

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR *IMMATURE PLATELET FRACTION* (IPF)  
DAN TROMBOPOIETIN SELAMA PERAWATAN  
BERDASARKAN BERATNYA DERAJAT KLINIS SEPSIS**

**ANALYSIS OF IMMATURE PLATELET FRACTION (IPF) AND  
THROMBOPOIETIN LEVELS DURING TREATMENT BASED  
ON THE SEVERITY OF CLINICAL SEPSIS**

**FILI OEI**

**C085182001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**ANALISIS KADAR *IMMATURE PLATELET FRACTION* (IPF)  
DAN TROMBOPOIETIN SELAMA PERAWATAN  
BERDASARKAN BERATNYA DERAJAT KLINIS SEPSIS**

Karya Akhir Tesis  
sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis (Sp-1)

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**FILI OEI  
C085182001**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**



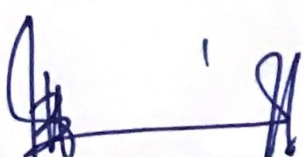
**TESIS****ANALISIS KADAR IMMATURE PLATELET FRACTION (IPF) DAN TROMBOPOIETIN SELAMA PERAWATAN BERDASARKAN BERATNYA DERAJAT KLINIS SEPSIS****Disusun dan diajukan oleh:****FILI OEI  
NIM: C085182001**

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 Januari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui**

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

  
**Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes**  
NIP. 1961104 199002 1 001  
**Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK(K)**  
NIP. 19700302 200012 2 003Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi KlinikDekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin  
**dr. Uleriq Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D**  
NIP.19680518 199802 2 001  
**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, KGH, Sp. GK, FINASIM**  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fili Oei  
Nomor Pokok : C085182001  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul **Analisis Kadar *Immature Platelet Fraction (IPF)* dan Trombopoietin Selama Perawatan Berdasarkan Beratnya Derajat Klinis Sepsis** adalah benar karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes dan Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK(K)). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Januari 2023

Yang menyatakan

A 10,000 Rupiah revenue stamp (Meterai Tempel) with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPLULUH RIBU RUPIAH', '10000', 'METERAI TEMPEL', and the serial number '715D1AJX85912075'.

Fili Oei

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**ANALISIS KADAR IMMATURE PLATELET FRACTION (IPF) DAN TROMBOPOIETIN SELAMA PERAWATAN BERDASARKAN BERATNYA DERAJAT KLINIS SEPSIS**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dr. Uleg Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D., Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, Guru yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluhan kami, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memberikan motivasi kepada penulis.
6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018- 2021, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) selaku Pembimbing Akademik penulis yang bijaksana dalam memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini, orang tua kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.

10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir.
11. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
12. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
13. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
14. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
15. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada saudara seangkatan (D-Dimer) dan saudara seperjuangan selama masa-masa residen ; Kak Adi (dr. Y. Kusumo Adi Arji Atmanto), Umi Agie (dr. Hanif Benzair Salsabilah Gani), Adek Moon (dr. Moonika Todingan), Kak Helen (dr. Helena Sembai), Kak Santy (dr. Deisy Chrisanty Betah), Uni Widya (dr. Widya Pratiwi), Kak Tams (dr. Mustamsil), dan Kak Vera (dr. Vera Soelianingsih Towidjojo) yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Banyak pelajaran dan pengalaman berharga yang penulis dapatkan dari kalian semua. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
16. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan yang telah membantu penulis selama menjalani pendidikan

17. Kakak-kakak Analis Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo yang turut membantu dalam proses pengumpulan dan pemeriksaan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
18. Nurilawati, SKM, Bu Titin, Indriati S. Lautina (Kak lin), Bella Safira (Kak Bella), Nabila, dan Bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Papa Wenry Kurnaiawan dan Mama Alma Badawi atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, pengorbanan, dukungan serta semangat selama ini. Terima kasih kepada adik-adik saya tercinta, dr. Fyco Christian Kusuma atas bantuan, pengorbanan dan dukungannya, serta dr. Fian Christo Kusuma dan dr. Sally Sarah Valeria Saija. Serta seluruh keluarga besar penulis, Alm. dr. Benny Rusli, Sp.PK(K) dan Ai Selvy Thioritz atas doa, semangat dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan dan bantuan yang sangat berarti baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Permohonan maaf yang setulus-tulusnya penulis haturkan kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru dan teman-teman residen atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, Januari 2023



Fili Oei



## ABSTRAK

FILI OEI. **Analisis Kadar *Immature Platelet Fraction* (IPF) Dan Trombopoietin Selama Perawatan Berdasarkan Derajat Klinis Sepsis** (Dibimbing oleh Mansyur Arif dan Nursin Abd. Kadir)

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon *host* yang tidak teratur terhadap infeksi. *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) merupakan sistem sederhana yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi disfungsi organ akibat sepsis. Sepsis menyebabkan trombositopenia konsumtif sehingga merangsang trombopoietin yang merupakan regulator megakariopoiesis dan trombopoiesis untuk memproduksi trombosit. *Immature Platelet Fraction* (IPF) merupakan salah satu parameter untuk membantu diagnosa sepsis dalam memperkirakan produksi trombosit dan membedakan trombositopenia yang disebabkan oleh kegagalan sumsum tulang akibat agen toksik atau infeksi sistemik.

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif dengan tujuan untuk menilai hubungan antara kadar IPF dan trombopoietin (TPO) hari-1, hari-3 dan hari-5 dengan derajat klinis pasien sepsis berdasarkan skor SOFA. Kadar IPF diperiksa dengan metode *flowcytometry* (Sysmex, Kobe, Jepang) dan kadar TPO diperiksa dengan metode ELISA (RayBioTech, Australia). Sampel penelitian ini sebanyak 11 sampel dan data penelitian dianalisis dengan uji *repeated ANOVA* dan korelasi Pearson.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa secara statistik terdapat korelasi positif yang signifikan peningkatan kadar IPF dan skor SOFA dengan penurunan jumlah trombosit (hari-3,  $r=0,753$ ,  $p=0,008$ ) dan tidak ditemukan korelasi antara kadar TPO dan skor SOFA pada pasien sepsis (hari-1  $p=0,474$ , hari-3  $p=0,128$ , hari-5  $p=0,657$ ). Disimpulkan bahwa semakin tinggi nilai IPF maka semakin berat derajat klinis sepsis

Kata kunci: Sepsis, skor SOFA, *Immature Platelet Fraction*, Trombopoietin

## ABSTRACT

### **FILI OEI. Analysis Of Immature Platelet Fraction (IPF) And Thrombopoietin Levels During Treatment Based On Clinical Severity Of Sepsis (Supervised by Mansyur Arif and Nursin Abd. Kadir)**

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a disorganized host response to infection. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) is simple system, which can be used to identify organ dysfunction due to sepsis. Sepsis cause consumptive thrombocytopenia thereby stimulates thrombopoietin which is a regulator of megakaryopoiesis dan thrombopoiesis to produce platelets. Immature Platelet Fraction (IPF) is one of the parameters to help diagnose sepsis in estimate platelets production dan differentiate thrombocytopenia caused by bone marrow failure due to toxic agents or systemic infection.

This study is a prospective cohort study with the purpose of determine the levels of IPF and TPO day 1, 3 and 5 with clinical severity of sepsis based on SOFA score. IPF levels were measured by flowcytometry method (Sysmex, Kobe, Japan) and TPO levels by ELISA method (RayBioTech, Australia). There were 11 samples in this study and data were analysed statistically by repeated ANOVA test and Pearson correlation.

The results showed that there was a significant positive correlation between increased levels of IPF and SOFA score with decreased platelet count (day-3,  $r=0,753$ ,  $p=0,008$ ) and no correlation between TPO levels and SOFA score in sepsis patients (day-1  $p=0,474$ , day-3  $p=0,128$ , day-5  $p=0,657$ ). It was concluded that the higher IPF levels, the more severe clinical degree of sepsis.

Keyword: Sepsis, SOFA score, Immature Platelet Fraction, Thrombopoietin

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>PERNYATAAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	iv
<b>UCAPAN TERIMA KASIH</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xv
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Sepsis.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Faktor Risiko .....	7
2.1.4 Etiologi.....	8
2.1.5 Patofisiologi .....	8
2.1.6 Manifestasi Klinis.....	13
2.1.7 Diagnosis.....	13
2.2 <i>Immature Platelet Fraction (IPF)</i> .....	16
2.3 Trombopoietin .....	18

<b>BAB III. KERANGKA PENELITIAN</b> .....	21
3.1 Kerangka Teori.....	21
3.2 Kerangka Konsep.....	22
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN</b> .....	23
4.1 Desain Penelitian .....	23
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	23
4.3 Populasi Penelitian.....	23
4.4 Sampel Penelitian .....	23
4.5 Perkiraan Besar Sampel Penelitian.....	24
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	24
4.7 Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik .....	25
4.8 Cara Kerja .....	25
4.8.1 Alokasi Subjek.....	25
4.8.2 Cara Penelitian.....	25
4.9 Prosedur Pemeriksaan IPF .....	26
4.10 Prosedur Pemeriksaan Trombopoietin.....	27
4.11 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	30
4.12 Metode Analisis .....	31
4.13 Skema Alur Penelitian .....	31
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	32
5.1 Hasil Penelitian.....	32
5.2 Pembahasan .....	35
5.3 Ringkasan Hasil Penelitian.....	40
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	41
6.1 Simpulan .....	41
6.2 Saran.....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	42
<b>LAMPIRAN</b> .....	46

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor urut</b>	<b>Halaman</b>
1. Skor SOFA.....	14
2. Skor qSOFA.....	15
3. Penelitian IPF pada Sepsis.....	18
4. Penelitian Trombopoietin pada Sepsis .....	19
5. Karakteristik Subyek Penelitian .....	32
6. Statistik Deskriptif dan Uji Normalitas Data Jumlah Trombosit, Kadar IPF dan TPO hari-1, hari-3 dan hari-5.....	33
7. Perbandingan Skor SOFA, Kadar IPF dan TPO hari-1, hari-3 dan hari-5.....	34
8. Korelasi Kadar IPF ,TPO hari-1, hari-3 dan hari-5 berdasarkan Skor SOFA.....	34

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor urut</b>	<b>Halaman</b>
1. Alur kriteria pasien sepsis dan syok sepsis .....	15
2. <i>Scattergram</i> IPF pada alat Sysmex XN series.....	16
3. Regulasi Trombopoietin .....	19
4. Larutan standar Trombopoietin.....	28

## DAFTAR SINGKATAN

CLRs	: <i>C-type Lectin-Like Receptors</i>
CRP	: <i>C-Reactive protein</i>
DAMPs	: <i>Damaged Associated Molecular Patterns</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FKUH	: <i>Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin</i>
FSC	: <i>Forward scatter</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
H-IPF	: <i>Highly Fluorescent Immature Platelet Fraction</i>
HRP	: <i>Horseradish peroxidase</i>
ICAM-1	: <i>Intracellular Adhesion Molecule-1</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IG	: <i>Immature Granulocytes</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IPF	: <i>Immature Platelet Fraction</i>
KEPK	: <i>Komisi Etik Penelitian Kesehatan</i>
LBP	: <i>Lipopolysaccharides Binding Protein</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MDP	: <i>Muramyl Dipeptides</i>
MODS	: <i>Multiple Organ Distress Syndrome</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NICE	: <i>Nice Institute for Health and Care Excellence</i>
NLRs	: <i>Nucleotide Oligomerization Domain-Containing Protein-Like Receptors</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PCT	: <i>Prokalsitonin</i>
PRR	: <i>Pattern-Recognition Receptor</i>

qSOFA	: <i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RLRs	: <i>Retinoid Acid-Inducible Gene-Like Receptors</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSPTN UH	: Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SAP	: <i>Serum Amyloid Protein</i>
SFL	: <i>Side fluorescence</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammation Response Syndrome</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SSP	: Sistem saraf pusat
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TPO	: Trombopoietin
UGD	: Unit Gawat Darurat
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VECs	: <i>Vascular Endothelial Cells</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Sepsis merupakan respons sistemik pejamu terhadap infeksi, saat patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi. Rangkaian patofisiologi sepsis didasari terjadinya inflamasi sistemik yang melibatkan berbagai mediator inflamasi. Terjadinya gangguan pada sistem koagulasi juga sangat berperan dalam timbulnya berbagai komplikasi yang disebabkan oleh sepsis. Komplikasi yang ditimbulkan oleh sepsis dapat berupa *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), *disseminated intravascular coagulation* (DIC), syok septik dan kegagalan multi organ. (Kemenkes RI, 2017)

Aspek diagnosis sepsis dalam praktik klinis sering terjadi kendala. Kultur darah sering digunakan sebagai *gold standard* untuk diagnosis sepsis. Hasil kultur darah baru bisa didapatkan klinisi setelah beberapa hari perawatan, sedangkan terapi empirik antimikroba perlu segera diberikan. Diagnosis dini sepsis penting dalam tatalaksana pasien, karena keterlambatan diagnosis sepsis dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Penelitian mengenai penanda yang mampu mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi sepsis dengan komplikasi, menjadi bidang penelitian yang penting. (Kemenkes RI, 2017; Singer *et al.*, 2016)

*World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017 melaporkan bahwa diperkirakan 49 juta kasus dan 11 juta kematian terkait sepsis di seluruh dunia, yang menyumbang hampir 20% dari semua kematian global. Infeksi primer merupakan penyebab utama sepsis dan mortalitas terkait sepsis selama tiga dekade terakhir. Sepsis mempengaruhi populasi yang rentan seperti wanita hamil dan baru melahirkan, neonatus, anak kecil, orang tua, individu dengan kondisi kronis dan *immunocompromised*. (World Health Organisation, 2020)

Skor SOFA digunakan untuk menilai derajat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis. Skor SOFA terdiri atas enam kriteria yang menilai fungsi sistem organ (respirasi, koagulasi, kardiovaskular, sistem saraf pusat, fungsi hepar dan ginjal). Skor SOFA 2 atau lebih maka dapat didefinisikan sebagai sepsis. Semakin tinggi nilai skor SOFA maka akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien sepsis. (Putra, 2018; Lambden *et al.*, 2019)

Biomarker untuk mendiagnosis sepsis memungkinkan intervensi dini yang dapat membantu mengurangi risiko kematian. Biomarker laboratorium yang dapat diperiksa yaitu penanda inflamasi (*C-Reactive protein*, CRP), *lactat acid dehydrogenase* (LDH), prokalsitonin (PCT), *immature granulocytes* (IG) dan *immature platelet fraction* (IPF) dapat bermanfaat untuk diagnosis dini sepsis. (Arif, 2021)

*Immature Platelet Fraction* (IPF) adalah pemeriksaan fraksi trombosit muda atau trombosit retikulat di darah perifer dengan kandungan *ribonucleic acid* (RNA) yang lebih tinggi dibandingkan dengan trombosit matang yang diperiksa dengan metode *flowcytometry*. IPF memperkirakan produksi dari trombosit dan dapat membedakan antara trombositopenia yang disebabkan oleh kegagalan sumsum tulang akibat agen toksik atau infeksi sistemik. (Briggs and Bain, 2017; Tauseef *et al.*, 2021)

Thorup dan kawan-kawan pada tahun 2019 melaporkan hubungan antara peningkatan IPF dengan mortalitas dan keparahan sepsis. Penanda IPF dapat digunakan bersama dengan skor SOFA dan qSOFA untuk pemantauan pasien sepsis. Hal serupa dilaporkan oleh Tauseef dan kawan-kawan pada tahun 2021 bahwa IPF memiliki korelasi yang sesuai dengan hasil kultur darah yang positif dan akan meningkat sebelum terjadinya sepsis sehingga dapat menjadi faktor prognostik yang untuk menilai derajat keparahan dan mortalitas pada pasien sepsis. (Thorup, Christensen and Hvas, 2020; Tauseef *et al.*, 2021)

Trombopoietin (TPO) merupakan regulator utama turunan megakariotik dan merangsang produksi trombosit. Pada keadaan normal,

TPO dalam darah berikatan dengan reseptor c-Mpl trombosit sehingga menghasilkan kadar TPO normal. Pada keadaan inflamasi dan trombositopenia, produksi TPO di hati meningkat dan kadar TPO meningkat yang disebabkan oleh peningkatan produksi TPO daripada berikatan dengan reseptor c-Mpl. (Kaushansky, 1998; Xu *et al.*, 2022)

Penelitian oleh Tiro dan kawan-kawan pada tahun 2019 terhadap 49 pasien sepsis melaporkan bahwa IPF dan kadar TPO meningkat sejalan dengan meningkatnya skor SOFA dan penurunan jumlah trombosit ( $p=0,014$  dan  $0,008$ ) serta adanya korelasi yang positif kuat antara nilai IPF dan kadar TPO pada pasien sepsis ( $r=0,606$ ,  $p<0,001$ ) (Tiro, Bahrun and Arif, 2020).

Xu dan kawan-kawan pada tahun 2022 melaporkan bahwa Kadar TPO berhubungan dengan sepsis. Peningkatan kadar TPO dan jumlah trombosit yang rendah menunjukkan bahwa trombopoietin dapat menjadi protein fase akut pada pasien dengan infeksi. (Xu *et al.*, 2022)

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara nilai IPF dan kadar trombopoietin yang diperiksa pada hari pertama dan ketiga dengan derajat klinis sepsis berdasarkan skor SOFA pada pasien sepsis.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana hubungan antara IPF dan trombopoietin pada hari pertama, ketiga dan kelima dengan derajat klinis pasien sepsis?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menentukan hubungan antara IPF dan trombopoietin dengan derajat klinis pasien sepsis.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Menilai kadar IPF berdasarkan skor SOFA pada hari pertama, ketiga dan kelima.
- b. Menilai kadar trombopietin berdasarkan skor SOFA pada hari pertama, ketiga dan kelima.
- c. Menilai korelasi antara IPF dan trombopietin berdasarkan skor SOFA pada hari pertama, ketiga dan kelima.

### **1.4 HIPOTESIS PENELITIAN**

- a. Terdapat korelasi antara IPF dan trombopietin dengan derajat klinis pasien sepsis berdasarkan skor SOFA.
- b. Semakin tinggi kadar IPF semakin tinggi peningkatan kadar trombopietin sesuai dengan beratnya sepsis.

### **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara nilai IPF pada hari pertama, ketiga dan kelima dengan derajat klinis pasien sepsis berdasarkan skor SOFA.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara kadar trombopietin pada hari pertama, ketiga dan kelima dengan derajat klinis pasien sepsis berdasarkan skor SOFA.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai perbedaan hubungan antara IPF dan trombopietin dengan derajat klinis pasien sepsis pada hari pertama, ketiga dan kelima.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1.1 SEPSIS**

##### **1.1.1 Definisi**

Sepsis merupakan respons sistemik pejamu terhadap infeksi, saat patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi. Sepsis didefinisikan sebagai suatu sindrom klinik akibat reaksi yang berlebihan dari respon imun tubuh terhadap infeksi yang dapat mengancam nyawa (Hermawan, 2015; Kemenkes RI, 2017).

*The American College of Chest Physicians dan The Society of Critical Care Medicine* mengadakan konsensus Sepsis-1, pada tahun 1991, sepsis pertama kali didefinisikan berdasarkan kriteria sindrom respon inflamasi sistemik (*Systemic Inflammation Response Syndrome, SIRS*) terhadap infeksi dan keparahannya, yaitu sepsis, sepsis berat dan syok sepsis. Istilah sepsis berat digunakan untuk mendeskripsikan sepsis dengan komplikasi disfungsi organ yang dapat menjadi syok septik (Gül *et al.*, 2017; Dugar, Choudhary and Duggal, 2020; World Health Organisation, 2020).

Definisi pada Sepsis-1 di revisi pada tahun 2001, Sepsis-2, diperluas dengan variabel klinis (tanda dan gejala) dan nilai-nilai laboratorium yang dapat mengindikasikan sepsis dengan adanya infeksi dan menyarankan bahwa sistem penilaian (*multiple organ dysfunction syndrome* dan penilaian *Sequential Organ Failure Assessment, SOFA*) dapat digunakan untuk menentukan disfungsi organ. (Dugar, Choudhary and Duggal, 2020; World Health Organisation, 2020).

*The European Society of Intensive Care Medicine dan Society of Critical Care Medicine* membentuk satuan tugas pada tahun 2014. Definisi terbaru dari sepsis, Sepsis-3, pada tahun 2016, mendefinisikan sepsis sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh

respon *host* yang tidak teratur terhadap infeksi (World Health Organisation, 2020).

Syok septik didefinisikan sebagai sepsis dengan gangguan sirkulasi dan seluler atau metabolik yang abnormal yang ditandainya dengan adanya hipotensi yang menetap dan membutuhkan pemberian vasopressor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP) diatas 65mmHg dan kadar laktat serum  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL) walaupun dengan resusitasi cairan yang adekuat. Disfungsi organ didefinisikan sebagai pengingkatan 2 atau lebih dari total skor SOFA (Singer *et al.*, 2016; Gül *et al.*, 2017).

Konsensus memperkenalkan penilaian sepsis yang cepat, yaitu *quick SOFA* (qSOFA) untuk menentukan pasien di unit gawat darurat (UGD) atau di rumah sakit yang kemungkinan bisa mengalami sepsis dari database secara retrospektif. Skor qSOFA dikembangkan untuk mencegah terjadinya pengabaian terhadap disfungsi organ terkait sepsis diluar *Intensive Care Unit* (ICU) dan di UGD, untuk memulai pengobatan yang sesuai lebih dini, mempercepat masuk ke ICU dan meningkatkan frekuensi pemantauan (Gül *et al.*, 2017).

### 1.1.2 Epidemiologi

Sepsis merupakan keadaan yang dapat dicegah dan mengancam nyawa yang ditandai dengan disfungsi organ yang parah. Pada tahun 2017, diperkirakan 49 juta kasus dan 11 juta kematian terkait sepsis di seluruh dunia, yang menyumbang hampir 20% dari semua kematian global. Infeksi primer merupakan penyebab utama sepsis dan mortalitas terkait sepsis selama tiga dekade terakhir. Sepsis mempengaruhi populasi yang rentan seperti wanita hamil dan baru melahirkan, neonatus, anak kecil, orang tua, individu dengan kondisi kronis dan *immunocompromised* (World Health Organisation, 2020).

Pengamatan 1 bulan pada tahun 2012 di ruang rawat intensif Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta menunjukkan sepsis berat dan

renjatan septik ditemukan pada 23 dari 84 kasus perawatan intensif, dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% dan angka kematian pada fase dini mencapai 34,7%. Data Koordinator Pelayanan Masyarakat Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM menunjukkan jumlah pasien yang dirawat dengan diagnosis sepsis sebesar 10,3 % dari keseluruhan pasien yang dirawat di ruang rawat penyakit dalam. Renjatan septik merupakan penyebab kematian tertinggi selama 3 tahun berturut-turut (2009-2011), yaitu pada 49% kasus kematian pada tahun 2009 dan meningkat menjadi 55% pada tahun 2011 (data tidak dipublikasi) (Kemenkes RI, 2017).

### 1.1.3 Faktor Risiko

*Nice Institute for Health and Care Excellence (NICE)* mengakui bahwa penilaian klinis selalu diperlukan dan bertujuan untuk memastikan pasien dinilai dengan tepat untuk memilih dan menemukan faktor-faktor petunjuk tentang adanya sepsis. beberapa kelompok yang memiliki risiko tinggi untuk terjadinya sepsis, yaitu: (Tavaré and O'Flynn, 2017)

- a. Pasien berusia <1 tahun atau >75 tahun, atau sangat pasien lemah
- b. Pasien yang memiliki gangguan sistem kekebalan karena penyakit atau obat-obatan (kemoterapi, kortikosteroid, imunosupresan)
- c. Pasien yang telah menjalani operasi, atau tindakan invasif lainnya prosedur, dalam 6 minggu terakhir
- d. Pasien dengan gangguan integritas kulit (seperti luka, luka bakar, lecet, atau infeksi kulit)
- e. Penyalahgunaan obat intravena
- f. Pasien dengan *indwelling line* atau kateter.
- g. Wanita yang sedang hamil atau melahirkan atau mengalami penghentian kehamilan atau keguguran dalam 6 minggu terakhir.

#### 1.1.4 Etiologi

Sepsis dapat disebabkan oleh berbagai penyakit infeksi oleh bakteri, jamur atau virus. Sepsis digambarkan sebagai sindrom yang disebabkan paling banyak oleh bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif yang sering menyebabkan sepsis yaitu *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, dan *Escherichia coli* sedangkan bakteri gram positif yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae*. Patogen jamur utama pada sepsis yaitu *Candida albicans*, berhubungan dengan angka kematian yang relatif tinggi. Patogen virus yang paling umum yaitu influenza dan virus dengue di daerah tropis, keduanya dapat menyebabkan epidemi musiman. Strain influenza yang virulen dapat menyebabkan kematian sebesar 17% pada pasien yang sakit kritis (Grondman *et al.*, 2020).

Prevalensi sepsis karena virus yang dilaporkan sangat rendah (<5%). Angka kultur negatif pada sepsis umumnya tinggi, (hingga 30%) sepsis virus mungkin memiliki peranan penting dari pasien-pasien ini dan mungkin tidak terdiagnosis. Sebuah penelitian di Asia Tenggara menunjukkan bahwa patogen virus dapat dideteksi pada 15% orang dewasa menggunakan serangkaian tes diagnostik, hal ini menunjukkan bahwa penyebab virus masih harus dipertimbangkan pada pasien dengan sepsis (Grondman *et al.*, 2020).

#### 1.1.5 Patofisiologi

Definisi sepsis terkini adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon *host* yang tidak teratur terhadap infeksi dan merupakan interaksi kompleks antara faktor pro-inflamasi dan anti-inflamasi yang menentukan nasib individu. Definisi sebelumnya dari sepsis berdasarkan kriteria SIRS difokuskan hanya pada proses inflamasi yang berlebihan. Respon pro-inflamasi dan anti-inflamasi telah terjadi lebih awal dengan proses hiperinflamasi yang lebih dominan, bersamaan dengan perubahan besar dalam jalur nonimunologi seperti kardiovaskuler, saraf,



metabolism dan koagulasi. Sepsis juga sering melibatkan disfungsi organ. Sebagian besar penderita sepsis menunjukkan fokus infeksi jaringan sebagai sumber bakteremia, hal ini disebut sebagai bakteremia sekunder (Hermawan, 2015; Shen *et al.*, 2017).

### **Respon Tubuh terhadap patogen**

Pertahanan terhadap patogen terdiri dari dua jenis reaksi, imun bawaan (*innate*, non-spesifik) dan imun adaptif (spesifik). Komponen utama imun bawaan adalah barier epitel yang menghalangi masuknya mikroba, sel fagosit (terutama neutrofil dan makrofag), sel dendritik (DC), sel *natural killer* (NK) dan sel limfoid bawaan lainnya, dan beberapa protein plasma, termasuk protein sistem komplemen. Fagosit, sel dendritik dan sel-sel lain, seperti sel epitel, mengekspresikan reseptor yang merasakan adanya agen infeksi dan zat yang dilepaskan dari sel mati. Struktur mikroba yang dikenali oleh reseptor ini disebut pola molekuler terkait-patogen (*patogen-associated molecular patterns*, PAMPs). Zat yang dilepaskan dari sel yang terluka dan nekrotik disebut pola molekuler terkait-kerusakan (*damaged-associated molecular patterns*, DAMPs). Reseptor seluler yang mengenali molekul ini sering disebut reseptor pengenalan pola (*pattern-recognition receptor*, PRR). Reseptor imun bawaan utama yaitu *toll-like receptors* (TLRs), *nucleotide oligomerization domain-containing protein-like receptors* (NLRs), *C-type lectin-like receptors* (CLRs), *retinoid acid-inducible gene-like receptors* (RLRs) dan *cytosolic DNA sensors*. (Kumar, Abbas and Aster, 2018)

Sistem imun bawaan memberikan pertahanan host dengan dua reaksi utama berikut (Kumar, Abbas and Aster, 2018) :

- a. Peradangan. Sitokin dan produk aktivasi komplemen, serta mediator lain, diproduksi selama reaksi imun bawaan dan memicu komponen vaskular dan seluler inflamasi. Leukosit yang direkrut menghancurkan patogen dan menelan serta menghilangkan sel-sel yang rusak

- b. Pertahanan anti-virus. Interferon tipe 1 yang diproduksi sebagai respons terhadap virus bekerja pada sel yang terinfeksi dan tidak terinfeksi dan mengaktifkan enzim yang mendegradasi asam nukleat virus dan menghambat replikasi virus.

Sistem imun bawaan menghasilkan sinyal yang merangsang respons imun adaptif berikutnya yang lebih kuat. Sistem imun adaptif terdiri dari limfosit dan produknya, termasuk antibodi. Ada dua jenis imunitas adaptif: imunitas humoral, yang dimediasi oleh protein terlarut yang disebut antibodi yang diproduksi oleh limfosit B (sel B), dan imunitas yang dimediasi sel (atau seluler), yang dimediasi oleh limfosit T (sel T). Antibodi memberikan perlindungan terhadap patogen ekstraseluler dalam darah, permukaan mukosa, dan jaringan. Limfosit T penting dalam pertahanan melawan mikroba intraseluler (Kumar, Abbas and Aster, 2018).

Antibodi menandai benda asing sebagai sasaran untuk perusakan oleh sistem komplemen, fagosit, atau sel NK sambil meningkatkan sistem pertahanan lain tersebut melalui (Kumar, Abbas and Aster, 2018) :

1. Pengaktifan sistem komplemen dengan berikatan dan mengaktifkan C1, komponen pertama sistem komplemen. Lalu memicu kaskade reaksi yang menyebabkan pembentukan kompleks penyerang membran sel penginvansi yang mengandung antigen pemicu proses aktivasi.
2. Meningkatkan fagositosis. Antibodi, khususnya IgG, bekerja sebagai opsonin.
3. Merangsang sel NK. Pengikatan antibodi ke antigen juga memicu serangan sel NK ke sel target yang mengandung antigen tersebut

Respon imun adaptif melawan bakteri intrasel dengan melibatkan sel limfosit T dan aktivasi sel fagosit (*cell-mediated immunity*). Sel T melawan infeksi melalui 2 cara, yaitu pertama sel T helper (CD4+) mengaktifkan sel fagosit dan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), menyebabkan matinya bakteri yang bertahan dan memperbanyak diri dalam sel fagosit, dan kedua sel T sitotoksik (CD8+) menghancurkan sel terinfeksi termasuk mengeliminasi bakteri di dalamnya. Terhadap bakteri ekstrasel respon imun melibatkan

antibodi terhadap antigen dinding sel dan toksin bakteri. Antibodi berperan melalui mekanisme netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen melalui jalur klasik (Kumar, Abbas and Aster, 2018).

### **Respon inflamasi**

Inflamasi sebagai tanggapan imunitas tubuh terhadap berbagai macam stimulasi imunogen dari luar. Berbagai jenis sel akan teraktivasi dan memproduksi berbagai jenis mediator inflamasi termasuk berbagai sitokin. Sitokin sebagai mediator inflamasi tidak berdiri sendiri dalam sepsis, tetapi juga banyak faktor lain (non sitokin) yang berperan dalam menentukan perjalanan suatu penyakit. Sitokin pro-inflamasi yaitu *tumor necrosis factor* (TNF), *interleukin-1* (IL-1), *interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ) bekerja membantu sel menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Sitokin anti-inflamasi yaitu IL-1 reseptor antagonis (IL-1ra), IL-4, IL-10 yang bertugas untuk memodulasi jika keseimbangan kerja antara pro-inflamasi dan anti-inflamasi ini tidak tercapai dengan sempurna maka dapat memberikan kerugian bagi tubuh. (Hermawan, 2015)

Tiga fase respon inflamasi dalam sepsis: 1) pelepasan toksin bakteri; 2) pelepasan mediator (sitokin) sebagai respon terhadap infeksi; dan 3) efek dari mediator spesifik yang berlebihan. Pada fase 1, bakteri gram negatif dan positif mampu menyebabkan sepsis melalui endotoksin dan eksotoksin. Bakteri gram negatif memiliki lipopolisakarida (LPS) sebagai endotoksin. *Lipopolysaccharides-binding protein* (LBP) bersirkulasi di darah dan cairan ekstrasel, mengikat lipid A (bagian yang bersifat bioaktif pada LPS) dan membawa LPS ke *cluster of differentiation* 14 (CD14) pada monosit, makrofag, dan neutrofil. Interaksi antara kompleks LBP-LPS dan reseptor CD14, memungkinkan LPS berikatan dengan TLR4, sehingga menimbulkan sinyal untuk dihantarkan ke inti sel yang merangsang produksi dan pelepasan mediator inflamasi. Bakteri gram positif memiliki LTA dan *muramyl dipeptides* (MDP) sebagai endotoksin dan superantigen sebagai eksotoksin (Hermawan, 2015; Purwanto and Astrawinata, 2018).

Pada fase 2, interaksi antara PRR dan PAMPs menyebabkan aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), suatu faktor transkripsi yang memicu sintesis dan pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan CXCL-8 (IL-8). Sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-1 mengaktifkan endotel dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti selektin-E, *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) sebagai ligan untuk integrin dari leukosit. Selain itu, TNF- $\alpha$  dan IL-1 meningkatkan sekresi kemokin seperti CXCL1 yang terikat pada reseptornya di neutrofil, dan CCL2 di monosit, sehingga meningkatkan afinitas integrin leukosit terhadap ligannya, dan meningkatkan migrasi leukosit. Sitokin TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 juga menginduksi hati untuk mengekspresikan protein fase akut seperti CRP, *serum amyloid protein* (SAP), dan fibrinogen. Superantigen mengaktifkan limfosit T dan merangsang produksi IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Interleukin-2 berperan dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit T naif menjadi limfosit T efektor. Interferon- $\gamma$  berperan dalam imunitas yang dimediasi sel terhadap mikroba intrasel, mengaktifkan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan meningkatkan migrasi leukosit. Selain itu, IL-2 dan IFN- $\gamma$  memicu makrofag untuk melepaskan TNF- $\alpha$  dan IL-1 (Hermawan, 2015; Purwanto and Astrawinata, 2018).

Pada fase 3, sitokin proinflamasi mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi reseptor adhesi dan menyebabkan kerusakan sel endotel dengan menginduksi adhesi neutrofil, monosit, makrofag, dan trombosit ke sel endotel. Sel-sel efektor ini melepaskan mediator seperti protease, oksidan, prostaglandin, dan *leukotrien*, yang akan merusak endotel sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, dan gangguan keseimbangan prokoagulan-antikoagulan. Peningkatan aktivitas iNOS meningkatkan sintesis berlebihan nitrit oksida (NO), yaitu suatu vasodilator poten dan merupakan mediator kunci pada syok septik (Hermawan, 2015; Purwanto and Astrawinata, 2018).

Kerusakan endotel pembuluh darah tersebut akan menyebabkan terjadinya gangguan vaskular (*vaskular leak*) sehingga menyebabkan aktivasi kaskade koagulasi oleh faktor jaringan, konsumsi fibrinogen, deposit fibrin, serta aktivasi dan konsumsi trombosit. Hal tersebut dapat menyebabkan kegagalan fungsi organ multipel. (Hermawan, 2015).

### **1.1.6 Manifestasi Klinis**

Gejala klinik sepsis biasanya tidak spesifik, meliputi demam, menggigil, dan gejala konstitutif seperti lelah, malaise, gelisah atau kebingungan. Gejala tersebut tidak khusus untuk infeksi dan dapat dijumpai pada banyak macam kondisi inflamasi non-infeksius. Sumber infeksi merupakan determinan penting untuk terjadinya berat dan tidaknya gejala-gejala sepsis. Gejala sepsis akan menjadi lebih berat pada penderita usia lanjut dan dengan penyakit penyerta, yang sering diikuti gejala *Multiple Organ Distress Syndrome* (MODS) sampai dengan terjadinya syok sepsis (Hermawan, 2015).

### **1.1.7 Diagnosis**

*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) tahun 2016 mengeluarkan pedoman sepsis mengenai kriteria klinis untuk mengidentifikasi pasien dengan sepsis, skrining pasien kemungkinan mengalami sepsis, dan syok septik (Singer *et al.*, 2016).

- a. Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respon *host* yang tidak teratur terhadap infeksi. Disfungsi organ diidentifikasi melalui perubahan atau peningkatan skor SOFA  $\geq 2$  poin akibat infeksi (Singer *et al.*, 2016).

Skor SOFA merupakan sistem penilaian yang lebih dikenal, maka satuan tugas merekomendasikan penggunaannya, dimana pasien dengan skor SOFA 2 atau lebih memiliki tingkat mortalitas kurang lebih sekitar 10% pada populasi pasien di rumah sakit dengan dugaan

infeksi. Skor SOFA dengan nilai 2 atau lebih dapat diidentifikasi sebagai peningkatan resiko terjadinya kematian sekitar 2 – 25 kali lipat dibandingkan dengan pasien-pasien yang memiliki nilai skor SOFA kurang dari 2 (Tabel 1). Skor SOFA meliputi 6 komponen fungsi organ yaitu respirasi, koagulasi (platelet atau trombosit), hepar (kadar bilirubin), kardiovaskular, sistem saraf pusat, dan ginjal (kadar kreatinin) (Singer *et al.*, 2016; Putra, 2018).

Tabel 1. Skor SOFA (Putra, 2018)

Sistem	0	1	2	3	4
<b>Respirasi</b> PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) dengan bantuan pernafasan	<100 (13,3) dengan bantuan pernafasan
<b>Koagulasi</b> Platelet (x10 <sup>3</sup> /uL)	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b> Bilirubin mg/dL (umol/L)	<1,2 (20)	1,2 – 1,9 (20 – 32)	2,0 – 5,9 (33 – 101)	6,0 – 11,9 (102 – 204)	>12,0 (>204)
<b>Kardiovaskular</b> Hipotensi	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 / dobutamine (ug/kg/min)	Dopamin 5,1 – 15 / epinefrin ≤0,1 / norepinefrin ≤ 0,1 (ug/kg/min)	Dopamin >15 / epinefrin >0,1 / norepinefrin > 0,1 (ug/kg/min)
<b>SSP</b> GCS	15	13 – 14	10 – 12	9 – 6	<6
<b>Ginjal</b> Kreatinin mg/dL (umol/L)	<1,2 (110)	1,2 – 1,9 (110 – 170)	2,0 – 3,4 (171 – 299)	3,5 – 4,9 (300 – 440)	>5,0 (>440)
Output urin				<500 mL/hari	<200 mL/hari

Ket: SSP: sistem saraf pusat; GCS: *glasgow coma scale*

- b. Skrining pasien dapat menggunakan qSOFA untuk membantu klinisi dalam mempertimbangkan kemungkinan infeksi pada pasien yang sebelumnya tidak dikenali sebagai pasien yang terinfeksi sehingga dapat segera memulai atau meningkatkan terapi yang sesuai, dan untuk mempertimbangkan rujukan ke ICU atau meningkatkan

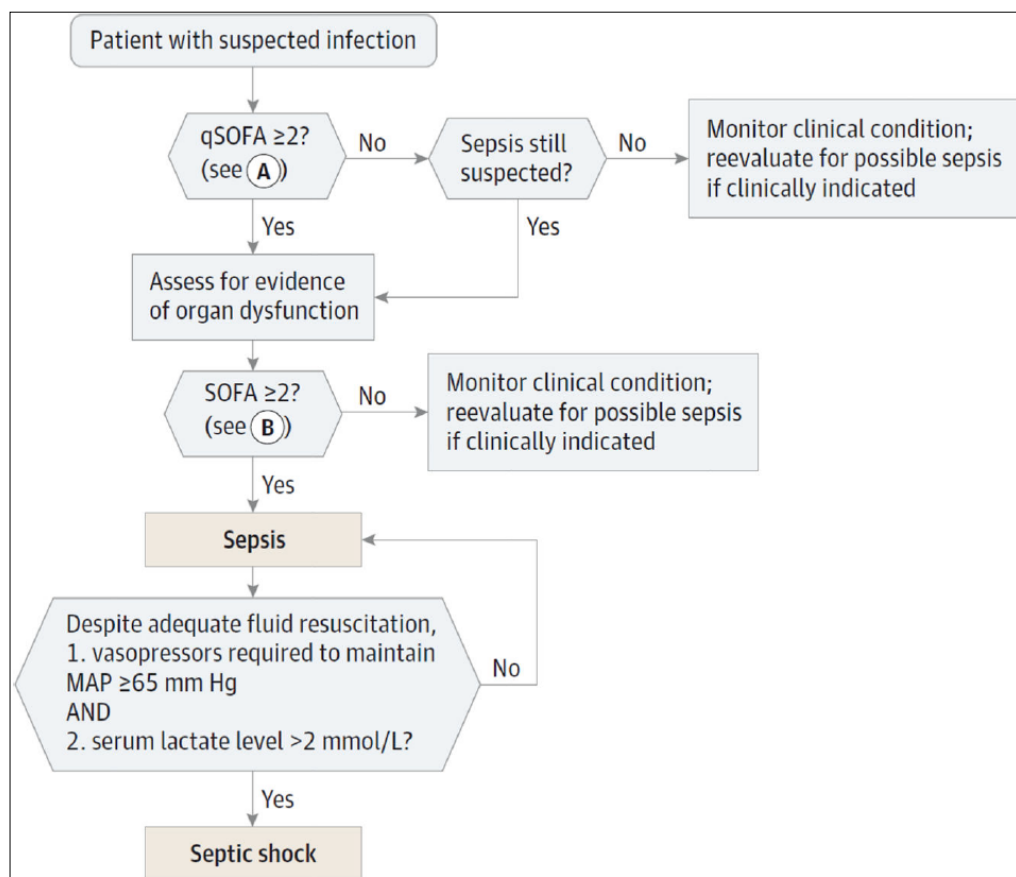
frekuensi pemantauan. Skor qSOFA  $\geq 2$  mengindikasikan terdapat disfungsi organ (Singer *et al.*, 2016).

Tabel 2. Skor qSOFA (Putra, 2018)

Kriteria qSOFA	Nilai
Laju pernapasan $\geq 22$ kali/menit	1
Perubahan status mental atau kesadaran	1
Tekanan darah sistolik $\leq 100$ mmHg	1

- c. Syok septik adalah hipotensi yang menetap dan membutuhkan pemberian vasopresor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP)  $\geq 65$  mmHg dan kadar laktat serum  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL) walaupun dengan resusitasi cairan yang adekuat (Singer *et al.*, 2016).

Alur pedoman kriteria klinis untuk mengidentifikasi pasien sepsis dan syok septik (Singer *et al.*, 2016)



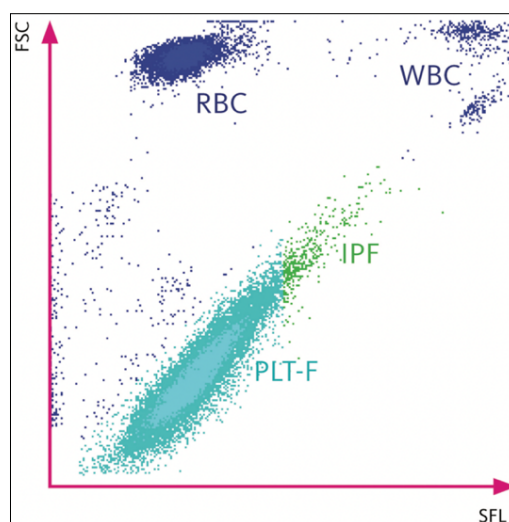
Gambar 1. Alur kriteria pasien sepsis dan syok sepsis (Singer *et al.*, 2016)

Biomarker untuk mendiagnosis sepsis memungkinkan intervensi dini yang dapat membantu mengurangi risiko kematian. Biomarker laboratorium yang dapat diperiksa yaitu penanda inflamasi (*C-Reactive protein*, CRP), *lactate dehydrogenase* (LDH), prokalsitonin (PCT), *immature granulocytes* (IG) dan *immature platelet fraction* (IPF) dapat membantu untuk diagnosis dini sepsis (Arif, 2021).

## 2.2 IMMATURE PLATELET FRACTION

*Immature Platelet Fraction* (IPF) adalah pemeriksaan fraksi trombosit muda atau trombosit retikulat di darah perifer dengan kandungan *ribonucleic acid* (RNA) yang lebih tinggi dibandingkan dengan trombosit matang yang diperiksa dengan metode *flowcytometry*. Pengukuran IPF dengan menggunakan *fluorescent dye* yang mengandung *polymethine* dan *oxazine* akan berikatan dengan RNA. Kedua zat warna ini menembus membran sel, mewarnai setiap RNA dalam sel darah merah dan trombosit, dan sel-sel yang diwarnai kemudian dilewatkan melalui sinar laser dioda semikonduktor (*forward scatter*, FSC, *side scatter*, dan *side fluorescence*, SFL) sehingga menghasilkan sinyal yang akan ditangkap oleh detektor (Briggs and Bain, 2017; Khodaiji, 2019).

Parameter IPF diperoleh dari alat pemeriksaan hematologi otomatis Sysmex XN series (Gambar 2) (Meintker and Krause, 2020).



Gambar 2. Scattergram IPF pada alat Sysmex XN series (Meintker and Krause, 2020)



Trombositopenia merupakan salah satu masalah serius dan paling sering terjadi pada sepsis. Trombositopenia dapat disebabkan oleh kegagalan sentral dan penghancuran trombosit di perifer yang merupakan indikator aktivitas megakariopoitik. Aktivitas sumsum tulang rendah pada pasien dengan trombositopenia sentral sehingga IPF akan rendah. Trombositopenia yang disebabkan oleh karena akselerasi penghancuran trombosit di perifer, sumsum tulang akan mengkompensasi dengan melepaskan trombosit imatur ke dalam sirkulasi darah, yang dapat dinilai dengan peningkatan IPF (Imperiali *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2020).

Pemeriksaan IPF memperkirakan produksi dari trombosit dan dapat membedakan antara trombositopenia yang disebabkan oleh kegagalan sumsum tulang akibat agen toksik atau infeksi sistemik. Tauseef dan kawan-kawan melaporkan bahwa IPF memiliki korelasi yang sesuai dengan hasil kultur darah yang positif dan akan meningkat sebelum terjadinya sepsis sehingga dapat menjadi faktor prognostik yang untuk menilai derajat keparahan dan mortalitas pada pasien sepsis (Tauseef *et al.*, 2021).

Aktivitas sumsum tulang pada pasien sepsis menyebabkan peningkatan pelepasan trombosit di perifer. Mekanisme yang menyebabkan peningkatan produksi IPF pada pasien sepsis berhubungan dengan peningkatan produksi sitokin yang terjadi karena keadaan inflamasi. Peningkatan IPF juga disebabkan karena peningkatan *turnover* trombosit akibat peningkatan konsumsi trombosit selama sepsis. Peningkatan jumlah trombosit imatur berperan dalam pembentukan mikrotrombus dan kegagalan organ sehingga meningkatkan risiko keparahan dan mortalitas pada sepsis. IPF berperan dalam pemantauan pasien dengan sepsis atau syok septik yang dinilai bersama dengan skor SOFA yang dapat digunakan secara rutin (Imperiali *et al.*, 2018; Hvas, Larsen and Pasalic, 2020).

Tinjauan sistematis oleh Thorup dan kawan-kawan pada tahun 2019 menunjukkan hubungan antara peningkatan IPF dengan mortalitas dan

keparahan sepsis. Penanda IPF dapat digunakan bersama dengan skor SOFA dan qSOFA untuk pemantauan pasien sepsis (Thorup, Christensen and Hvas, 2020).

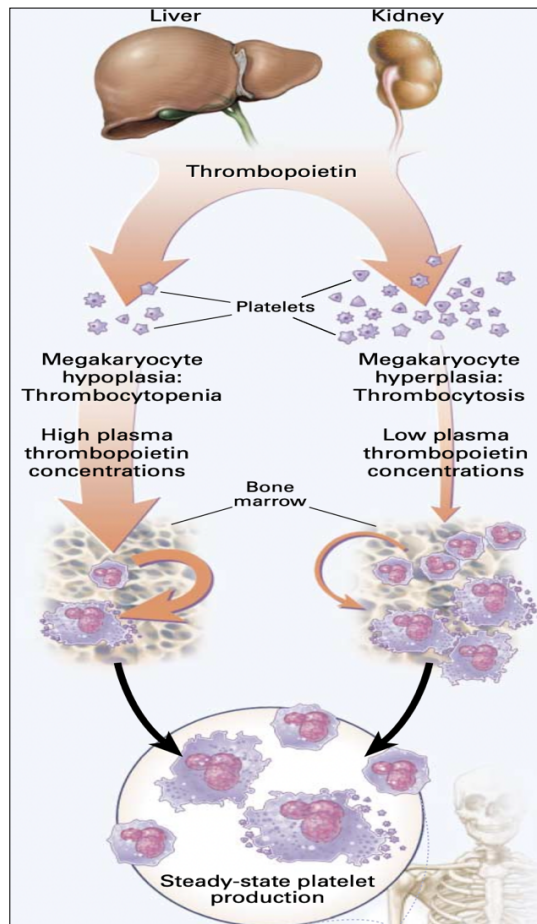
Tabel 3. Penelitian IPF pada Sepsis

No	Peneliti	Tahun/negara	Sampel Penelitian	Resume
1	Hubert et al	2015 / Brazil	12 pasien sepsis berat, 1 pasien sepsis non komplikata dan 18 pasien penyakit kritis non sepsis	Nilai IPF lebih tinggi pada pasien sepsis berat dan berkorelasi dengan beratnya sepsis.
2	Park et al	2016 / Seoul	312 pasien dengan infeksi	IPF memiliki sensitivitas dan akurasi (89,8% dan 83,2%) yang tinggi dalam membedakan berat sepsis.
3	Buoro et al	2018 / Italia	21 pasien sepsis dibandingkan 41 pasien non sepsis di ICU.	IPF memiliki efikasi yang sama dengan CRP dalam mengidentifikasi onset sepsis. Peningkatan IPF absolut dikaitkan dengan peningkatan resiko terjadinya sepsis 2 hari sebelum onset sepsis.
4	Djuang et al	2018/ Indonesia	17 pasien SIRS, 27 pasien sepsis dan 27 pasien sepsis berat.	Korelasi negatif antara jumlah platelet dengan IPF pada ketiga kelompok dan penurunan jumlah trombosit dikaitkan dengan non-survival pada sepsis.
6	Tiro et al	2020/ Indonesia	49 pasien sepsis	IPF dan kadar TPO meningkat sejalan dengan meningkatnya skor SOFA dan penurunan jumlah trombosit ( $p=0,014$ dan $0,008$ ) serta adanya korelasi yang positif kuat antara nilai IPF dan kadar TPO pada pasien sepsis ( $r=0,606$ , $p<0,001$ ).

### 2.3 TROMBOPOIETIN

Trombopoietin (TPO) merupakan regulator utama turunan megakariotik dan merangsang produksi trombosit. Trombopoietin diproduksi sel hepatosit hati dan ginjal serta dilepaskan dalam sirkulasi (Gambar 3). Trombosit memiliki reseptor untuk trombopoietin dan mengeluarkan dari plasma. Pada keadaan normal, TPO dalam darah berikatan dengan reseptor c-Mpl trombosit sehingga menghasilkan kadar

TPO normal. Pada keadaan inflamasi dan trombositopenia, produksi TPO di hati meningkat dan kadar TPO meningkat yang disebabkan oleh peningkatan produksi TPO (Kaushansky, 1998; Xu *et al.*, 2022).



Gambar 3. Regulasi Trombopoietin (Kaushansky, 1998)

Beberapa penelitian terkait kadar TPO dan sepsis dirangkum pada Tabel 4 (Segre *et al.*, 2014; Tiro, Bahrun and Arif, 2020; Xu *et al.*, 2022).

Tabel 4. Penelitian Trombopoietin pada Sepsis

No	Peneliti	Tahun/negara	Sampel Penelitian	Resume
1	Zakynthinos et al	2004	152 pasien sepsis (69 sepsis berat, 59 syok septik), 24 pasien sehat sebagai kontrol.	Peningkatan TPO pada sepsis dibandingkan kontrol serta kadar yang lebih tinggi pada pasien sepsis berat dan syok septik. TPO memiliki hubungan dengan berat sepsis secara independen. TPO memiliki korelasi dengan kadar IL-6 dan CRP.

Lanjutan Tabel 4

No	Peneliti	Tahun/ negara	Sampel Penelitian	Resume
2	Segre et al	2014 / Italia	13 pasien SIRS, 29 pasien sepsis, 8 pasien sepsis berat dan 3 pasien syok septik	TPO sebagai marker yang potensial tidak hanya untuk memperkirakan derajat sepsis tetapi juga diagnosis dini pada sepsis.
3	Tiro et al	2020/ Indonesia	49 pasien sepsis	IPF dan kadar TPO meningkat sejalan dengan meningkatnya skor SOFA dan penurunan jumlah trombosit ( $p=0,014$ dan $0,008$ ) serta adanya korelasi yang positif kuat antara nilai IPF dan kadar TPO pada pasien sepsis ( $r=0,606$ , $p<0,001$ ).
4	Xu et al	2022 / Cina	90 pasien sepsis dan 110 pasien sebagai kontrol	Kadar TPO berhubungan dengan sepsis. Peningkatan kadar TPO dan jumlah trombosit yang rendah menunjukkan bahwa trombopoietin dapat menjadi protein fase akut pada pasien dengan infeksi.

Peningkatan kadar TPO terjadi pada beberapa penyakit yang berhubungan dengan trombositopenia, dimana peningkatan TPO yang bersirkulasi merupakan respon terhadap perubahan hematopoiesis sumsum tulang atau kegagalan sumsum tulang. Trombopoietin meningkat karena masuknya endotoksin dalam sel pada pasien sepsis terutama pada sepsis berat dan syok septik. Peningkatan TPO berkorelasi dengan peningkatan aktivasi trombosit dan adhesi trombosit-monosit yang terlibat dalam kerusakan multi organ pada pasien sepsis (Segre *et al.*, 2014).

Meta analisis oleh Margraf dan kawan-kawan pada tahun 2021 melaporkan bahwa peningkatan kadar trombopoietin terjadi baik pada sepsis maupun sepsis berat dan dapat digunakan untuk menilai kejadian sepsis pada pasien. Trombopoietin tidak dapat digunakan untuk membedakan antara sepsis berat dan syok septik tetapi dapat menunjukkan perbedaan pada produksi dan konsumsi trombosit selama sepsis (Margraf, Liu and Zarbock, 2021).