik apabila tidak ada perbedaan antara *observed* dan *expected*. Hal ini dikonfirmasi dengan nilai $p = 0,511$ ($p > 0,05$).

Pada nilai AUC yang diperoleh dari kurva ROC adalah sebesar 93,5% (95% *confidence interval* "0,878 – 1,0). Secara statistik, nilai AUC sebesar 93,5% termasuk dalam kategori sangat baik dan ini berarti jika model tersebut digunakan untuk menentukan prognosis pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 93 orang pasien.



Diagonal segments are produced by ties.

Gambar 5.4 Kurva ROC H-5



BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita pneumonia yang diteliti lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan wanita. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rivero-Calle *et al.* pada tahun 2016. Rivero-Calle *et al.* menunjukkan bahwa prevalensi pneumonia di Spanyol lebih banyak pada laki-laki dibandingkan pada wanita (51,7% dibandingkan 48,3%) (Rivero-Calle *et al.*, 2016). Hal ini sedikit berbeda dengan prevalensi yang dilakukan oleh Riskesdas pada tahun 2007. Hasil Riskesdas menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan jumlah laki-laki dan wanita dalam hal penderita pneumonia (Riskesdas, 2013).

Kejadian pneumonia meningkat seiring bertambahnya usia, dan lebih dari 90% kematian akibat pneumonia berat terjadi pada pasien berusia di atas 70 tahun. Pada penelitian prevalensi yang dilakukan oleh Lopardo *et al.* di Amerika Selatan pada tahun 2012 hingga 2015, prevalensi pneumonia paling banyak dialami oleh kelompok usia ≥ 65 tahun (Lopardo *et al.*, 2018). Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Azmi, *et al.* di Malaysia, Indonesia, dan Filipina yang menunjukkan bahwa kelompok usia lebih dari 85 tahun memiliki prevalensi pneumonia tertinggi di Filipina dan Malaysia, sedangkan kelompok usia 75-84 tahun memiliki prevalensi tertinggi di Indonesia (Azmi *et al.*, 2016). Pada penelitian ini didapatkan kelompok usia 66-80 tahun memiliki prevalensi tertinggi terjadinya pneumonia dengan sepsis.

Pneumonia dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, dan protozoa.

Pada pneumonia akibat bakteri, nilai leukosit yang tinggi sering digunakan dasar untuk pemilihan diagnosis ini. Namun, Furer *et al.* menunjukkan bahwa seperlima kasus pneumonia bakteri tidak menunjukkan leukositosis (Furer *et al.*, 2011). Pada penelitian ini, tidak ada hasil leukosit di bawah $5.000/\text{mm}^3$, dengan leukosit terendah $6.530/\text{mm}^3$ dan leukosit tertinggi $36.320/\text{mm}^3$.

Etiologi pneumonia dari hasil kultur sputum pada penelitian ini, paling banyak disebabkan *Staphylococcus coagulase negatif* (12 pasien). Beberapa yang lainnya disebabkan oleh basil gram negatif. Hal ini sedikit berbeda dengan studi literatur yang menunjukkan bahwa bakteri penyebab pneumonia paling sering adalah *Streptococcus pneumoniae*. *Staphylococcus* dapat juga menjadi bakteri penyebab tersering, namun dalam hal ini jenis yang sering adalah *Staphylococcus aureus* (PDPI, 2014). Namun, hal ini sesuai dengan distribusi pola kuman RSSA, yang menyatakan bahwa *Staphylococcus coagulase negatif* merupakan bakteri penyebab pneumonia tersering pada tahun 2010-2018.

6.2 Hubungan SOFA Score dengan Mortalitas

Pemeriksaan SOFA Score dikategorikan menjadi <6 dan ≥ 6 . Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada SOFA score pada H-5 untuk kelompok pasien pneumonia dengan sepsis yang meninggal dibandingkan dengan yang hidup (OR: 78.75; CI 95%= 9.948-623.414).

Sedangkan SOFA score pada H-0 tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap tingkat mortalitas pasien (OR: 3,438; CI 95%= 0.924-12.787). Pasien dengan SOFA Score >6 lebih berisiko mengalami kematian dibandingkan pasien dengan SOFA score <6 .

Hasil penelitian ini sedikit berbeda dengan yang ditemukan oleh Jones *et al.* pada tahun 2009 menggunakan SOFA score untuk memprediksi keluaran pasien dengan sepsis berat pada saat pasien masuk (H-0) dan 72 jam setelah masuk ruang intensif (H-72). Rerata yang ditemukan oleh Jones *et al.* pada H-0 dan H-72 sebesar 7.1 ± 3.6 dan 7.4 ± 4.9 . dari analisis daerah di bawah kurva Receiver Operating Characteristic (ROC) SOFA score pada H-0 dan H-72 sebesar 0.75 dan 0.84. Keduanya memiliki hubungan positif dengan mortalitas di dalam rumah sakit. Namun, Jones *et al.* melakukan studi pada pasien dengan sepsis berat, bukan pada pasien yang mengalami sepsis hanya akibat pneumonia (Jones *et al.*, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Raith *et al.* dan Lie *et al.* juga memiliki hasil yang berbeda dengan penelitian ini. Raith *et al.* pada tahun 2017 melakukan penelitian tentang perbandingan kemampuan prediksi mortalitas akibat sepsis dengan menggunakan SOFA score, qSOFA dan kriteria SIRS. Dari 184.875 pasien dengan penyebab terbanyak pneumonia, yaitu sebesar 17.7% dan jumlah pasien meninggal sebesar 18.7%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa SOFA score yang dihitung dalam 24 jam pertama pasien masuk di ruang intensif memiliki akurasi prediksi lebih baik dibandingkan dengan qSOFA dan kriteria SIRS (Raith, 2017). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Lie *et al.* juga memiliki perbedaan dengan penelitian ini. Lie *et al.* meneliti tentang penggunaan SOFA score dalam prediksi mortalitas akibat sepsis pada pasien sepsis di Asia Tenggara. SOFA score dihitung pada saat pasien rawat inap. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa SOFA score pada pasien yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan SOFA score pada pasien yang bertahan hidup (6.7 vs. 4.6 , $p < 0.001$). Hal ini berbeda dengan penelitian ini, yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan



antara SOFA score H-0 pada pasien yang meninggal dibandingkan yang bertahan hidup (Lie *et al.*, 2018). Jumlah sampel yang sedikit dapat menjadi kemungkinan alasan hasil pada penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian yang lain.

6.3 Hubungan *Procalcitonin* dengan Mortalitas

Pemeriksaan PCT dikategorikan menjadi <500 pg/mL dan >500 pg/mL. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar PCT H-5 untuk kelompok pasien pneumonia dengan sepsis yang meninggal dibandingkan dengan yang hidup (OR: 4.190; CI 95%= 1.104-15.901). Sedangkan kadar PCT serum H-0 tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap tingkat mortalitas pasien. Pasien dengan kadar PCT >500 pg/mL memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kematian dibandingkan pasien dengan kadar PCT <500 pg/mL.

Hasil yang ditemukan pada penelitian ini mirip dengan meta analisis yang dilakukan oleh Liu *et al.* pada tahun 2014. Liu *et al.* melakukan meta analisis dari 21 penelitian dengan 6.007 pasien. Liu *et al.* melihat nilai prognostik kadar prokalsitonin pada pasien dengan pneumonia dan sepsis. Pada meta analisis ini, peningkatan kadar PCT menjadi faktor resiko mortalitas pada pneumonia, terutama pasien dengan nilai CURB-65 rendah. Namun, kadar PCT dengan nilai *cut-off* $<0,5$ ng/ml memiliki sensitivitas rendah dan tidak dapat mengidentifikasi pasien dengan resiko mortalitas tinggi. Penggunaannya untuk penilaian prognostik terbatas pada pasien dengan pneumonia (Liu *et al.*, 2014).

Penelitian yang sedikit berbeda dilakukan pula oleh Schuetz *et al.* pada tahun 2017. Schuetz *et al.* meneliti pengukuran kadar PCT serial dari hari pertama hingga hari keempat pada pasien dengan sepsis. Dari 858 pasien rawat inap, 646



pasien bertahan hidup. Mortalitas 28 hari akibat seluruh penyebab meningkat dua kali lipat ketika PCT tidak menunjukkan penurunan lebih dari 80% dengan pengukuran pertama. Kesimpulan yang ditarik pada penelitian ini berbeda dengan kesimpulan penelitian Schuetz *et al.* oleh karena perbedaan metode dan sudut pandang terkait PCT dengan sepsis. Selain itu, batasan variabel sepsis akibat pneumonia juga dapat perlu diperhitungkan, meskipun secara patofisiologi peningkatan PCT akibat sepsis tidak berbeda antara penyebab satu dengan penyebab lain (Schuetz *et al.*, 2017).

Dalam penelitian Boussekey *et al.* terhadap pasien pneumonia berat pada tahun 2006 menunjukkan bahwa peningkatan kadar pada 48 jam pertama setelah pasien dirawat menjadi faktor risiko independen terhadap mortalitas pasien. Kadar PCT $<0,95$ ng/ml pada hari ketiga perawatan menjadi prediktor awal *favorable outcome* pada pasien pneumonia yang terintubasi. Kadar PCT pada saat pasien sepsis atau syok septik pada saat masuk rawat inap merupakan penanda prognostik yang lebih baik daripada marker inflamasi lain. Namun, sensitivitasnya terlalu rendah untuk menentukan nilai *cut-off* untuk membedakan pasien yang akan hidup atau mati. Penelitian terbaru banyak memfokuskan terhadap kinetis PCT. Beberapa penelitian ada membahas tentang adanya hubungan antara variasi kadar PCT dan *outcome* pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat inap. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian dimana kadar PCT H-0 tidak memiliki hubungan dengan tingkat mortalitas pasien (Boussekey *et al.*, 2006).

Hal ini juga sesuai dengan studi Hedlund dan Hansson pada tahun 2000 terhadap 96 pasien pneumonia CAP rawat inap menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara kadar PCT pada saat pasien masuk dengan mortalitas, meskipun mortalitas secara keseluruhan rendah. Kadar PCT berhubungan dengan

APACHE II dan kadarnya menurun pada hari ke-3 dan ke-6 pada semua pasien.

Penelitian ini juga sesuai dengan Polzin *et al.* pada tahun 2003 menyatakan bahwa peningkatan kadar PCT dibawah nilai *cut-off* 0,5 ng/ml ditemukan pada pasien infeksi saluran napas bawah (CAP, pneumonia nosokomial, bronkitis kronis eksaserbasi), kecuali pasien yang meninggal. Studi oleh Brunkhorst *et al.* pada tahun 2000, menyebutkan bahwa kadar PCT hari pertama pada pasien CAP dan pneumonia nosokomial yang dirawat di ICU tidak dapat menjadi prediktor *outcome* pasien, meskipun terjadi peningkatan kadar PCT pada hari ketiga dan kelima yang berhubungan dengan tingkat mortalitas pasien. (Boussekey *et al.*, 2006).

6.4 Hubungan IL-6 dengan Mortalitas

Untuk kadar IL-6 dilakukan penentuan *cut-off* pada H-0 dan H-5, karena ditemukan *cut-off* kadar yang sangat bervariasi pada literatur. Data IL-6 H-0 dibagi menjadi <601 pg/mL dan >601 pg/mL, sedangkan data IL-6 H-5, dibagi menjadi <332 pg/mL dan >332 pg/mL. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada IL-6 H-5 untuk kelompok pasien pneumonia dengan sepsis yang meninggal dibandingkan dengan yang hidup (OR: 9.208; CI 95%= 2.146-39.521). Sedangkan IL-6 H-0 tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap tingkat mortalitas pasien (OR: 3.438; CI 95%= 0.924-12.787).

Hasil penelitian ini sesuai dengan studi Bayarri *et al.* yang mengemukakan bahwa IL-6 merupakan biomarker sepsis sebagai prediktor mortalitas terutama setelah 3 hari perawatan dibandingkan dengan skor APACHE II (Bayarri *et al.*, 2012). Studi Nafaa *et al* juga mendukung hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa kadar IL-6 yang tinggi pada saat pasien keluar rumah sakit berhubungan dengan peningkatan mortalitas selama 6 bulan kedepan. Jika dibandingkan

dengan kadar IL-6 pada awal pasien masuk rumah sakit, kadar IL-6 saat pasien keluar rumah sakit merupakan prediktor yang lebih baik terhadap segala penyebab kematian pada pasien sepsis (Nafaa *et al.*, 2013).

6.5 Uji Prognostik

Dari hasil analisis multivariat uji linier regresi pada H-0 didapatkan variabel yang memiliki nilai prognostik pada hari ke-0 adalah IL-6. Persamaan yang didapat adalah $y = 0.318 - 1.235 (\text{IL-6 H-0})$. Maka *mortality rate* pasien dapat dihitung

$$\text{dengan } p = \frac{1}{1 + \exp(-y)}$$

Dari hasil analisis multivariat uji linier regresi pada H-5 didapatkan variabel yang memiliki nilai prognostik pada hari ke-5 adalah SOFA Score dan IL-6.

Didapatkan persamaan $y = 3.083 - 2.211 (\text{IL-6 H-5}) - 4.361 (\text{SOFA Score H-5})$.

Maka *mortality rate* pasien dapat dihitung dengan $p = \frac{1}{1 + \exp(-y)}$.

Hanya beberapa penelitian telah membahas potensi prognostik dari nilai konsentrasi plasma IL-6 pada pasien sepsis. Identifikasi sepsis pada pasien dengan inflamasi sistemik sangat penting untuk implementasi terapi akut dan spesifik secara tepat waktu termasuk penanganan dini antibiotik dan *source control*. Dalam studi Harbarth dan Mat-Nor, disebutkan bahwa PCT lebih akurat daripada IL-6 dalam mendiagnosis sepsis, dengan puncak AUC 0,69 (95% CI, 0,63-0,76). Hanya konsentrasi IL-6 hari 1 yang lebih tinggi pada kelompok sepsis, namun, AUC lebih rendah (0,58; 95% CI, 0,51-0,66). PCT dikaitkan dengan tingkat keparahan yang meningkat terhadap infeksi bakteri dan menunjukkan signifikansi statistik antara SIRS, sepsis berat, dan kelompok syok sepsis. Hal ini menunjukkan bahwa IL-6 memprediksi angka kematian lebih baik dari PCT dan sebagai nilai tambah pada skor SOFA. Hasil penelitian Harbarth dan Mat-Nor sesuai dengan

penelitian ini dimana terdapat model prognostik kombinasi kadar IL-6 dan SOFA score pada hari kelima. (Harbarth *et al.*, 2001; Mat-Nor *et al.*, 2015).

Untuk implikasi klinis, disarankan penggunaan IL-6 sebagai alat bantu diagnostik untuk mengkonfirmasi infeksi daripada mengecualikan infeksi pada pasien dengan inflamasi sistemik. Pengambilan keputusan awal pada pengobatan empiris antimikroba empiris berdasarkan IL-6 pada populasi berisiko tinggi tidak mungkin dilakukan. Hal ini juga sangat dianjurkan bahwa IL-6 dikombinasikan dengan biomarker lainnya untuk meningkatkan akurasi diagnostik dan memfasilitasi keputusan antimikroba. Perlu digaris bawahi tentang pentingnya penerapan percobaan gabungan dengan *multi-biomarker* dan uji coba multi-pusat di masa depan (Mat-Nor *et al.*, 2015).

6.6 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki keterbatasan yang dapat menimbulkan bias, seperti:

1. Sampel pasien sebagian besar berasal dari rujukan rumah sakit lain yang kemungkinan besar sudah mendapatkan tatalaksana sebelumnya, sehingga dapat mempengaruhi kadar *biomarker* sepsis.
2. Kombinasi *biomarker* yang digunakan pada penelitian ini hanya 2 yaitu PCT dan IL-6.
3. Jumlah sampel untuk uji prognostik akan semakin bermakna bila semakin besar, meskipun pada penelitian ini menggunakan 40 sampel, dengan jumlah minimum 37 sampel.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. SOFA score >6 , kadar PCT >500 pg/mL dan kadar IL-6 > 322 pg/mL pada hari kelima meningkatkan mortalitas pasien pneumonia dengan sepsis.
2. SOFA score, kadar PCT dan IL-6 hari ke-nol tidak dapat memprediksi mortalitas pasien dalam 30 hari pada kasus pneumonia dengan sepsis.
3. SOFA score dan kadar IL-6 pada hari kelima dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien dalam 30 hari pada kasus pneumonia dengan sepsis.

7.2 Saran

Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk meneliti kemampuan perubahan dalam SOFA score, kadar PCT dan kadar IL-6 untuk memprediksi mortalitas pasien. Penelitian serupa juga dapat dilakukan dengan *endpoint* lain, seperti kekambuhan atau perawatan ulang; atau dilakukan pengulangan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar.