

**DISERTASI**

**HUBUNGAN KADAR PENTRAXIN-3 DAN PROKALSITONIN  
DENGAN SKOR *SEQUENTIAL ORGAN FAILURE*  
*ASSESSMENT* (SOFA) PADA PASIEN SEPSIS**

*THE CORRELATION OF PENTRAXIN-3 AND PROCALCITONIN LEVELS WITH  
SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESMENT (SOFA) SCORES IN SEPSIS PATIENTS*

**Hery Irawan**



**PROGRAM STUDI SUBSPELIALIS ANESTESIOLOGI  
DAN TERAPI INTENSIF**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**HUBUNGAN KADAR PENTRAXIN-3 DAN PROKALSITONIN  
DENGAN SKOR *SEQUENTIAL ORGAN FAILURE  
ASSESSMENT (SOFA)* PADA PASIEN SEPSIS**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis-2 (Sp-2)

Program Studi

Subspesialis Anestesiologi Dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

**Hery Irawan**

**PROGRAM STUDI SUBSPELIALIS ANESTESIOLOGI DAN  
TERAPI INTENSIF  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**



**LEMBAR PENGESAHAN (DISERTASI)**

**HUBUNGAN KADAR PENTRAXIN-3 DAN PROKALSITONIN DENGAN SKOR SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA) PADA PASIEN SEPSIS**

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Hery Irawan, Sp.An-TI  
Nomor Pokok: C018212003

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

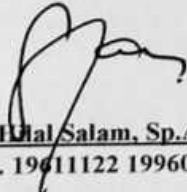
Pada tanggal 10 Juni 2024


Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Dr. dr. Syamsul Huda Salam, Sp.An-TI, Subsp.T.I(K)  
NIP. 19611122 199603 1 001

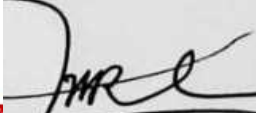
  
Dr. dr. Hisbullah Amin, Sp.An-TI, Subsp.TI(K),  
Subsp An.Kv(K)  
NIDK. 88 59 52 0016


Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

  
Ramli Ahmad, Sp.An-TI,  
Subsp.An.O.(K)  
NIP. 19590323 198702 1 001

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

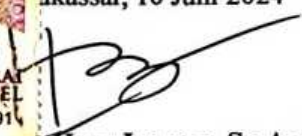
**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI  
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, Disertasi berjudul “Hubungan Kadar Pentraxin-3 dan Prokalsitonin dengan Skor *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* pada Pasien Sepsis” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K) selaku pembimbing utama dan Dr. dr. Hisbullah Amin, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K), Subsp. An. Kv (K) selaku pembimbing pendamping). 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 Disertasi ini. Sebagian dari isi Disertasi ini telah dipublikasikan di **Crit Care Shock, Volume 27, Halaman 197-204, dan ISSN : 14107767**) sebagai artikel dengan judul “*The Correlation Of Pentraxin-3 and Procalcitonin Levels with Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scores In Sepsis Patients*”.

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



akassar, 10 Juni 2024

  
**Dr. Hery Irawan, Sp.An-TI**  
C018212003



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## PRAKATA


Ucapan puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Pertama-tama, saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada keluarga dan orang-orang terdekat saya yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menyelesaikan disertasi ini dengan baik dan tepat pada waktunya.

Saya juga berterima kasih yang tak terhingga kepada dosen pembimbing Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K), dan Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K), Subsp.An.Kv.(K) yang telah meluangkan waktu dan selalu memberikan arahan, masukan, dan bimbingan dengan penuh kesabaran memberikan dedikasi serta dukungan selama proses penelitian.

Saya mengucapkan terima kasih banyak kepada seluruh staf pengajar Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif dan manajemen nyeri atas segala dukungan dan bimbingan yang diberikan selama proses pendidikan. Saya juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf administrasi Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif dan manajemen nyeri atas segala bantuan yang diberikan selama proses pendidikan. Tidak lupa, saya mengucapkan terima kasih kepada teman Sejawat Peserta Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif, yang senantiasa memberikan semangat dalam menjalani pendidikan. Semoga disertasi ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran dalam ilmu anestesiologi dan terapi intensif di masa depan.

Makassar, 20 Juni 2024



Hery Irawan





## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa di mana ada disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Secara klinis, dapat digambarkan bahwa disfungsi organ memiliki peningkatan skor sequential organ failure assessment (SOFA) > 2 poin atau lebih terkait dengan peningkatan risiko kematian di rumah sakit. Kadar pentraxin-3, procalcitonin dan laktat dilaporkan sebagai biomarker untuk menilai tingkat keparahan atau mortalitas pada pasien sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara pentraxin 3 dan kadar prokalsitonin dengan skor SOFA pada pasien sepsis.

**Metode :** Desain studi dengan Analitik observasional ini dengan studi Potong melintang untuk menilai korelasi tingkat Pentraxin-3 (PTX-3) dan Procalcitonin (PCT) dengan skor SOFA pasien sepsis. Penelitian ini dilakukan di ICU RS Wahidin Sudirohusodo dan Pusat Laboratorium Medis Universitas Hasanuddin dari Desember 2023 hingga April 2024 pada 32 pasien dengan klinis sepsis. Sampel darah dikumpulkan untuk mengukur kadar pentraxin-3 dan prokalsitonin pada hari 1 dan hari 2 pada pasien sepsis dengan Teknik ELISA.

**Hasil:** Hasil penelitian ini menggunakan uji Wilcoxon menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam tingkat pentraxin 3 diperoleh pada hari pertama dan kedua perawatan ICU ( $p = 0,036$ ). Demikian pula, pada kadar prokalsitonin, ada juga perbedaan yang signifikan dalam kadar prokalsitonin pada hari perawatan ICU pertama dan kedua. Dengan menggunakan uji korelasi Spearman, ditemukan bahwa, pada hari pertama dan kedua, ditemukan korelasi yang signifikan antara prokalsitonin dan skor SOFA ( $p=0,008$ ). Pada studi ini ditemukan korelasi positif antara kadar Pentraxin-3, procalcitonin dan Skor SOFA.

**Simpulan:** Pentraxin 3 dan kadar prokalsitonin berkorelasi dengan skor SOFA pada pasien sepsis yang dirawat di ICU

## ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis is a life-threatening organ dysfunction in which there is a dysregulation of the body's response to infection. Clinically, it can be described that organ dysfunction has an increased sequential organ failure assessment (SOFA) score of > 2 points or more associated with an increased risk of death in hospital. Levels of pentraxin-3, procalcitonin and lactate were reported as biomarkers to assess severity or mortality in sepsis patients. This study aims to determine the correlation between pentraxin 3 and procalcitonin levels with SOFA scores in sepsis patients.

**Design :** Design this study with Observational Analytics with a Cross-section study to assess the correlation of Pentraxin-3 (PTX-3) and Procalcitonin (PCT) levels with the SOFA score of sepsis patients. This study was conducted in the ICU of Sudirohusodo Hospital and the Medical Laboratory Center of Hasanuddin y from December 2023 to April 2024 on 32 patients with clinical sepsis. nples were collected to measure pentraxin-3 and procalcitonin levels on 1 day 2 in sepsis patients with the ELISA Technique.



**Results:** The results of this study using the Wilcoxon test showed a significant difference in the level of pentraxin 3 obtained on the first and second days of ICU treatment ( $p = 0.036$ ). Similarly, in procalcitonin levels, there was also a significant difference in procalcitonin levels on the first and second days of ICU treatment. Using the Spearman correlation test, it was found that, on the first and second days, a significant correlation was found between procalcitonin and the SOFA score ( $p=0.008$ ). In this study, a positive correlation was found between Pentraxin-3 levels, procalcitonin and SOFA Score.

**Conclusions:** Pentraxin 3 and procalcitonin levels correlated with SOFA scores in ICU-treated sepsis patients



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN.....	ii
PRAKATA.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1.LATAR BELAKANG.....	1
1.2.RUMUSAN MASALAH.....	5
1.3.TUJUAN PENELITIAN.....	5
1.3.1. TUJUAN UMUM.....	5
1.3.2. TUJUAN KHUSUS.....	5
1.4.HIPOTESIS PENELITIAN.....	5
1.5.MANFAAT PENELITIAN.....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. SEPSIS.....	7
2.2. SKOR <i>SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT</i> (SOFA).....	11
2.3. PROCALCITONIN.....	17
2.4. PENTRAXIN-3.....	21
2.5. HUBUNGAN PENTRAXIN-3 & PROCALCITONIN DENGAN SKOR SOFA.....	23
BAB 3. KERANGKA PENELITIAN.....	26
3.1. KERANGKA TEORI.....	26
3.2. KERANGKA KONSEP.....	27
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	28
4.1. DESAIN PENELITIAN.....	28
4.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	28
4.3. KLASIFIKASI.....	28





4.4. SAMPEL PENELITIAN DAN CARA PENGAMBILAN DATA .....	28
4.5. PERKIRAAN BESARAN SAMPEL .....	29
4.6. KRITERIA INKLUSI, EKSKLUSI DAN <i>DROP OUT</i> .....	30
4.7. DEFENISI OPERASIONAL .....	31
4.8. ALUR PENELITIAN.....	34
4.9. JADWAL PENELITIAN .....	35
4.10. IJIN PENELITIAN DAN REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK.....	35
4.11. ANALISIS DATA.....	35
4.12. PERSONALIA PENELITIAN .....	36
4.13. PERKIRAAN BIAYA PENELITIAN .....	36
BAB 5. HASIL PENELITIAN .....	37
5.1. KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN.....	37
5.2. ANALISIS UJI KORELASI PENTRAXIN-3, PROCALSITONIN, SKOR SOFA.	38
5.3. ANALISIS UJI KORELASI PENTRAXIN-3, PROCALSITONIN DENGAN KIMIA DARAH.....	39
5.4. ANALISIS UJI KORELASI ANTARA PENTRAXIN-3, PROCALSITONIN DENGAN SKOR SOFA .....	39
BAB 6. PEMBAHASAN .....	42
6.1. KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN .....	42
6.2. ANALISIS UJI KORELASI PENTRAXIN-3, PROCALSITONIN, SKOR SOFA .....	43
6.3. ANALISIS UJI KORELASI PENTRAXIN-3, PROCALSITONIN, DENGAN KIMIA DARAH .....	45
6.4. ANALISIS UJI KORELASI ANTARA PENTRAXIN-3, PROCALSITONIN DENGAN SKOR SOFA .....	47
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
7.1. KESIMPULAN .....	57
7.2. SARAN .....	57
DAFTAR PUSTAKA .....	58



## DAFTAR TABEL

Nomor Urut	Halaman
Tabel 1. Skor <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (SOFA) .....	13
Tabel 2. Nilai diagnostik procalsitonin .....	20
Tabel 3. Skor SOFA dan mortalitas .....	33
Tabel 4. Perkiraan biaya penelitian .....	36
Tabel 5. Karakteristik subyek penelitian. ....	37
Tabel 6. Hasil analisis korelasi skor SOFA, pentraxin 3 dan procalsitonin .....	38
Tabel 7. Hasil analisis korelasi analisis gas darah dan kimia darah dengan pentraxin-3 dan procalsitonin.....	39
Tabel.8.Hasil korelasi pentraxin-3 dengan procalsitonin hari pertama perawatan ICU .. .....	40
Tabel.9.Hasil korelasi pentraxin-3 dengan procalsitonin hari kedua perawatan ICU .	40



## DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut	Halaman
Gambar 1. Patogenesis sepsis .....	8
Gambar 2. Pathogenesis sepsis .....	8
Gambar 3. Pathogenesis sepsis dan syok sepsis pada disfungsi organ .....	15
Gambar 4. Rantai procalsitonin .....	19
Gambar 5. Algoritma procalsitonin Studi ProHOSP .....	20
Gambar 6. Struktur Pentraxin-3 .....	21
Gambar 7. Fungsi Pentraxin-3 pada sel endotel .....	23
Gambar 8. Kerangka teori .....	26
Gambar 9. Kerangka Konsep .....	27
Gambar 10. Utilitas skor SOFA .....	33
Gambar 11. Alur Penelitian .....	34



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

Sepsis merupakan kondisi yang masih menjadi masalah kesehatan dunia karena penanganannya yang sulit sehingga angka kematiannya cukup tinggi. Sepsis paling banyak disebabkan oleh bakteri gram negatif (52% dari kasus sepsis), diikuti oleh bakteri gram positif (37%) dan sisanya disebabkan fungi atau mikroorganisme lain. Diperlukan pengetahuan yang tepat untuk meningkatkan kemampuan penegakan diagnosis dengan akurat dalam menangani pasien sepsis. Pengetahuan tentang latar belakang infeksi penyebab sepsis sangat penting untuk penatalaksanaan yang tepat bagi pasien. Waktu yang tepat dan obat yang sesuai merupakan kunci dalam menangani pasien sepsis dan syok sepsis.

(1)

Menurut *Surviving Sepsis Campaign (SCC): International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2021*, Sepsis merupakan keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa dimana terjadi disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Secara klinis dapat dijabarkan bahwa disfungsi organ terdapat peningkatan skor sequential organ failure assesment (SOFA) > 2 poin atau lebih berhubungan dengan peningkatan resiko kematian dirumah sakit >10 % dan skor SOFA < 9 resiko kematian 35 %. (2,3)

Syok sepsis didefinisikan sebagai bagian dari sepsis dimana khususnya ditemukan kelainan dari peredaran darah, sel, dan metabolisme yang berkaitan risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan sepsis saja. Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan adanya penggunaan vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah diastolik > 65 mm Hg atau kadar laktat > 2 mmol / L (> 18 mg / dL) tanpa adanya



hipovolemia. Kombinasi ini berkaitan dengan tingkat kematian di rumah sakit >40%. Di luar rumah sakit, gawat darurat, atau perawatan, pasien dewasa dengan dicurigai infeksi dapat dengan cepat diidentifikasi cenderung akan menjadi sepsis jika mereka memiliki setidaknya 2 dari kriteria klinis berikut yang merupakan skor klinis baru yang disebut quickSOFA (qSOFA): tingkat pernapasan 22 kali / menit atau lebih, perubahan kesadaran, atau tekanan darah sistolik 100 mm Hg atau kurang. (2)

Pentraxin 3 (PTX3) adalah protein fase akut yang mewakili subfamili pentraxin dan diekspresikan dalam berbagai sel, seperti monosit, sel endothelia, sel dendritik atau neutrofil selama proses inflamasi. Dari banyak penelitian kadar pentraxin 3 sangat terkait dengan tingkat keparahan infeksi. Produksi pentraxin 3 di induksi oleh sitokin seperti interleukin 1 (IL-1), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan oleh toll-like reseptor (TLR) agonis, tetapi tidak oleh interleukin 6 (IL-6) atau interferon. (4).

Prokalsitonin adalah suatu prohormon kalsitonin yang terdapat dalam tubuh manusia. Pada sepsis, peningkatan kadar prokalsitonin dalam darah memiliki nilai yang bermakna yang dapat digunakan sebagai biomarker sepsis. Dibandingkan dengan biomarker sepsis lainnya seperti CRP, prokalsitonin lebih sensitif dan kadarnya yang paling cepat naik setelah terjadi paparan infeksi. Pada penelitian yang telah dilakukan pada bayi prematur, umur dan jenis kelamin tidak memiliki kaitan yang signifikan pada kenaikan kadar prokalsitonin pada sepsis. (5)

Beberapa studi menemukan peningkatan ekspresi PTX-3 karena berbagai agen infeksi spesifik seperti *Aspergillus fumigatus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Neisseria meningitidis*, dan beberapa virus.

PTX-3 tampaknya menunjukkan signifikan yang potensial sebagai diagnostik awal dan : atau sebagai biomarker pada gangguan infeksi dan pasien sepsis. (6)



Penelitian yang dilakukan di Inggris pada tahun 2001 sampai dengan tahun 2010 menyatakan bahwa 1 dari 20 kematian yang terjadi di Inggris diakibatkan oleh sepsis, dengan prevalensi kejadian sebesar 5,5% untuk wanita dan 4,8% untuk pria. (McPherson et al., 2013). Angka kejadian sepsis yang dilaporkan di Amerika tercatat 750.000 setiap tahunnya dan kematian sekitar 2% kasus terkait dengan kejadian sepsis berat. (7).

Penelitian yang dilakukan di Indonesia mengenai sepsis diantaranya yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Soetomo pada tahun 2012 mengenai profil penderita sepsis akibat bakteri penghasil extended-spectrum beta lactamase (ESBL) mencatat bahwa kematian akibat sepsis karena bakteri penghasil ESBL adalah sebesar 16,7% dengan rerata kejadian sebesar 47,27 kasus per tahunnya. Penelitian tersebut melaporkan bahwa 27,08% kasus adalah sepsis berat, 14,58% syok sepsis dan 53,33% kasus adalah kasus sepsis. (8)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahajeng dkk pada tahun 2020 di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo yaitu rata-rata umur pada kelompok sepsis adalah 53,3 tahun dan kelompok syok sepsis 58,6 tahun. Jenis kelamin terbanyak pada kedua kelompok adalah laki-laki. Tidak ada perbedaan yang bermakna luaran pada kelompok sepsis dan syok sepsis ( $p>0,05$ ), namun persentase subjek yang meninggal ditemukan lebih tinggi pada syok sepsis (100%) dibandingkan pada sepsis (92%). (9)

Disamping menggunakan Skor SOFA dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis, dapat juga menggunakan biomarker untuk mengevaluasi mortalitas pasien sepsis atau syok sepsis, biomarker ini harus mampu merefleksikan konsep atau proses inflamasi yang berperan pada patofisiologi sepsis dan dapat menjadi penanda jangka pendek dan jangka panjang untuk prognosis. Karena infeksi merupakan salah satu rangsangan terkuat dari respons inflamasi maka biomarker yang dapat di gunakan untuk memprediksi prognosis

evaluasi mortalitas pasien sepsis atau syok sepsis, adalah penggunaan pentraxin





Berdasarkan konsep di atas maka kadar pentraxin 3 mungkin dapat digunakan sebagai biomarker untuk menilai mortalitas pada pasien dengan sepsis atau syok sepsis. Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Hamed S, dkk pada tahun 2018 yang melibatkan 213 pasien ICU dengan kriteria klinis sepsis dan syok sepsis dimana kadar pentraxin 3, Procalcitonin (PCT) dan IL-6 diukur pada hari ke 1,3 dan 8 didapatkan bahwa pentraxin 3 berkorelasi dengan laktat yang tinggi sejalan dengan Skor APACHE II dan Skor SOFA ( $p=0,0001$ ). Pentraxin 3 dari pasien sepsis dan syok sepsis secara konsisten dan signifikan lebih tinggi dari pada kontrol dengan kesimpulan pada penelitian ini bahwa PTX-3 dapat dipakai sebagai biomarker untuk menilai sepsis dan syok sepsis (11).

Hu C, dkk 2018 juga menggunakan kadar pentraxin 3, procalcitonin dan laktat sebagai biomarker untuk menilai tingkat keparahan atau mortalitas pada pasien sepsis. Penelitian dilakukan terhadap 141 pasien yang dirawat di ICU dengan diagnosis sepsis dan syok sepsis. Kadar PTX-3, PCT dan Laktat di periksa pada hari ke 0, 3 dan 7. Dan dihitung skor SOFA sebagai evaluasi disfungsi organ. Dan diperoleh hasil bahwa kadar PTX-3, PCT dan Laktat cenderung meningkat pada pasien sepsis dan syok sepsis dan berkorelasi dengan Skor SOFA. Demikian pula studi revidi metanalisis yang dilakukan oleh Wang pada tahun 2022 dengan hasil yang menunjukkan bahwa Pentraxin 3 sebagai marker prediktor mortalitas pada pasien sepsis (5,12)

Dari data penelitian tentang sepsis sebelumnya, belum pernah ada dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Tingginya angka disfungsi organ pada sepsis mengindikasikan perlunya dilakukan Tindakan dan penelitian dini sepsis. Oleh sebab itu penelitian pentraxin 3 dan prokalsitonin di harapkan dapat di gunakan sebagai biomarker dalam tingkat keparahan disfungsi organ yang dinilai dengan skor SOFA pada pasien sepsis.

ini dilaksanakan pada pasien ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar,



dengan mempertimbangkan bahwa rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit pusat rujukan daerah Sulawesi Selatan dan Indonesia Timur.

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

- Apakah terdapat hubungan kadar pentraxin 3 dengan skor SOFA pada pasien sepsis?
- Apakah terdapat hubungan kadar prokalsitonin dengan skor SOFA pada pasien sepsis?
- Apakah terdapat hubungan kadar pentraxin-3 dan Prokalsitonin dengan skor SOFA pada pasien syok sepsis

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar pentraxin 3 dan prokalsitonin dengan skor SOFA pada pasien sepsis.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menilai kadar pentraxin-3 pada pasien sepsis pada hari ke 1 dan 2
2. Menilai kadar prokalsitonin pada pasien sepsis pada hari ke 1 dan 2
3. Menilai skor SOFA pada pasien sepsis di hari ke 1 dan 2
4. Mengetahui hubungan pentraxin-3 dengan skor SOFA pada pasien sepsis pada hari ke 1 dan 2
5. Mengetahui hubungan prokalsitonin dengan skor SOFA pada pasien sepsis pada hari ke 1 dan 2

## **I. 4. Hipotesis Penelitian**



pat hubungan antara kadar Pentraxin-3 (PTX-3) dan Prokalsitonin (PCT)  
n Skor SOFA pada pasien sepsis

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Memberikan informasi kadar pentraxin-3 dan prokalsitonin dapat digunakan untuk menilai disfungsi organ dengan skor SOFA pada pasien sepsis, sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam tatalaksana pasien sepsis. Penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai sarana untuk melatih cara berpikir dan membuat suatu penelitian berdasarkan metodologi yang baik dan benar dalam proses pendidikan.

### **1.5.2 Manfaat aplikasi Pelayanan klinis**

Memberikan informasi bagi dunia pendidikan dan kesehatan tentang kadar pentraxin-3 dan prokalsitonin sebagai biomarker alternatif untuk menilai tingkat keparahan disfungsi organ dengan skor SOFA pada pasien sepsis sehingga dapat menambah kepustakaan tentang hal tersebut.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Kriteria klinis sepsis untuk disfungsi organ didefinisikan sebagai peningkatan 2 poin atau lebih dari skor SOFA, untuk pasien dengan infeksi, peningkatan 2 poin SOFA memberikan peningkatan mortalitas 10%.

(3)

Syok sepsis didefinisikan sebagai bagian dari sepsis yang mendasari gangguan peredaran darah dan kelainan selular metabolisme yang sangat parah dan meningkatkan angka kematian. (SSC 2016). Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan gambaran klinis sepsis dengan hipotensi yang menetap, yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan *Mean arterial pressure* (MAP) 65 mmHg dan memiliki kadar laktat serum > 2 mmol/L (18 mg / dL) setelah diberikan resusitasi cairan yang adekuat. (2,3)

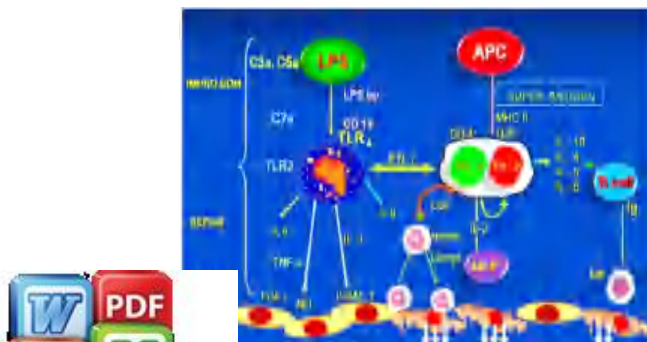
Di Amerika Serikat sepsis tetap menjadi penyebab utama dari pengeluaran biaya yang besar dan kematian dari pasien yang dirawat di rumah sakit sehingga membutuhkan perhatian dan penelitian berkelanjutan..Terdapat variasi dari laporan kematian di seluruh dunia. Sebuah analisis retrospektif dari Australia dan Selandia Baru menunjukkan peningkatan angka pasien yang menderita penyakit kritis dengan sepsis selama 12 tahun. Dari data tersebut terdapat penurunan mortalitas lebih dari 30% menjadi kurang dari 20%.(12). Di dalam suatu penelitian retrospektif yang dilakukan di rumah sakit di Bandung

Mei sampai Agustus 2012, diperoleh data pasien yang menderita sepsis sebanyak 1. (14,15).

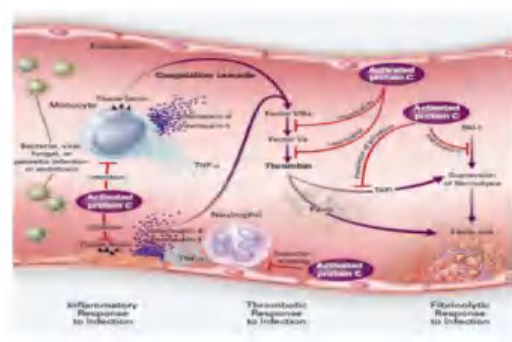


Dari seluruh kasus sepsis hampir seluruhnya disebabkan oleh organisme patogen seperti bakteri dan jamur. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, spesies-spesies family *Klebsiella* dan *Candida* terhitung sebagai spesies patogen yang paling umum dijumpai. (14)

Sepsis paling banyak disebabkan oleh stimulasi toksin baik dari endotoksin gram (-) ataupun eksotoksin gram (+). Endotoksin adalah lipopolisakarida (LPS) yang berasal dari dinding sel bakteri gram (-) sebagai stimulator kaskade inflamasi sangat kuat dan sebagai pencetus terjadinya sepsis. Lipopolisakarida dan antibodi penderita membentuk LPSab (Lipo Polisakaride Antibody). LPSab dalam darah akan bereaksi dengan makrofag dengan perantara reseptor CD14+. Kemudian makrofag akan mengekspresikan imunomodulator yaitu: IL-1, TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi. Reaksi tersebut hanya terjadi pada bakteri gram (-) yang mempunyai LPS pada dindingnya. Neutrofil yang membawa superoksida akan mempengaruhi oksigenasi pada mitokondria dan siklus GMPs. Akibat dari proses tersebut endotel menjadi nekrosis dan terjadi kerusakan endotel pembuluh darah. Dengan rusaknya endotel akan menyebabkan terjadinya gangguan vaskuler (*Vascular leak*), sehingga menyebabkan terjadinya gagal organ yang multipel (MOF) dan syok sepsis yang berakhir dengan kematian. (16)



Gambar .1 .Patogenesis sepsis  
dikutip Dari:Sumantri, 2012)



Gambar .2 .Patogenesis sepsis  
(dikutip dari : Sumantri, 2012)



Ada lima stadium yang terdapat pada perkembangan disfungsi organ multipel adalah sebagai berikut: (17,18)

#### 1. Stadium 1 (Reaksi lokal pada lokasi trauma atau infeksi)

Sebelum timbulnya SIRS atau MODS terjadi gangguan seperti infeksi, kerusakan traumatik (termasuk luka bedah), luka bakar atau pankreatitis yang menyebabkan pelepasan berbagai macam mediator ke dalam lingkungan mikro. Respons awal tubuh adalah untuk menginduksi keadaan proinflamatorik, di mana mediator-mediator mempunyai efek tumpang tindih multipel yang dirancang untuk membatasi kerusakan baru dan untuk menghambat kerusakan yang telah timbul. Reaksi-reaksi ini akan menghancurkan jaringan rusak, membantu pertumbuhan jaringan baru dan memerangi organisme patogenik, sel neoplastik dan antigen asing. Suatu respons anti-inflamatorik kompensatorik yang segera timbul memastikan bahwa efek dari mediator-mediator inflamasi ini tidak menjadi destruktif. Molekul-molekul seperti IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, reseptor faktor nekrosis tumor solubel (TNF- $\alpha$ ), antagonis reseptor IL-1, faktor perubah pertumbuhan  $\beta$  dan lainnya yang masih belum ditemukan bekerja untuk menekan ekspresi kompleks histokompatibilitas II monositik, menekan aktivitas penghantaran antigen dan menurunkan kemampuan sel untuk menghasilkan sitokin-sitokin inflamatorik. Kadar lokal baik mediator-mediator proinflamatorik dan anti-inflamatorik dapat secara substansial lebih tinggi dibandingkan yang ditemukan secara sistemik. (17,18)

#### 2. Stadium 2 (respon sistemik awal)

Apabila gangguan awal cukup berat, pertama mediator proinflamatorik dan kemudian anti-inflamatorik akan timbul pada sirkulasi sistemik melalui berbagai mekanisme. Adanya mediator-mediator proinflamasi di dalam sirkulasi adalah bagian dari



normal terhadap infeksi dan merupakan sinyal peringatan bahwa lingkungan mikro mampu mengendalikan gangguan awal. Mediator-mediator proinflamasi membantu



untuk merekrut netrofil, sel dan B, trombosit dan faktor-faktor koagulasi ke lokasi kerusakan atau infeksi. Kaskade ini merangsang suatu respons anti-inflamatorik sistemik kompensatorik, yang biasanya akan menekan secara cepat respons proinflamatorik. Sedikit, bila ada, tanda dan gejala klinis yang ditimbulkan. organ-organ mungkin dapat dipengaruhi oleh kaskade inflamatorik, namun disfungsi organ signifikan jarang ditemukan.

### 3. Stadium 3 (inflamasi sistemik massif)

Kehilangan regulasi respon proinflamasi menghasilkan suatu manifestasi reaksi sistemik massif sebagai temuan klinis SIRS. Mendasari temuan klinis adalah perubahan-perubahan patofisiologi yang termasuk sebagai berikut: (1) Disfungsi endotelial progresif, menyebabkan peningkatan permeabilitas mikrovaskular. (2) Pembentukan lumpur trombosit yang menghambat sirkulasi mikro, menyebabkan maldistribusi aliran darah dan mungkin menyebabkan iskemia, yang kemudian akan menyebabkan trauma reperfusi dan menginduksi protein renjatan panas. (3) Aktivasi sistem koagulasi dan mengganggu jalur inhibitorik protein C dan S. (4) Vasodilatasi berat, transudasi cairan dan maldistribusi aliran darah dapat menyebabkan syok berat. Disfungsi organ dan akhirnya kegagalan akan diakibatkan oleh perubahan-perubahan ini kecuali segera terjadi pemulihan homeostasis.

### 4. Stadium 4 (imunopresi berlebihan)

Terdapat kemungkinan reaksi anti-inflamatorik kompensatorik dapat berlebihan dengan akibat terjadi imunopresi. Beberapa peneliti telah menamakannya sebagai paralisis imun dan jendela imunodefisiensi, sedangkan pada konsep ini dinamakan sebagai sindrom respons anti-inflamatorik kompensatorik (compensatory anti-inflammatory response syndrome-CARS). CARS merupakan respons tubuh terhadap inflamasi dan lebih dari sekedar paralisis imun. CARS dapat menjelaskan kelainan-kelainan seperti

nya kerentanan pasien luka bakar terhadap infeksi dan bahkan anergi pasien is. Baru-baru ini telah ditunjukkan bahwa terapi pada pasien sepsis dengan IFN $\gamma$



tidak hanya mengembalikan ekspresi HLA-DR pada monosit namun juga mengembalikan kemampuan monosit untuk mensekresi sitokin IL-6 dan TNF $\alpha$ .

#### 5. Stadium 5 (Disonansi Imunologik)

Stadium akhir pada MODS adalah apa yang disebut sebagai disonansi imunologik. Istilah ini menunjukkan adanya suatu respons sistem imunomodulatorik yang tidak sesuai dan keluar dari keseimbangan. Pada beberapa pasien, keadaan ini timbul sebagai akibat dari inflamasi persisten dan berat yang dapat timbul persisten pada pasien SIRS dan MODS, dengan peningkatan risiko kematian. Pada pasien lainnya, persistensi penekanan sistem imun menyebabkan terjadinya disonansi imunologik.

Studi-studi telah menunjukkan tidak hanya deaktivasi monosit timbul pada banyak pasien namun persistensi deaktivasi tersebut meningkatkan risiko kematian secara signifikan. Pada pasien-pasien dengan immunosupresi persisten, penyebab kegagalan organ dapat berupa inhibisi sintesis zat-zat proinflamatorik yang dibutuhkan oleh organ-organ untuk pulih. Pada pasien-pasien dengan disonansi imunologik, pemulihan fungsi organ dapat dimungkinkan apabila tubuh dapat mengembalikan keseimbangannya. (17,18).

Kultur darah diperiksa secara rutin pada pasien yang dicurigai dengan infeksi pada unit gawat darurat, namun sensitivitasnya untuk bakteriemia rendah, di mana hanya <10% kultur menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri. Kontaminasi juga membatasi spesifisitasnya. Gejala klinis sering bermanifestasi pada kultur yang positif. (19)

Menurut the American College of Chest Physicians(ACCP) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM), kriteria SIRS adalah 2 dari 4 kriteria berikut: (20)

- Temperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$
- Nadi  $>90$  per menit

Hiperventilasi dengan bukti peningkatan pernafasan  $>20$ /menit atau CO<sub>2</sub> arteri lebih rendah dari 32 mmHg.



- Jumlah leukosit >12,000 sel/ $\mu$ L atau lebih rendah dari 4000 sel/ $\mu$ L atau >10% leukosit imatur.

Untuk mendiagnosis sepsis digunakan kriteria sepsis dari Surviving Sepsis Campaign.

Hasil laboratorium sering ditemukan asidosis metabolik, trombositopenia, pemanjangan waktu prothrombin dan tromboplastin parsial, penurunan kadar fibrinogen serum dan peningkatan produk fibrin split, anemia, penurunan PaO<sub>2</sub> dan peningkatan PaCO<sub>2</sub>, serta perubahan morfologi dan jumlah neutrofil. Peningkatan neutrofil serta peningkatan leukosit imatur, vakuolasi neutrofil, granular toksik, dan badan Dohle cenderung menandakan infeksi bakteri. Neutropenia merupakan tanda kurang baik yang menandakan perburukan sepsis. Pemeriksaan cairan serebrospinal dapat menunjukkan neutrofil dan bakteri. Pada stadium awal meningitis, bakteri dapat dideteksi dalam cairan serebrospinal sebelum terjadi suatu respons inflamasi. (21)

## 2.2. Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)

Beberapa tahun terakhir ini telah dikembangkan beberapa model penilaian untuk menggambarkan tingkat keparahan penyakit pada pasien yang dirawat di ruang intensif atau untuk meramalkan *outcome* perawatan intensif. Sebagai contohnya adalah *Sepsis-related Organ Failure Assessment*, yang kemudian dikenal dengan *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* dan diperkenalkan pada tahun 1994. (24)

Ada 2 aplikasi mayor pada skor SOFA yaitu untuk memperbaiki pengertian awal tentang disfungsi/gagal organ yang dihubungkan dengan kerusakan berbagai organ dan untuk menilai kesesuaian terapi baru yang diberikan dengan disfungsi/kegagalan organ. Sistem penilaian SOFA mencatat waktu serangkaian kondisi pasien secara keseluruhan.



ilai SOFA rata-rata ataupun nilai SOFA tertinggi merupakan prediktor *outcome* at bermanfaat. Skor SOFA dihitung tiap 24 jam hingga akhir perawatan. Terlepas

dari skor awal, peningkatan skor SOFA dalam 24 jam pertama di ICU dapat memprediksi mortalitas sebesar 50%. Evaluasi neurologis terhadap penggunaan obat sedatif pada pasien kritis harus dilakukan, GCS dapat digunakan untuk menilai.(25)

**Tabel 1. *The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* (dikutip dari :Vincent JL,2016)(26)**

SISTEM	SKOR				
	0	1	2	3	4
Respirasi PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) dengan ventilasi mekanik	<100 (13.3) dengan ventilasi mekanik
Koagulasi Platelet, x10 <sup>3</sup> /ML	≥150	<150	<100	<50	<20
Hati Bilirubin, mg/dL (Mmol/L)	<1.1 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardiovaskuler	MAP≥70 mmHg	MAP<70 mmHg	Dopamin <5 atau dobutamin (dosis berapapun)	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 GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6

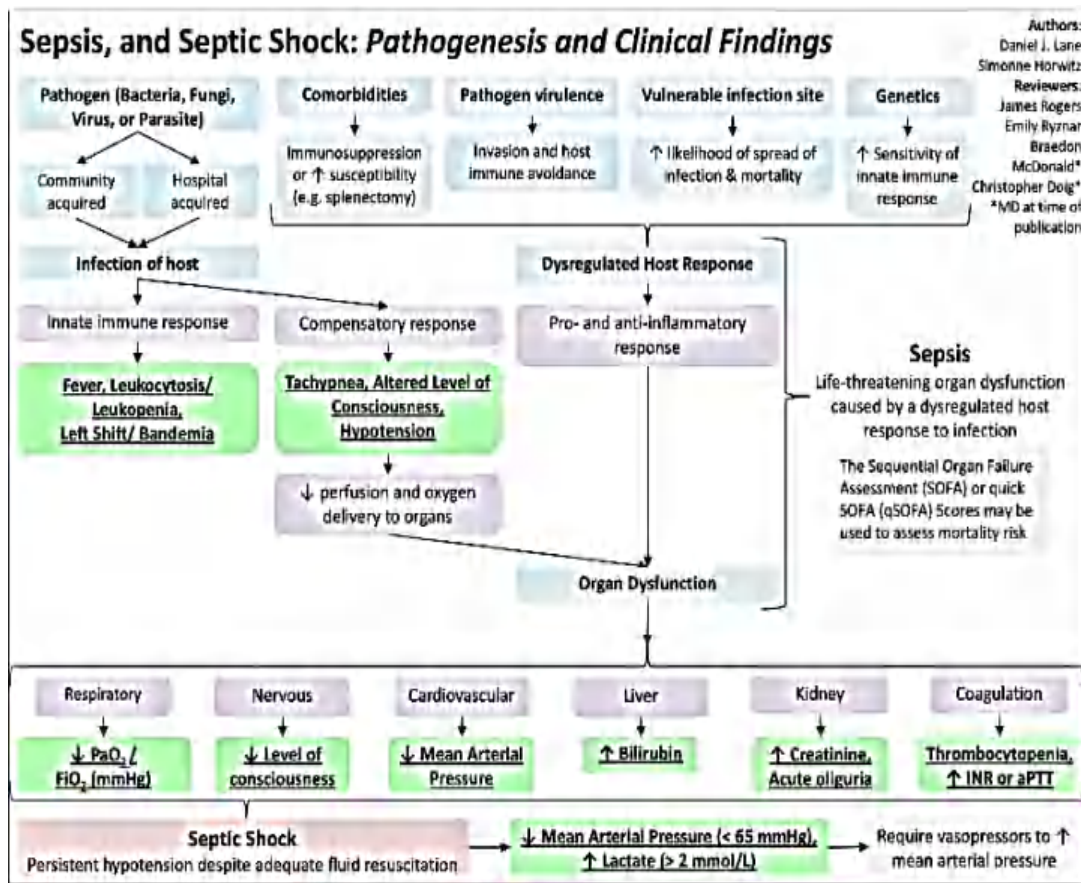


Ginjal		<1.2 (110)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0 (440)
Kreatinin,	mg/dL		(110-170)	(171-299)	(300-440)	
(Mmol/L)						
Produksi	urin,				<500	<200
mL/hari						

Pada defenisi dan penilaian sepsis dan SOFA yang terbaru sesuai dengan hasil dari *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3), ada beberapa perubahan pada skor SOFA. Skor SOFA tidak lagi digunakan sebagai variabel dalam menentukan terapi dari pasien sepsis melainkan sebagai karakteristik dari pasien sepsis. Dengan peningkatan lebih dari 2 maka dijelaskan sudah pasti terjadi disfungsi organ pada pasien sepsis. Oleh karena komponen dalam SOFA seperti kreatinin dan bilirubin dapat dipengaruhi oleh disfungsi organ sebelumnya. Faktor lain seperti angka kardiovaskuler dapat dipengaruhi oleh intervensi iatrogenik. (2)

Pada Sepsis-3 dikeluarkan modifikasi dari SOFA yaitu qSOFA yang lebih mudah digunakan. qSOFA terdiri dari 3 faktor penting yaitu gangguan kesadaran yang ditandai dengan penurunan GCS (*Glasgow Coma Scale*), frekuensi napas lebih dari 22 kali per menit dan tekanan darah sistolik  $\leq 100\text{mmHg}$ . (2)





Gambar 3. Patogenesis sepsis dan syok sepsis pada disfungsi organ. (dikutip dari :Singer,2016)

MODS dikenal juga sebagai sindrom gagal organ multi sistem. Sindrom gagal organ multi sistem merupakan pola klinis dari disfungsi organ yang beruntun dan progresif yang biasa terjadi pada pasien dengan penyakit kritis. Terminologi *dysfunction* lebih dinamis daripada *failure* yang menunjukkan bahwa fenomena ini merupakan suatu proses menuju kegagalan sistem organ dalam fungsinya mempertahankan hemostasis. MODS dapat bersifat primer maupun sekunder. Primer jika jejas secara langsung terjadi pada organ-organ tertentu misalnya kontusio paru, gagal ginjal karena rabdomiolisis, atau hati karena transfusi multipel. MODS sekunder terjadi sebagai konsekuensi respon yang berlebihan dan bila disebabkan infeksi disebut sepsis. (22)





*The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992* mendefinisikan MODS sebagai adanya gangguan fungsi organ pada pasien penyakit akut sedemikian hingga homeostasis tidak dapat dipertahankan tanpa suatu intervensi. MODS terjadi bila respon inflamasi atau antiinflamasi pejamu berlebihan, dan kematian dapat terjadi bila respon pejamu terhadap cedera berlebihan atau mengalami insufisiensi. (23)

MODS lebih sering terjadi pada pasien-pasien sepsis (74 vs 43%) dibandingkan dengan pasien-pasien ICU lainnya. Pada lebih dari 1/3 pasien MODS tidak ditemukan fokus infeksi. Faktor resiko utama terjadinya MODS adalah sepsis dan SIRS, penyakit yang berat, syok dan hipotensi berkepanjangan, terdapat fokus jaringan yang mati, trauma berat, operasi besar, kegagalan hati stadium akhir, infark usus, disfungsi hati, usia >65 tahun dan penyalahgunaan alkohol. (24)

Saat ini beberapa teori yang menjelaskan patofisiologi MODS yaitu antara lain hipotesis mediator, *gut-as motor*, kegagalan vaskuler, *two hit*, dan hipotesis terintegrasi. Hipotesis mediator diungkapkan atas dasar ditemukannya peningkatan nyata kadar TNF $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Hipotesis *gut-as motor* merupakan teori yang paling banyak dibahas saat ini, disebutkan bahwa translokasi bakteri atau produknya menembus dinding usus memicu terjadinya MODS dan malnutrisi dan iskemik intestinal sebagai penyebab translokasi toksin bakteri. Hipotesis terkuat adalah kegagalan mikrovaskuler, pada kasus sepsis dan SIRS terdapat penurunan curah jantung, penurunan tekanan perfusi sistemik atau perubahan selektif perfusi system organ yang mengakibatkan hipoperfusi atau iskemik organ. Hipotesis *two hit* yaitu terdapat 2 pola MODS, *one hit* (MODS dini)- jejas primer sedemikian masifnya sehingga mempresipitasi SIRS berat yang seringkali letal. Model *two*



pembedaha atau trauma yang tidak terlalu berat yang menyebabkan SIRS yang adanya presipitasi infeksi menyebabkan inflamasi awal menjadi SIRS yang berat

yang cukup untuk menginduksi MODS lambat (umumnya 6-8 hari setelah jejas awal). Hipotesis terintegrasi menyatakan bahwa tampaknya MODS merupakan akibat akhir dari disregulasi homeostasis yang melibatkan sebagian besar mekanisme hipotesa yang lain. (23)

Urutan klasik akumulasi MODS adalah gagal respirasi (dalam 72 jam pertama), gagal hati (5-7 hari), intestinal (10-15 hari), dan diikuti gagal ginjal (11-17 hari). Kegagalan hematologi dan miokardial biasanya merupakan manifestasi akhir MODS sedangkan kegagalan SSP dapat terjadi di awal atau akhir perjalanan penyakit. Urutan kegagalan organ ini dipengaruhi oleh proses penyakit akut dan cadangan fisiologis pasien. Secara umum perjalanan MODS dibagi atas 4 stadium: (23)

Stadium I : pasien mengalami peningkatan kebutuhan volume cairan, alkalosis respiratorik ringan, disertai oligouria, hiperglikemik dan peningkatan kebutuhan insulin.

Stadium II : pasien mengalami takipnu, hipokapni, hipoksemia, disfungsi hati moderat dan mungkin abnormalitas hematologi.

Stadium III : terjadi syok dengan azotemia dan gangguan keseimbangan asam basa serta abnormalitas koagulasi yang signifikan.

Stadium IV : pasien membutuhkan vasopressor, mengalami oligouria/ anuria, diikuti colitis iskemik dan asidosis laktat.

### 2.3. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin adalah suatu prekursor hormon kalsitonin. Diproduksi oleh gen *CALC-1*

yang berlokasi pada kromosom 11, mRNA ditranslasikan menjadi preprokalsitonin yang

modifikasi menjadi deretan asam amino.<sup>28,34</sup> Prokalsitonin terdiri dari 116 protein

amino dengan berat molekul 13 kDA. Prokalsitonin diproduksi di sel-sel



neuroendrokin kelenjar tiroid, paru dan pankreas. Bentuk prokalsitonin terdiri dari tiga jenis molekul sebagai suatu prohormon, yaitu kalsitonin (32 asam amino), kalsin (21 asam amino), dan suatu fragmen *N-terminal* yang bernama aminoprokalsitonin (57 asam amino). (27)

Kadar PCT dalam darah akan naik 3 sampai 6 jam setelah terjadinya infeksi. Pada literatur lain, sintesis PCT dapat dideteksi dalam serum darah dalam waktu 4 jam. Kadar prokalsitonin akan mencapai puncaknya dalam waktu 12 sampai 24 jam dan akan menurun dalam 48 sampai 72 jam. Pada neonatus, kadar prokalsitonin akan meningkat secara fisiologis dan akan turun beberapa hari pertama setelah lahir jika tidak ditemukan infeksi. (28)

PCT adalah sebuah alat diagnostik untuk mengidentifikasi infeksi bakteri berat dan dapat diandalkan untuk mengindikasikan suatu komplikasi sekunder akibat inflamasi sistemik pada tubuh. Jumlah prokalsitonin meningkat dalam kasus sepsis dan syok sepsis, maupun dalam suatu reaksi inflamasi sistemik berat yang lain. (29)

PCT dapat digunakan untuk membedakan suatu infeksi yang diakibatkan oleh bakteri dengan infeksi yang tidak diakibatkan oleh bakteri. PCT terutama diinduksi dengan jumlah yang banyak saat terjadi infeksi bakterial, akan tetapi konsentrasi PCT di dalam tubuh rendah pada inflamasi tipe lain, seperti infeksi virus, penyakit autoimun, penolakan tubuh terhadap transplantasi organ. (29)

PCT sebagai sebuah parameter diukur dengan menggunakan alat ukur komersial (*BRAHMS, Henningsdorf, Germany*). Pengukuran ini menggunakan antibiotik yang terikat pada prokalsitonin, yaitu molekul rantai asam amino kalsin. PCT dapat diinduksi oleh adanya stimulus endotoksin bakteri, sitokin proinflamatori, dan kejadian pencetus kenaikan

ti trauma dan syok kardiogenik. (30)





*Signal sequence* aminoproteolytic calcitonin receptor-related protein

Gambar.4. Prokalsitonin (Dikutip dari: Carrol, 2002)

PCT akan meningkat dalam suatu infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Di sini makrofag akan mensintesis sitokin proinflamasi sebagai suatu respon adanya infeksi. Selain itu respon jaringan tubuh terhadap infeksi juga akan menstimulasi sintesis *tumor nekrosis factor* (TNF) yang nantinya akan diperlukan oleh jaringan tubuh untuk mensintesis PCT. TNF memiliki peran penting dalam terjadinya demam pada sepsis. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa prokalsitonin jarang meningkat pada infeksi yang disebabkan oleh virus murni. Hal ini diperkirakan diakibatkan oleh adanya stimulasi makrofag untuk mensintesis interferon alfa yang nantinya akan mencegah sintesis TNF. (31)

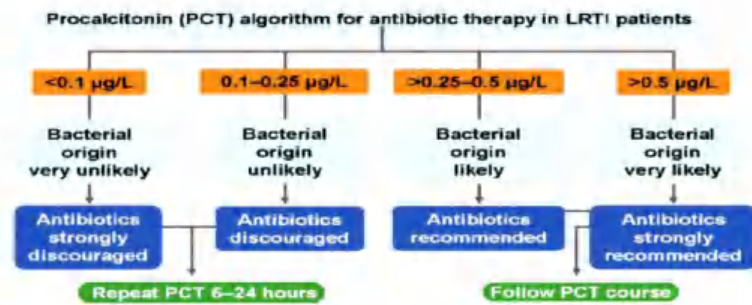
*Cut-off* prokalsitonin adalah suatu indikator dalam menentukan apakah seseorang dalam resiko rendah maupun tinggi mengalami sepsis. *Cut-off* prokalsitonin juga dapat digunakan sebagai indikator dalam pemberian antibiotik. Pada keadaan normal kadar PCT dalam darah <1 ng/ml, berdasarkan penelitian yang lain, kadar normal prokalsitonin pada individu sehat yang tidak terinfeksi adalah 0.033+0.003 ng/ml. Jika terjadi inflamasi oleh bakteri kadar PCT selalu >2 ng/ml sedangkan pada infeksi virus kadar PCT <0,5 ng/ml. (32)

Kadar prokalsitonin dalam darah tidak akan menunjukkan peningkatan yang berarti, terjadi hanya inflamasi sistemik. Nilai *cut-off* berdasarkan hal ini dapat



digunakan untuk membedakan antara sepsis, *severe sepsis*, *septic shock*, maupun bukan sepsis. Kriteria ini dapat dilihat pada kriteria CCP/SCCM. (33)

Pada studi ProHOSP kadar PCT yang dapat digunakan sebagai indikator dalam menentukan pemberian antibiotik dalam kasus infeksi. (29)



Gambar 5. Algoritma procalcitonin Studi ProHOSP (Dikutip dari: Soreng dkk, 2011)

Pembagian kategori yang digunakan adalah infeksi sangat bukan bakteri (PCT <0,1 ng/ml), infeksi bukan bakteri (PCT 0,1-0,25 ng/ml), infeksi bakteri (PCT >0,25-0,5 ng/ml), dan infeksi yang benar-benar disebabkan oleh bakteri (PCT >0,5 ng/ml). Pada infeksi yang bukan disebabkan oleh bakteri, antibiotik tidak disarankan diberikan. Kadar prokalsitonin akan diulang dalam waktu 6-24 jam setelah pemeriksaan pertama sebagai *follow up*. Pada infeksi bakterial disarankan pemberian antibiotik,dengan mengikuti kadar PCT setelah pemberian antibiotik.(30,31)

Tabel 2: Nilai diagnostik prokalsitonin dengan beberapa *cut off point* dengan SIRS karena infeksi. (Dikutip dari: Ahmadinejad, Zahra, et al,2009 (34)

Nilai			Nilai prediksi	Nilai prediksi
itonin	Sensitivitas	Spesifisitas	positif	negatif
nl)				



0,5-2	88,7%	77,6%	85,1%	82,6%
2-10	69%	95,9%	96,1%	68,1%
>10	25,4%	100%	100%	48%

#### 2.4. Pentraxin-3 (PTX-3)

Pentraxin 3 (PTX-3) adalah protein fase akut yang mewakili subfamili pentraxin dan diekspresikan dalam berbagai sel, seperti monosit, sel endothelia, sel dendritik atau neutrofil selama proses inflamasi, dari banyak penelitian kadar pentraxin 3 sangat terkait dengan tingkat keparahan infeksi. Produksi pentraxin 3 di induksi oleh oleh sitokin seperti interleukin1, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan oleh toll-like reseptor (TLR) agonis, tetapi tidak oleh interleukin 6 (IL-6) atau interferon. Pada orang sehat, biasanya PTX-3 ditemukan dengan nilai <2ng/mL. (35)

Secara struktur PTX-3, terlokalisasi di wilayah *syntenic* dari kromosom 3 (q24-28). Gen PTX-3 manusia disusun menjadi tiga ekson yang mengkode peptide (yang dibelah dari protein matang), domain amino-terminal dan domain pentraxin protein). Protein PTX-3 yang ditranskripsi adalah 381 asam amino yang panjang, memiliki berat molekul yang diprediksi sebesar 40.165 Da dan terdiri dari domain asam amino panjang termoplastik, asam amino karboksi-terminal yang digabungkan dengan domain panjang asam amino amino-terminal 178 yang tidak terkait dengan protein lain yang diketahui.(36)



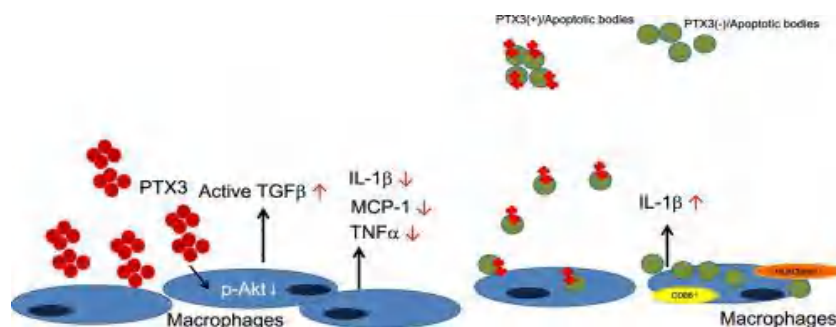
Gambar 6. Struktur Pentraxin 3 (dikutip dari : Bottazzi B, 2009)





Domain karboksi-terminal PTX-3 berisi tanda pentraxin kanonik (HxCxS / TWxS) dan dua sistein (Cys-210 dan Cys-271), dan 17% asam amino identik dengan pentraxin pendek. Kehadiran asam amino terkait glikosilasi dalam domain karboksi-terminal di Asn-220 menyumbang berat molekul yang lebih tinggi yang diamati dalam SDS-PAGE dalam kondisi reduksi (45 kDa dibandingkan dengan prediksi 40 kDa). Di bawah kondisi asli PTX-3 protomers dirakit untuk membentuk multimer. Struktur kristal PTX-3 belum ditentukan, namun menurut pemodelan, domain pentraxin PTX-3 mengakomodasi dengan baik pada lipatan tersier dari SAP, dengan hampir semua untaian  $\beta$  dan segmen heliks  $\alpha$ .(37)

PTX-3 sebagai protein respons fase akut, kadar PTX-3 di darah dalam kondisi normal (sekitar  $< 2$  ng/mL pada manusia), meningkat dengan cepat (memuncak pada 6-8 jam setelah induksi) dan secara dramatis (200-800 ng/mL) selama syok endotoksik, sepsis dan kondisi inflamasi dan infeksi lainnya, yang berhubungan dengan keparahan penyakit. Untuk penelitian ex-vivo kadar pentraxin-3 naik pada 2 jam setelah onset dan akan turun pada 24 jam setelah stimulasi, sedangkan pada pasien infark miokard akan turun 24 jam setelah onset. Oleh karena itu, PTX-3 adalah penanda cepat untuk aktivasi inflamasi.(37)



Gambar 7. Fungsi Pentraxin 3. (dikutip dari : Garlanda C, 2015)



Mirip dengan anggota lain dari keluarga pentraxin, PTX-3 mengikat sel-sel apoptosis, sehingga menghambat pengenalan mereka oleh sel dendritik. Mengikat terjadi di akhir proses apoptosis dan meningkatkan produksi sitokin oleh sel dendritik. Selain itu, preinkubasi sel-sel apoptosis dengan PTX-3 meningkatkan pengikatan C1 dan deposisi C3 pada permukaan sel, menunjukkan peran untuk PTX-3 dalam pembersihan sel-sel apoptosis yang melengkapinya mediator. Selain itu, di hadapan sel yang sekarat, PTX-3 membatasi presentasi antigen yang berasal dari sel yang mati. Hasil ini menunjukkan bahwa PTX-3 memiliki peran ganda: perlindungan terhadap patogen dan kontrol autoimunitas.(38)

## **2.5. Hubungan Pentraxin-3 (PTX-3) dan Procalcitonin (PCT) dengan skor SOFA pada pasien di ICU**

Pentraxin-3 (PTX-3) adalah protein fase akut yang mewakili subfamili pentraxin panjang. Produksi PTX-3 sangat diinduksi oleh sitokin seperti interleukin-1, TNF- $\alpha$  dan toll agonis reseptor (TLR), tetapi tidak oleh interleukin 6 (IL-6) atau interferon. PTX-3 diekspresikan dalam berbagai sel, seperti sel dendritik, monosit, sel endotel atau neutrofil selama proses inflamasi. Beberapa studi menemukan peningkatan ekspresi PTX-3 karena berbagai agen infeksi spesifik seperti *Aspergillus fumigatus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Neisseria meningitidis*, dan banyak virus. PTX-3 merupakan penanda signifikan yang potensial sebagai biomarker untuk diagnosis awal dan prognosis pada gangguan infeksi dan pasien sepsis. (10).

Procalcitonin adalah suatu indikator dalam menentukan apakah seseorang dalam resiko rendah maupun tinggi mengalami sepsis. *Cut-off* procalcitonin juga dapat digunakan sebagai indikator dalam pemberian antibiotik. Pada keadaan normal kadar PCT dalam  $\mu\text{g/ml}$ , berdasarkan penelitian yang lain, kadar normal procalcitonin pada individu



sehat yang tidak terinfeksi adalah  $0.033 \pm 0.003$  ng/ml. Jika terjadi inflamasi oleh bakteri kadar PCT selalu  $>2$  ng/ml sedangkan pada infeksi virus kadar PCT  $<0,5$  ng/ml. (19)

Kadar prokalsitonin dalam darah tidak akan menunjukkan peningkatan yang berarti, jika yang terjadi hanya inflamasi sistemik. Nilai *cut-off* berdasarkan hal ini dapat digunakan untuk membedakan antara sepsis, severe sepsis, septic shock, maupun bukan sepsis. Kriteria ini dapat dilihat pada kriteria CCP/SCCM. (33)

PTX-3 berkorelasi dengan tingkat laktat yang lebih tinggi serta dengan skor APACHE II dan skor SOFA. Level PTX-3 pasien dengan sepsis atau syok sepsis secara konsisten lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Level plasma PTX-3 mampu membedakan sepsis dan syok sepsis secara signifikan pada hari 1, 3 dan 8. Level *cut-off* seragam didefinisikan setidaknya pada level 5 ng/ml untuk sepsis dan level 9 ng/ml untuk syok sepsis. PTX-3 mengungkapkan nilai diagnostik untuk sepsis dan syok sepsis selama minggu pertama perawatan intensif sebanding dengan interleukin-6 menurut definisi Sepsis-3 terbaru. (11)

Pada penelitian yang dilakukan Arora dkk pada kelompok sepsis dan syok sepsis tidak ditemukan perbedaan nilai PCT diantara pasien yang meninggal atau pun yang bertahan hidup. Penelitian yang dilakukan Markus dkk menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara PCT dan PTX-3 pada perawatan pasien di ICU, tetapi PCT atau CRP bukan marker independent dalam menentukan mortalitas di ICU. Sementara itu, nilai AUC untuk pemeriksaan PTX-3 sendiri lebih baik secara signifikan dalam memprediksikan mortalitas pasien sepsis di ICU. Terlebih dari itu, nilai PTX-3 berkorelasi lebih baik dengan keparahan penyakit dan disfungsi organ dibanding dengan PCT atau CRP. Penelitian ini juga mendukung hasil – hasil dari penelitian sebelumnya yang menggunakan kadar PTX-3

marker tunggal dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis



berdasarkan kriteria yang disebutkan pada *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3). (11)



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)