

**KARYA AKHIR**

**LIMFOPENIA SEBAGAI PREDIKTOR DISFUNGSI ORGAN PADA  
PASIE SEPSIS DAN SYOK SEPSIS DI  
*INTENSIVE CARE UNIT (ICU)***

***LIMPHOPENIA AS A PREDICTOR OF ORGAN DYSFUNCTION OF  
SEPSIS AND SEPTIC SHOCK PATIENTS  
IN INTENSIVE CARE UNIT (ICU)***

**ADRIANSYAH**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2017**

**LIMFOPENIA SEBAGAI PREDIKTOR DISFUNGSI ORGAN PADA  
PASIEN SEPSIS DAN SYOK SEPSIS DI *INTENSIVE CARE UNIT* (ICU)**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh

**ADRIANSYAH**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2017**

**KARYA AKHIR**

**LIMFOPENIA SEBAGAI PREDIKTOR DISFUNGSI ORGAN  
PADA PASIEN SEPSIS DAN SYOK SEPSIS DI  
INTENSIVE CARE UNIT (ICU)**

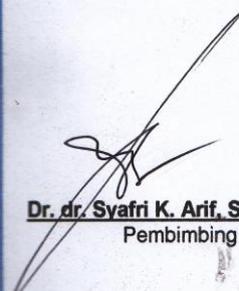
Disusun dan diajukan oleh :

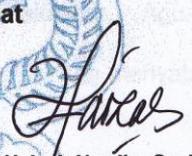
**ADRIANSYAH**

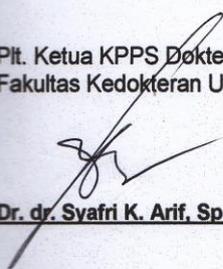
Nomor Pokok: C113211204

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir  
pada tanggal 5 Agustus 2017  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,  
**Komisi Penasihat**

  
**Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV**  
Pembimbing Utama

  
**dr. Haizah Nurdin, Sp.An-KIC**  
Pembimbing Anggota

  
Plt. Ketua KPPS Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

  
Dekan  
Fakultas Kedokteran Unhas

**Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV**  
Fakultas  
Kedokteran

**Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS**



## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Adriansyah  
No. Pokok : C113211204  
Program Studi : Ilmu Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2017

Yang menyatakan,

**Adriansyah**

## PRAKATA

Segala puji syukur yang tak terhingga penulis panjatkan ke hadirat Allah yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas segala anugerah dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Hasanuddin Universitas Hasanuddin.

Penulis bermaksud menyumbangkan informasi ilmiah mengenai Limfopenia sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat diruang *Intensive Care Unit* (ICU). Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan.

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr.dr.Syafri K.Arif, SpAn-KIC-KAKV sebagai pembimbing I dan dr.Haizah Nurdin,Sp.An-KIC sebagai pembimbing II, yang secara tulus bersedia menjadi pembimbing dengan arif dan bijaksana, menerima konsultasi dan memberikan bimbingan, serta saran mulai dari pemilihan judul, penelitian dan penyusunan karya akhir ini. Terima kasih kepada Dr.dr.Burhanuddin Bahar, MSi selaku pembimbing statistik, yang telah banyak memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data. Terima kasih kepada Prof.Dr.dr.Muh.Ramli Ahmad,Sp.An-KMN-KAP-KAO dan Prof.dr.A.Husni Tanra, Ph.D,Sp.An-KIC-KMN yang selalu memberikan masukan dan pengarahan dalam penulisan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Kepala Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri, Prof.Dr.dr.Muh.Ramli Ahmad,Sp.An-KMN-KAP-KAO; Ketua Program Studi, dr.Syafuddin Gaus, Ph.D,Sp.An-KMN-KNA; Sekretaris Program Studi Dr.dr.Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV; dan seluruh staf

pengajar dan *fellow* KIC yang telah mendidik dan memberikan arahan kepada penulis selama pendidikan.

2. Penasihat akademik, Dr.dr.Syafri K.Arif, SpAn-KIC-KAKV. Rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas segala perhatian dan bimbingan yang telah diberikan selama ini.
3. Ketua TK-PPDS, Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, serta seluruh staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) Program Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan dan mengumpulkan sampel penelitian di rumah sakit ini.
5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Ilmu Anestesiologi dan Terapi Intensif, khususnya teman-teman seangkatan periode Januari 2012 (dr. Ashari Makmur, dr. Jusman Handayani, dr. Reza Prakosa Sedyatama, dr. Dicha Ayunda) dalam berbagi suka maupun duka selama masa pendidikan penulis. Seluruh teman PPDS-1 Ilmu Anestesiologi dan Terapi Intensif yang telah banyak memberikan bantuan, dukungan kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini, kebersamaan kita tidak akan pernah terlupakan.
6. Paramedis Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan seluruh Rumah Sakit jejaring pendidikan atas kerja samanya selama penulis menjalani masa pendidikan.
7. Pasien yang telah ikut serta dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
8. Kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga.

Penulis secara khusus menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orangtua terkasih Ayahanda (Alm.) Drs. Asmar Sanusi dan Ibunda Kasmawaty, B.A. Kedua mertua dr. H. Abdul Rahman DM, MARS dan Hj. Darmawaty P, S.Sos yang sangat penulis hormati, dengan ketulusan dan penuh kasih sayang mereka dalam memberikan dukungan tenaga, dukungan moril dan materil serta do'a yang senantiasa mengiringi langkah penulis. Untuk saudaraku Alfian Shalatin, ST atas dukungan dan do'anya selama penulis menempuh pendidikan ini.

Terima kasih khususnya kepada istri tercinta dr. Merdyana Darkuthni, Sp.OG, M.Kes, terima kasih atas cinta, pengertian dan pengorbanan, dukungan semangat serta do'a yang tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan ini. Untuk buah hatiku yang tersayang, Nurul Azizah Adriansyah dan Arisha Nabila Adriansyah, terima kasih atas semua pengorbanannya menemani ayah, meskipun begitu banyak kebersamaan yang terlewatkan karena kesibukan ayah, tetapi kalian semua selalu menjadi sumber semangat bagi ayah menyelesaikan pendidikan ini.

Melalui kesempatan ini pula perkenankanlah penulis menghaturkan permohonan maaf yang sedalam-dalamnya atas kesalahan dan kekhilafan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja, selama masa pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Akhirnya penulis berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Anestesiologi dan Terapi Intensif di masa yang akan datang. Semoga Allah Azza Wa Jalla, senantiasa meridhoi dan memberkahi setiap langkah penganbdian kita. Amin Ya Rabbal Alamin.

Makassar, Agustus 2017

Adriansyah

## ABSTRAK

**ADRIANSYAH.** *Limfopenia sebagai Prediktor Disfungsi Organ Pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis diruang Intensive Care Unit (ICU)* (dibimbing oleh Syafri K.Arif dan Haizah Nurdin).

Penelitian ini bertujuan Untuk mengetahui apakah Limfosit dapat digunakan sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis di ICU.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif, yaitu menilai 53 pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Data dianalisa menggunakan SPSS dengan uji diagnostik, korelasi Pearson, dan korelasi Rank Spearman.

Hasil penelitian menunjukkan total 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Nilai cut-off limfosit dalam memprediksi disfungsi organ multiple pada pasien sepsis dan syok sepsis adalah  $1,19 \times 10^3/uL$  dengan sensitivitas 62,5% dan spesifisitas 64,0% serta akurasi 63,4%. Ada korelasi negatif antara limfosit (-0,264 [p=0,095]) terhadap disfungsi organ multipel yang dilihat melalui peningkatan skor SOFA dengan menggunakan uji Korelasi Pearson tetapi tidak bermakna secara statistik (p>0,05). Berdasarkan uji korelasi Rank Spearman, terdapat korelasi positif antara limfosit (0,301 [p=0,056]) terhadap luaran hari ke-7 tetapi tidak bermakna secara statistik (p>0,05). Limfosit memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi yang cukup sebagai prediktor disfungsi organ multipel pada pasien sepsis dan syok sepsis di ICU.

Kata kunci : disfungsi organ multipel, limfopenia, luaran, sepsis, skor SOFA.

## ABSTRACT

**ADRIANSYAH** . *Lymphopenia as a Predictor of Organ Dysfunction of Sepsis and Septic Shock Patients in Intensive Care Unit (ICU)* (supervised by Syafri K.Arif and Haizah Nurdin)

The objective of the research was to know lymphocyte can be used as a predictor of organ dysfunction in sepsis and septic shock patients in ICU.

This study was a prospective cohort research to analyzing the 53 patients with sepsis and septic shock admitted to ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital. Data were analyzed using Diagnostic test, Pearson correlation, and Rank Spearman correlation test, with the  $p$  value  $<0.05$ , meaning statistically significant.

The research results there is total of 41 patients had met the inclusion criteria. Cut-off point of lymphocyte in predicting multiple organ dysfunction in sepsis and septic shock was  $1.19 \times 10^3/\mu\text{L}$  with 62.5% sensitivity, 64.0% specificity and accuracy 63.4%. There was a negative correlation between lymphocyte ( $-0.264$  [ $p=0.095$ ]) and the multiple organ dysfunction which could be seen in the increase of SOFA score using Pearson correlation test, but statistically insignificant ( $p>0.05$ ). Based on the correlation test of Rank Spearman, there was a positive correlation between the lymphocyte ( $0.301$  [ $p=0.056$ ]) and the outcome on the 7<sup>th</sup> day, but it was statistically insignificant ( $p>0.05$ ). Lymphopenia provides enough sensitivity, specificity and accuracy as a predictor of multiple organ dysfunction in sepsis and septic shock patients.

Key Words : lymphopenia, multiple organ dysfunction, outcome, sepsis, SOFA score.

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR GRAFIK .....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Hipotesis Penelitian .....	5
D. Tujuan Penelitian .....	5
E. Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
A. Sepsis .....	7

B. Biomarker Sepsis .....	23
C. MODS ( <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrom</i> ) .....	37
D. Skor SOFA .....	39
E. Kerangka Teori .....	43
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>44</b>
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>45</b>
A. Desain Penelitian .....	45
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	45
C. Populasi .....	45
D. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel .....	45
E. Perkiraan Besar Sampel .....	46
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	46
G. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik .....	47
H. Metode Kerja .....	48
I. Alur Penelitian .....	49
J. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel .....	50
K. Definisi Operasional .....	51
L. Pengolahan dan Analisis Data .....	53
M. Personalia Penelitian .....	54
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>55</b>
A. Karakteristik Sampel .....	55
B. Perbandingan Nilai Limfosit Pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis .....	57

C. Perbandingan Nilai Kadar Prokalsitonin Pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis .....	58
D. Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas Limfosit Berdasarkan Disfungsi Organ .....	59
E. Hubungan Penurunan Limfosit Dengan Luaran .....	62
<b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>	<b>63</b>
A. Hubungan Limfopenia Untuk Memprediksi Disfungsi Organ .....	63
B. Hubungan Antara Limfopenia Terhadap Disfungsi Organ .....	66
C. Hubungan Antara Limfopenia Terhadap Luaran .....	69
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>72</b>
A. Kesimpulan .....	72
B. Saran .....	72
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>73</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
Tabel 1.	Kriteria Diagnosis Sepsis Berdasarkan Surviving Sepsis Campaign 2012.....	19
Tabel 2.	<i>The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</i> .....	22
Tabel 3.	Nilai diagnostik prokalsitonin dengan beberapa <i>cut off point</i> dengan SIRS karena infeksi .....	30
Tabel 4.	<i>The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</i> .....	41
Tabel 5.	Karakteristik sampel umur dalam tahun .....	55
Tabel 6.	Karakteristik sampel jenis kelamin .....	56
Tabel 7.	Perbandingan nilai Limfosit pada pasien sepsis dan syok sepsis .....	57
Tabel 8.	Perbandingan nilai kadar Prokalsitonin pada pasien sepsis dan syok sepsis .....	58
Tabel 9.	Hasil perbandingan Limfosit terhadap pasien yang mengalami disfungsi organ .....	60
Tabel 10.	Sensitivitas dan spesifisitas untuk memprediksi disfungsi organ berdasarkan Limfosit .....	60
Tabel 11.	Hubungan Limfosit terhadap disfungsi organ melalui peningkatan skor SOFA .....	61
Tabel 12.	Hubungan penurunan Limfosit terhadap luaran .....	62

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
Gambar 1.	Respon inflamasi pada sepsis .....	11
Gambar 2.	Regulasi sel TH oleh TLRs pada APC .....	14
Gambar 3.	Pembentukan Trombus dan Kerusakan Endotel pada Sepsis.....	15
Gambar 4.	Imunopatogenesis sepsis.....	16
Gambar 5.	Kriteria Klinis Sepsis, Konsensus Internasional Ketiga Tahun 2016 .....	20
Gambar 6.	Prokalsitonin .....	26
Gambar 7.	Kriteria ACCP/SCCM .....	27
Gambar 8.	Studi ProHOSP .....	28
Gambar 9.	<i>Cut off point</i> prokalsitonin untuk diagnosis sepsis .....	29

## DAFTAR GRAFIK

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
Grafik 1.	Kadar Limfosit berdasarkan diagnosis dan waktu pengukuran .....	57
Grafik 2.	Kadar Prokalsitonin berdasarkan diagnosis .....	58
Grafik 3.	Kurva ROC Limfosit berdasarkan pasien sepsis dan syok sepsis dengan kriteria non-disfungsi organ dan disfungsi organ dari peningkatan nilai SOFA .....	59
Grafik 4.	Hubungan Limfosit terhadap disfungsi organ melalui peningkatan skor SOFA .....	61
Grafik 5.	Hubungan Penurunan Limfosit terhadap luaran hari ke-7	62

## DAFTAR SINGKATAN

CRP	: C-reactive protein
PCT	: prokalsitonin
IL	: interleukin
TNF	: <i>Tumour Necrosis Factor</i>
SMM	: <i>severe maternal morbidity</i>
ICU	: <i>intensive care unit</i>
SOFA	: <i>Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment</i>
MAP	: <i>mean arterial pressure</i>
RS	: Rumah Sakit
PRRs	: <i>pattern recognition receptors</i>
TLRs	: <i>toll-like reseptor</i>
PAMPs	: <i>pathogen-accociated molecular pattern</i>
LPS	: <i>lipopolysaccharide</i>
LBP	: <i>LPS-binding protein</i>
LTA	: <i>lipoteichoic acid</i>
PG	: peptidoglikan
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
PAI	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
CSF	: <i>colony stimulating factor</i>
APC	: <i>antigen presenting cell</i>
IFN- $\gamma$	: interferon gamma
G-CSF	: <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
MOF	: <i>Multiple Organ Failure</i>
EGDT	: <i>Early Goal Directed Therapy</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran 1 : Rekomendasi Persetujuan Etik
2. Lampiran 2 : Naskah Penjelasan Untuk Responden (Subyek)
3. Lampiran 3 : *Informed Consent*
4. Lampiran 4 : Data Hasil Pemeriksaan Subyek
5. Lampiran 5 : *Curriculum Vitae*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Sepsis mengacu sebagai akibat adanya suatu proses infeksi yang berhubungan dengan aktivasi sistem imun tubuh yang tidak terkontrol. Kematian akibat sepsis disebabkan kegagalan organ serta disregulasi respon imun tubuh. Berdasarkan “*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) 2016*”, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh terhadap infeksi. Dalam praktek klinis, disfungsi organ terlihat dari peningkatan 2 atau lebih skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA)*, yang berhubungan dengan kematian di rumah sakit yang > 10% (Biron BM *et al.*, 2015; Singer M *et al.*, 2016).

Angka kejadian sepsis di dunia diperkirakan 1,8 juta kasus pertahun, 25-38% diantaranya membutuhkan perawatan di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) dan mortalitas 1.400 kasus perhari. Angka kejadian sepsis di Eropa sekitar 90,4 kasus per 100.000 penduduk pertahun dan mortalitas 28-50%. Menurut konsensus *Centers for Disease Control World Health Organisation* (CDC-WHO), insiden sepsis di Amerika selama kurun waktu 22 tahun (1979-2000) sekitar 750.000 kasus rawat inap pertahun dan terjadi

peningkatan 8,7% kasus pertahun yang menghabiskan biaya perawatan 16,7 juta dolar pertahun (Bochud, 2003; Russel J, 2006).

Insiden sepsis di Indonesia belum didapatkan data yang akurat tentang sepsis. Insiden sepsis di beberapa rumah sakit rujukan berkisar 15-37,2%, sedangkan mortalitas 37-80%. Di RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta dilaporkan insiden sepsis 25% dengan angka mortalitas 77,3%. Di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, jumlah kasus sepsis menunjukkan variasi dari tahun ke tahun, rerata jumlah kasus 3 tahun terakhir kurang lebih 275 pertahun (25,8%) dan angka mortalitas 72,9% (Irwan I, 2012; Rajab R, 2012).

Berbagai parameter dan sistem penilaian atau skoring telah diteliti guna menegakkan diagnosis, memperkirakan prognosis, menilai dan memantau perbaikan maupun perburukan pada pasien sepsis. Parameter yang telah diteliti pada kasus ini yaitu kondisi klinis seperti suhu, laju nadi, tekanan darah, serta pernapasan, juga beberapa pemeriksaan penunjang antara lain jumlah leukosit, kadar protein inflamasi akut seperti C-reactive protein (CRP), prokalsitonin (PCT) serta interleukin-6 (IL-6). Parameter klinis serta jumlah leukosit telah dijadikan sebagai penanda SIRS dan juga sepsis, tetapi penggunaan parameter penunjang lain masih terhambat oleh kendala sensitivitas, spesifisitas, kepraktisan, dan juga pembiayaan (Hoeboer SH, 2015).

Syok septik didefinisikan sebagai bagian dari sepsis dimana khususnya ditemukan kelainan dari peredaran darah, sel, dan metabolisme

yang berkaitan risiko kematian yang lebih besar dibandingkan dengan sepsis saja. Pasien dengan syok septik dapat diidentifikasi secara klinis dengan adanya penggunaan vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah arteri  $> 65$  mm Hg atau kadar laktat  $> 2$  mmol / L ( $> 18$  mg / dL) tanpa adanya hipovolemia (Singer M *et al.*, 2016).

Skor SOFA didesain bukan untuk memprediksi luaran tapi untuk menjelaskan rangkaian komplikasi pada pasien sakit kritis. Namun sejak angka mortalitas dihubungkan dengan disfungsi organ, hal ini menjadi dasar untuk menghubungkan skor SOFA per tiap organ. Awalnya skor SOFA dibuat untuk pasien sepsis namun pada akhirnya penggunaannya tidak hanya untuk kelompok ini dan ada atau tidak adanya infeksi harus dicatat (Singer M *et al.*, 2016).

Studi klinis telah menunjukkan bahwa jumlah sirkulasi limfosit menurun selama fase awal sepsis dan dapat menurun hingga hari ke-28. Pengobatan dengan menggunakan anti apoptosis yang dapat mencegah kematian limfosit telah berhasil memperbaiki angka harapan hidup pada model hewan yang menderita sepsis, dan terapi imunomodulator dapat menjadi area penelitian klinis yang menjanjikan di masa depan (Lewis RT *et al.*, 1979).

Limfopenia yang berkepanjangan adalah penanda suatu immunosupresi yang menetap pada pasien sepsis, dan pemeriksaan jumlah absolut limfosit mudah dilakukan selama masa perawatan pasien sepsis. Penelitian Lewis dkk tahun 1979 serta De Jager dkk tahun 2010 dalam

penelitian menunjukkan bahwa jumlah absolut limfosit yang rendah merupakan suatu prediktor sepsis pasca operasi dan merupakan prediktor bakteremia yang lebih baik dari pada penanda infeksi konvensional seperti CRP, WBC di instalasi gawat darurat. Pada penelitian yang dilakukan Dweiry dkk tahun 2014 menunjukkan bahwa limfopenia yang menetap sampai hari ke-4 pada pasien sepsis dapat menjadi prediktor mortalitas pasien sepsis ( Lewis RT *et al.*, 1979; De Jager *et al.*, 2010; Wyllie DH *et al.*, 2014; Drewry AM *et al.*, 2014).

Chen dkk tahun 2011 serta Da Silva dkk tahun 2009 dalam penelitiannya mengemukakan, meningkatnya apoptosis dari limfosit akan menyebabkan menurunnya efektor inflamasi. Dimana toksin metabolik dari bakteri serta sitokin inflamasi yang dilepaskan oleh *neutrophil* dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi organ. Selain itu, apoptosis dari limfosit dapat menekan respon imun didapat (*adaptive*) yang menyebabkan pasien sepsis lebih rentan menderita infeksi nosokomial dan infeksi oportunistik yang menyebabkan perburukan sepsis (Chen XH *et al.*, 2011; Da Silva *et al.*, 2009).

Absolut limfopenia (jumlah limfosit  $< 1,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ) sebagai akibat dari respon imun terhadap infeksi sistemik untuk mengeliminasi infeksi patogen serta menggambarkan suatu proses immunosupresi pada pasien sepsis. Tingginya angka mortalitas pada sepsis mengindikasikan perlunya dilakukan tindakan dan penelitian untuk mengurangi mortalitas ini, salah satunya dengan diagnosis dan penatalaksanaan dini sepsis. Di Indonesia

penelitian mengenai penurunan jumlah limfosit sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis masih sangat terbatas, di Makassar belum pernah dilakukan penelitian mengenai penurunan jumlah limfosit sebagai prediktor disfungsi organ, oleh karena itu penelitian ini menjadi penting untuk mengetahui penatalaksanaan yang efektif pada pasien sepsis ( Biron BM *et al.*, 2015; De Jager *et al.*, 2010; Drewry AM *et al.*, 2014; Neto AO *et al.*, 2012).

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut:

“Apakah Limfopenia dapat digunakan sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU)? ”

### **C. Hipotesis Penelitian**

Limfopenia dapat digunakan sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU).

### **D. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui akurasi diagnostik limfopenia sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.

## **2. Tujuan khusus**

- a. Menilai sensitivitas dan spesifisitas limfopenia sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.
- b. Menentukan nilai titik potong yang optimal (*cut off value*) limfopenia sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.

## **E. Manfaat Penelitian**

1. Mengetahui kegunaan limfopenia sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo sehingga prognosis sepsis dapat diramalkan dan tindakan dapat segera dilakukan untuk menyelamatkan jiwa penderita.
2. Pemeriksaan kadar Limfosit merupakan pemeriksaan yang mudah dan murah dan dapat dilakukan segera untuk mencegah timbulnya disfungsi organ dan mortalitas dengan penatalaksanaan sepsis sejak dini.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Sepsis**

##### **1. Defenisi**

Berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis Dan Syok Sepsis tahun 2016, Sepsis didefinisikan sebagai suatu kejadian disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh (*host*) terhadap infeksi. Dalam praktek klinis, disfungsi organ terlihat dari peningkatan 2 atau lebih skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA)*, yang berhubungan dengan kematian di rumah sakit yang > 10%. Syok sepsis merupakan sebuah subbagian dari keadaan sepsis dimana abnormalitas sirkulasi dan abnormalitas seluler/metabolik yang mendasari telah sangat berat sehingga dapat meningkatkan mortalitas secara bermakna (Singer M *et al.*, 2016).

Terminologi sepsis menyiratkan adanya infeksi dengan tanda-respon sistemik tubuh (berupa takikardi, takipnu, demam dan lain-lain) dan kondisi sepsis berat dan syok sepsis merupakan gangguan lebih lanjut yang bermanifestasi pada perfusi organ (berupa gangguan kesadaran, hipoksia, oligouria) yang mengharuskan pemberian cairan dan inotropik dan atau obat-obat vasopresor. Sepsis merupakan sindrom klinis kompleks yang berasosiasi dengan infeksi bakteri, virus, jamur dan endotoksin, dengan atau tanpa kultur yang dapat dibuktikan. Sepsis juga merupakan rantai

kompleks yang terdiri dari proses inflamasi dan antiinflamasi, sirkulasi abnormal serta reaksi humoral dan seluler (Vincent JL, 2008).

Menurut ACCP dan SCCM pada *Consensus Conference on Standardized Definition of Sepsis* tahun 1991, sepsis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi yang memenuhi minimal 2 kriteria berikut: suhu badan  $>38,5^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$ ; takipnea ( $>20$  kali/menit); takikardi ( $>90$  kali/menit); leukositosis ( $>12.000$  sel/ $\text{mm}^3$ ,  $<4.000$  sel/ $\text{mm}^3$  atau bentuk immatur  $>10\%$ ). Infeksi merupakan dugaan terkuat walaupun tanpa konfirmasi mikrobiologis (Levy MM *et al.*, 2003; Carrigan & Scott, 2004).

Syok sepsis adalah sepsis dengan hipotensi (tekanan darah sistolik arteri)  $<90$  mmHg atau 40 mmHg kurang dari tekanan darah normal pasien untuk sekurangnya 1 jam meskipun telah dilakukan resusitasi cairan adekuat; atau memerlukan vasopresor untuk mempertahankan tekanan darah sistolik  $\geq 90$  mmHg atau *mean arterial pressure* (MAP)  $\geq 70$  mmHg. MODS adalah disfungsi lebih dari 1 organ dan memerlukan intervensi untuk menjaga homeostasis (Bochud PY, 2003).

## **2. Insiden sepsis**

Angka kejadian sepsis di dunia diperkirakan 1,8 juta kasus pertahun, 25-38% diantaranya membutuhkan perawatan diruang *Intensive Care Unit* (ICU) dan mortalitas 1.400 kasus perhari. Angka kejadian sepsis di Eropa sekitar 90,4 kasus per 100.000 penduduk pertahun dan mortalitas 28-50%.

Menurut konsensus *Centers for Disease Control World Health Organisation* (CDC-WHO), insiden sepsis di Amerika selama kurun waktu 22 tahun (1979-2000) sekitar 750.000 kasus rawat inap pertahun dan terjadi peningkatan 8,7% kasus pertahun yang menghabiskan biaya perawatan 16,7 juta pertahun (Bochud PY, 2003; Russel J, 2006).

Insidens sepsis di Indonesia belum didapatkan data yang akurat tentang sepsis. Insiden sepsis di beberapa rumah sakit rujukan berkisar 15-37,2%, sedangkan mortalitas 37-80%. Di RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta dilaporkan insiden sepsis 25% dengan angka mortalitas 77,3%. Di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, jumlah kasus sepsis menunjukkan variasi dari tahun ke tahun, rerata jumlah kasus 3 tahun terakhir kurang lebih 275 pertahun (25,8%) dan angka mortalitas 72,9% (Irwan I, 2012; Rajab R, 2012).

### **3. Etiologi**

Infeksi pada sepsis dapat disebabkan oleh bakteri, jamur, parasit, virus, atau benda asing yang masuk kedalam sistem sirkulasi. Selama periode 1979 – 2000 di Amerika Serikat angka sepsis terus meningkat sampai 13,7% per tahun. Dari hasil biakan kuman yang tumbuh, 52,1% gram positif, 37,5% gram negatif, 4,7% polimikrobia, 4,6% jamur, dan 1% bakteri anaerob. Infeksi bakteri gram positif terus meningkat disebabkan oleh peningkatan infeksi nosokomial dari berbagai sumber seperti kateterisasi atau terapi immunosupresif. Hal ini ditunjukkan dari meningkatnya kasus MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*)

dari 29% menjadi 45%. Infeksi terutama terjadi pada saluran nafas (40-44%) diikuti oleh infeksi saluran genitourinarius (9-18%) dan infeksi intraabdominal (9-14%) (Vincent JL, 2008).

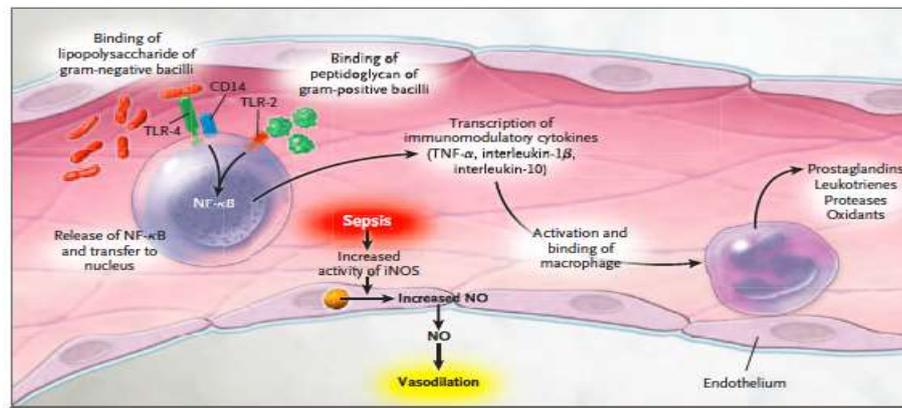
#### 4. Patofisiologi Sepsis

Patogenesis sepsis sangat kompleks akibat dari interaksi antara produk bakteri yang berupa toksin, baik endotoksin maupun eksotoksin sebagai superantigen, virus, parasit, kerusakan jaringan (faktor eksternal) dengan faktor penjamu yang disebut respon imun meliputi faktor pertahanan humoral dan seluler (Singer M *et al.*, 2016; Bochud PY, 2003).

Inflamasi sesungguhnya merupakan upaya tubuh untuk menghilangkan dan eradikasi organisme penyebab. Aktivasi respon inflamasi sistemik pada sepsis dibutuhkan tubuh sebagai pertahanan tubuh terhadap agen infeksi. Berbagai jalur inflamasi diaktifkan pada awal sepsis dengan tujuan untuk menghambat invasi bakteri. Mekanisme ini termasuk pengeluaran sitokin, aktivasi neutrofil, monosit, makrofag dan perubahan sel endothel, serta aktivasi sistem komplemen, koagulasi, fibrinolisis dan sistem kontak (Gambar 1). Pengeluaran *tissue-damaging proteinase*, radikal eikosanoids, O<sub>2</sub> dan nitrogen juga merupakan bagian mekanisme pertahanan tubuh (Carrigan & Scott, 2004).

Sistem imun alamiah mengembangkan berbagai reseptor yang disebut *pattern recognition receptors* (PRRs), sebagai contoh *toll-like reseptor* [TLRs]), yang mempunyai kemampuan untuk mengenali secara spesifik bentuk molekul dari patogen (*pathogen-associated molecular*

*pattern/PAMPs*), sehingga sistem imun alamiah mampu membedakan struktur molekul *self* ataupun *non-self* (Irwan I, 2012; Russell J, 2006).



Gambar 1. Respon inflamasi pada sepsis (Dikutip dari : Russel J, 2006)

TLRs dilibatkan dalam pertahanan penjamu terhadap invasi patogen, berfungsi sebagai sensor utama dari produk mikrobial dan mengaktifkan jalur signaling yang menginduksi ekspresi gen imun dan proinflamasi. Dengan demikian, TLRs juga berimplikasi pada sejumlah penyakit inflamasi dan penyakit yang dimediasi oleh sistem imun (Singer M et al., 2016; Morgan BL, 2001).

Sampai saat ini, patogenesis sepsis masih dianggap rumit, kompleks, dan kurang dipahami. Kebanyakan pasien-pasien menunjukkan suatu fokus infeksi jaringan sebagai sumber bakteremia, baik intravaskuler ataupun ekstrasvaskuler (Irwan I, 2012; Russell J, 2006).

#### a. Patogenesis Sepsis kausa Bakteri Gram negatif

Patogenesis sepsis diawali dengan infeksi bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif memproduksi endotoksin yang disebut *lipopolysaccharide* (LPS), yang merupakan komponen pada permukaan bakteri. Lipopolisakarida akan dikenali oleh CD14. Signal LPS dimediasi

oleh interaksinya dengan protein plasma fase akut yang dikenal dengan *LPS-binding protein* (LBP) yang akan mengikat LPS, beragregasi dan membawa LPS menuju CD14 (Irwan I, 2012; Carrigan & Scott, 2004; Bochud PY, 2003).

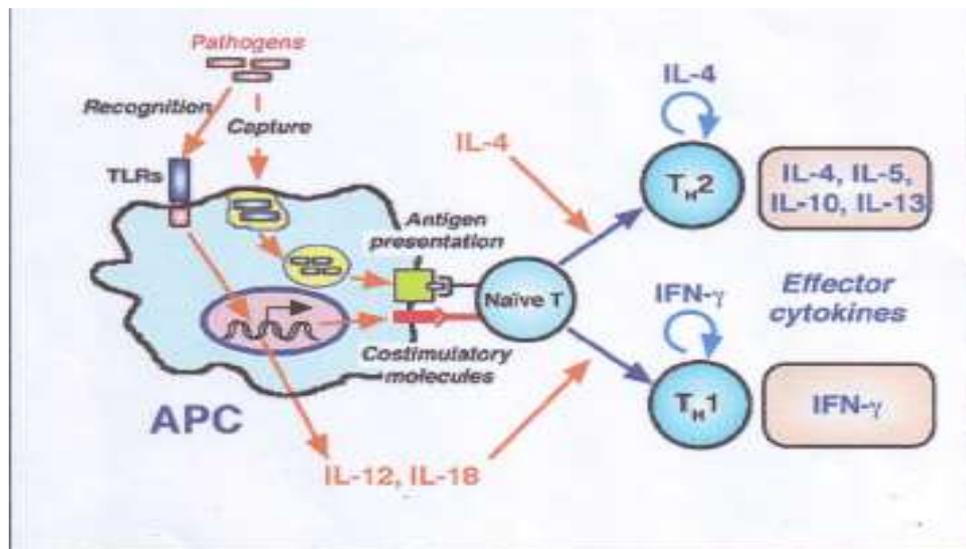
Kompleks LPS-CD14 akan dibawa menuju permukaan *Toll like receptor 4* (TLR4) untuk signal intraseluler. *Toll like receptor 4* (TLR4) membentuk kompleks dengan MD2, kemudian memberikan signal terhadap sistem respon imunitas alami. Aktivasi imunitas alami dan komponen selulernya (neutrofil, monosit, makrofag dan *natural killer* (NK) sel) merupakan respon primer patogenesis sepsis. Ikatan kompleks LPS/LBP pada TLR4 menyebabkan aktivasi makrofag dan menginduksi sintesis dan sekresi sitokin-sitokin, *tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin-1 (IL-1) oleh monosit dan makrofag (Gambar 4) (Rajab R, 2012).

Aktivasi imunitas seluler menyebabkan diferensiasi sel T CD4 menjadi sel T *helper* tipe 1 (Th1), yang mensekresi sitokin proinflamasi seperti interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL -1 $\beta$ ), IL-2 dan IL-12, IL-18 dan Th 2 mensekresikan sitokin antiinflamasi seperti IL-4, IL-10, dan IL-13. Jumlah sitokin yang dilepaskan melibatkan banyak faktor, termasuk infeksi, genetik, dan kondisi tambahan lain, sehingga disimpulkan bahwa sepsis disebabkan ketidakseimbangan antara regulasi proinflamasi dan kompensasi respon antiinflamasi (Morgan BL, 2001).

## b. Patogenesis Sepsis kausa Bakteri Gram Positif

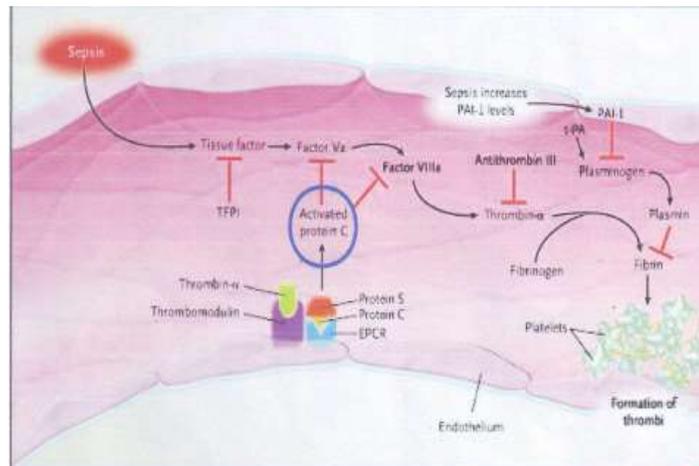
Bakteri gram positif menyebabkan sepsis melalui dua mekanisme: pertama, memproduksi eksotoksin sebagai superantigen, dan mekanisme yang kedua melalui komponen dinding sel yang menstimulasi sistem imun. Superantigen seperti yang dihasilkan oleh *Staphylococcus* dan *Streptococcus* dapat menginduksi proliferasi CD4 sel T melalui ikatannya dengan molekul *major histocompatibility* (MHC) kelas II dari *antigen presenting cells* (APC) pada reseptor CD4 sel T dan makrofag, kemudian mengaktifkan makrofag dan sel T dalam jumlah besar untuk memproduksi sitokin proinflamasi yang berlebihan (Russell J, 2006).

Pada bakteri gram positif, komponen dinding sel bakteri berupa *lipoteichoic acid* (LTA), peptidoglikan (PG), lipoprotein dan *phenol soluble modulin*. Peptidoglikan berinteraksi dengan CD14 yang terdapat pada permukaan membran monosit, makrofag dan neutrofil, kemudian dibawa menuju permukaan reseptor TLR2 untuk kemudian memberikan sinyal intraseluler untuk aktivasi imunitas alami kemudian menginduksi produksi sitokin seperti yang telah dijelaskan di atas (Gambar 2 dan Gambar 4). *Toll like receptor-2* juga memediasi respon terhadap lipoprotein seperti pada *M.tuberculosis* dan *Treponema pallidum*. Aktivitas TLR2 membutuhkan interaksi dengan TLR yang lain, yaitu TLR6 dan TLR1 untuk aktivasi sinyal intraseluler yang kemudian memproduksi sitokin (Carrigan & Scott, 2004).



Gambar 2. Regulasi sel TH oleh TLRs pada APC (Dikutip dari: Akira S, 2001)

Peningkatan kadar sitokin yang lama di sirkulasi akan menyebabkan aktivasi sel endotelial luas yang akan memicu adhesi neutrofil dan makrofag, aktivasi kaskade koagulasi, serta produksi kemokin dan sitokin oleh sel endotelial, seperti ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*), PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) dan t-PA (*tissue-type plasminogen activator*). Adhesi dan aktivasi neutrofil pada endotel menyebabkan kerusakan endotel yang luas sehingga pembuluh darah kehilangan integritas vaskular. Aktivasi kaskade koagulasi menyebabkan aktivasi plasmin dan protein C serta memicu adhesi dan agregasi trombosit pada sel endotel sehingga terbentuk mikrotrombus yang luas menimbulkan inflamasi sistemik dan kegagalan organ (Gambar 3) (Carrigan & Scott, 2004).



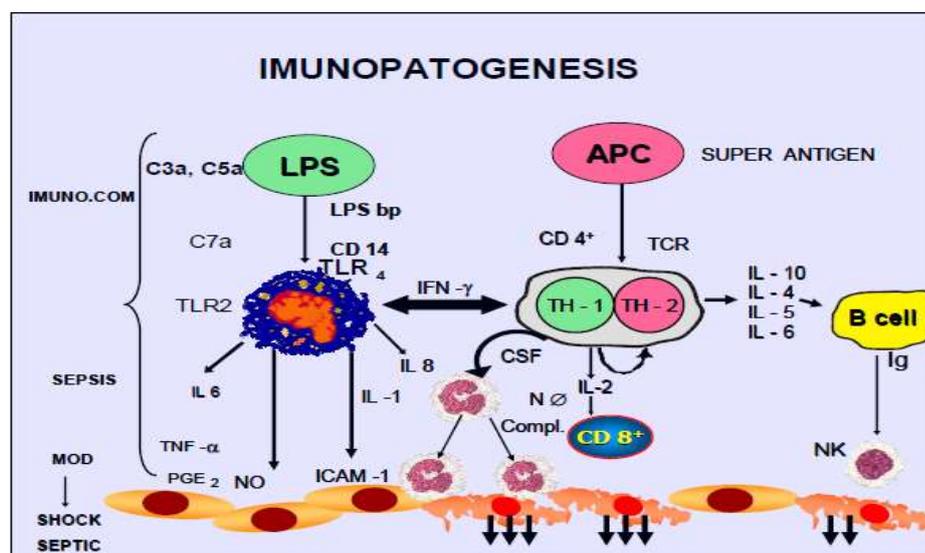
(Keterangan : TFPI, *Tissue factor Plasminogen Inhibitor*; PAI-1, *Plasminogen Activator Inhibitor-1*; t-PA, *tissu-type plasminogen activator*; EPCR, *Endothelial Protein C Receptor*)

Gambar 3. Pembentukan Trombus dan Kerusakan Endotel pada Sepsis (Dikutip dari: Carrigan SD, Scott G, 2004)

Kuman gram negatif (terutama *Echerichia Coli*, *Klebsiella species* dan *Pseudomonan Aeruginosa*), dan kokus gram positif (terutama *Staphylococcus* dan *Streptococcus*) adalah mikroba yang sering ditemukan pada pasien sepsis berat dan syok septik (Russell J, 2006).

Eksotoksin yang diproduksi bakteri gram positif bertindak sebagai superantigen bakteri, sebagai molekul protein yang berpotensi untuk menstimulasi sel-T. Superantigen dapat secara langsung mengadakan ikatan dan menstimulasi aktivasi limfosit T tanpa melalui makrofag atau monosit sebagai *antigen presenting cell* (APC) terlebih dahulu. Superantigen diketahui dapat mengaktifkan hingga 20% limfosit tubuh dan dapat menstimulasi produksi berbagai jenis mediator inflamasi termasuk IL-2, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) dan *colony stimulating factor* (CSF) yang kemudian akan menstimulasi makrofag. Makrofag akan mengeluarkan interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 dan TNF- $\alpha$ , juga sederetan enzim (protease

netral, misalnya kolagenase dan elastase) yang dapat merusak jaringan ikat, molekul prokoagulan (faktor jaringan dan faktor VII) yang dapat menyebabkan koagulasi lokal melalui jalur koagulasi ekstrinsik dan aktivator plasminogen. Neutrofil, C3, C3a dan C5a akan diaktifkan oleh *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF). Neutrofil akan beradhesi dengan sel sasaran yaitu endotel pembuluh darah, disertai dengan gumpalan darah akibat endapan fibrin, maka fungsi pembuluh darah terganggu. Superantigen ini bisa menginduksi sindrom syok toksik dan sewaktu-waktu dapat menyebabkan terjadinya *Multiple Organ Failure* (MOF) (Gambar 4) (Irwan I, 2012; Russell J, 2006).



Gambar 4. Immunopatogenesis sepsis (Dikutip dari : Rajab R, 2012)

## 5. Apoptosis Pada Sepsis

Apoptosis sebagai mekanisme imunologi terjadi secara normal selama proses pertumbuhan dan penuaan, sebagai mekanisme homeostasis untuk mempertahankan jumlah sel dalam jaringan. Ada dua

jalur utama yang terlibat dalam proses apoptosis; jalur reseptor apoptosis yang diinisiasi oleh *caspase-8 pathway* (jalur ekstrinsik) dan jalur mitokondria yang diinisiasi oleh *caspase-9 pathway* (jalur intrinsik). *Caspase-8* dan *caspase-9* dapat mengaktivasi *caspase-3* yang merupakan protease apoptosis penting dalam alur akhir kematian sel apoptosis. *Caspase 8* dapat diaktifkan oleh beberapa ligand dari reseptor apoptosis yang berbeda-beda antara lain TNF $\alpha$  yang meningkat pada pasien sepsis dan CD95L (FASL). Jalur intrinsic dapat diaktifkan oleh berbagai macam rangsangan diantaranya *reaktif oksigen species* (ROS), radiasi dan agen kemoterapi. Studi menunjukkan bahwa kedua jalur tersebut terlibat dalam apoptosis limfosit yang disebabkan oleh sepsis. Studi yang dilakukan Hotchkiss dkk menunjukkan tikus yang dipaparkan dengan *B cell lymphoma 2* (BCL-2) yang merupakan protein anti apoptosis dalam jalur intrinsik terlibat mencegah apoptosis dari sel limfosit T dan B yang diinduksi oleh sepsis. Studi lain juga menunjukkan bahwa BCL-2 terlibat mencegah apoptosis sel limfosit melalui jalur ekstrinsik oleh karena adanya komunikasi tingkat sel diantara kedua alur tersebut (Hotchkiss R *et al.*, 2003; Annane D *et al.*, 2005).

Meningkatnya apoptosis pada sel limfosit yang terjadi pada sepsis berkontribusi terhadap *Multiple Organ dysfunction Syndrome* (MODS). Hal ini disebabkan oleh penurunan jumlah sel B dan sel T yang akan mengurangi kemampuan respon imun didapat maupun bawaan dengan cara penurunan jumlah sel dendrit yang mampu mempresentasikan

antigen. Selain itu, fagositosis sel limfosit oleh sel makrofag dan sel dendrit juga menyebabkan supresi imun karena proses fagositosis sel limfosit menyebabkan pelepasan sitokin anti inflamasi seperti IL-10 sehingga terjadi supresi sitokin proinflamasi dan inhibisi dari diferensiasi sel Th-1 (Hotchkiss R *et al.*, 2003; Annane D *et al.*, 2005).

Tingkat dari apoptosis limfosit berkorelasi dengan derajat beratnya sepsis. Terjadinya percepatan apoptosis pada sel limfosit, tidak disertai dengan apoptosis spontan pada neutrofil (demarginasi neutrofil), dan stimulasi oleh faktor pertumbuhan oleh G-CSF. Oleh karena itu, untuk menentukan kondisi pasien sepsis apakah membaik atau memburuk dan jika perlu mengganti obat-obatan dengan melihat tingkat apoptosis limfosit dari sirkulasi darah (Annane D *et al.*, 2005).

## **6. Kriteria Diagnosis**

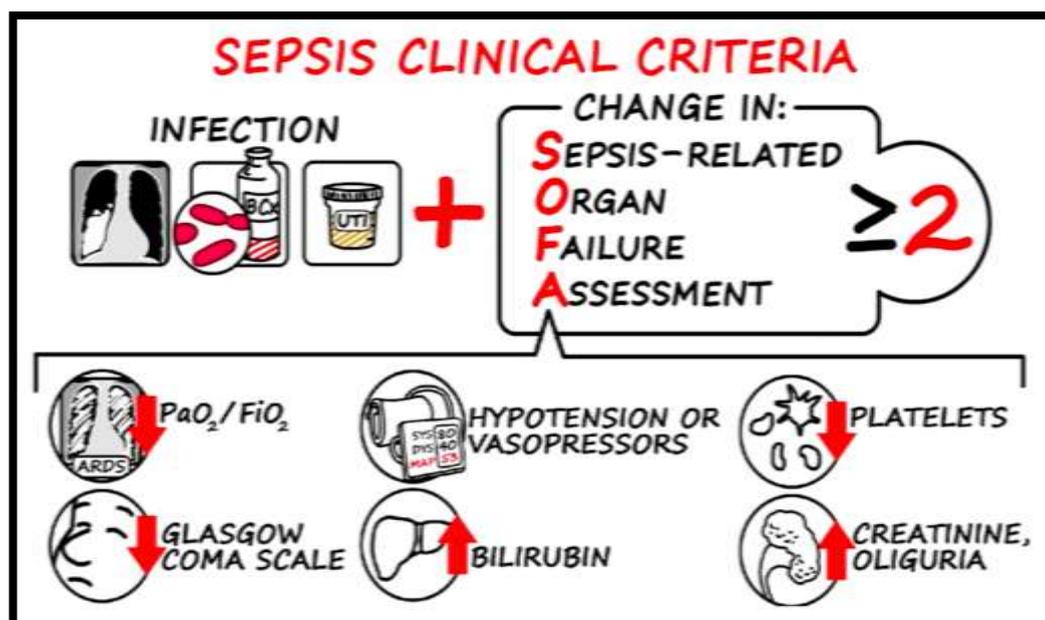
*Surviving Sepsis Campaign 2012* memberikan panduan untuk menegakkan diagnosa sepsis, yaitu adanya kecurigaan infeksi atau infeksi yang sudah terbukti disertai beberapa parameter yang digunakan untuk mendukung diagnosis sepsis ( Dellinger RP *et al.*, 2013).

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Sepsis Berdasar Surviving Sepsis Campaign 2012 (Dikutip dari : Dellinger RP *et al.*, 2013)

[1]. Variabel Umum
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Demam (temperature inti tubuh &gt; 38°C),</li> <li>▪ Hipotermi (temperature inti tubuh &lt; 36°C),</li> <li>▪ Denyut jantung &gt; 90 kali/menit atau lebih dari dua kali nilai normal sesuai usia,</li> <li>▪ Takipnea,</li> <li>▪ Perubahan status mental,</li> <li>▪ Edema yang signifikan atau keseimbangan cairan positif (&gt; 20 ml/kgBB selama lebih 24 jam)</li> <li>▪ Hiperglikemia (plasma glukosa &gt; 140 mg/dL atau 7,7 mmol/L) tanpa diabetes</li> </ul>
[2]. Variabel Inflamasi
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leukositosis (nilai WBC &gt; 12.000 <math>\mu</math>/L),</li> <li>▪ Leukopenia (nilai WBC &lt; 4000 <math>\mu</math>/L),</li> <li>▪ Nilai WBC normal dengan bentuk imatur &gt; 10%</li> <li>▪ <i>Plasma C- reactive protein</i> lebih dari dua kali diatas nilai normal</li> <li>▪ Prokalsitonin plasma lebih dari dua kali diatas nilai normal</li> </ul>
[3]. Variabel Hemodinamik
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipotensi arteri (tekanan darah sistolik &lt; 90 mmHg, MAP &lt; 70 mmHg, atau penurunan tekanan darah sistolik &gt; 40 mmHg pada dewasa atau kurang dari nilai normal sesuai usia).</li> </ul>
[4]. Variabel Disfungsi Organ
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoksemia arteri (<math>PaO_2/FiO_2</math> &lt; 300),</li> <li>▪ Oliguria akut (produksi urin &lt; 0,5 mL/kgBB/jam selama minimal 2 jam walaupun telah dilakukan resusitasi cairan secara adekuat),</li> <li>▪ Peningkatan kreatinin &gt; 0,5 mg/dL atau 44,2 <math>\mu</math>mol/L,</li> <li>▪ Gangguan koagulasi (INR &gt; 1,5 atau aPTT &gt; 60 detik),</li> <li>▪ Ileus (hilangnya bising usus),</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trombositopenia (hitung trombosit &lt; 100.000 <math>\mu</math>/L),</li> <li>▪ Hiperbilirubinemia (bilirubin total &gt; 4 mg/dL atau 70 <math>\mu</math>mol/L).</li> </ul>
[5]. Variabel Perfusi Jaringan
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiperlaktatemia (&gt; 1 mmol/L),</li> <li>▪ Menurunnya pengisian kapiler atau ada bercak – bercak mottling pada kulit</li> </ul>

Berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis Dan Syok Sepsis, *The European Society of Intensive Care Medicine* dan *The Society of Critical Care Medicine* membentuk sebuah satuan tugas pada bulan januari 2014 mencoba untuk mengevaluasi kriteria klinis yang manakah yang paling baik digunakan untuk dapat mengidentifikasi pasien dengan infeksi yang memiliki kemungkinan besar akan berkembang menjadi sepsis (Singer M *et al.*, 2016).



Gambar 5. Kriteria Klinis Sepsis, Konsensus Internasional Ketiga tahun 2016 (Dikutip dari : Berkwits M, 2016)

Skor SOFA/ *Sequential Organ Failure Assessment* (Tabel 3) merupakan sistem penilaian yang lebih dikenal, maka satuan tugas merekomendasikan penggunaannya, dimana pasien dengan skor SOFA dua atau lebih memiliki tingkat mortalitas kurang lebih sekitar 10% pada populasi pasien di rumah sakit dengan dugaan infeksi. Maka skor SOFA dengan nilai 2 atau lebih dapat diidentifikasi menjadi sebuah peningkatan resiko terjadinya kematian sekitar 2 – 25 kali lipat jika dibandingkan dengan pasien – pasien yang memiliki nilai skor SOFA kurang dari 2 (Gambar 9). Skor SOFA digunakan sebagai bentuk untuk menggambarkan secara klinis keadaan pasien dengan sepsis. Komponen dari skor SOFA (seperti kadar kreatinin atau kadar bilirubin) memerlukan pemeriksaan laboratorium terlebih dahulu dan oleh karena itu mungkin tidak dapat dengan cepat menangkap kejadian disfungsi yang terjadi pada sistem organ seseorang (Singer M *et al.*, 2016).

Tabel 2. Skor SOFA/ *Sequential Organ Failure Assessment* (Dikutip dari : Singer M *et al.*, 2016).

Sistem	Skor				
	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 nafas	<100 (13,3) dengan bantuan nafas
<b>Koagulasi</b>					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Hepar</b>					
Bilirubin, mg/dL (μmol/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>Kardiovaskuler</b>					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 atau dobutamine (semua dosis)	Dopamine 5.1-15 atau Epinefrin ≤0.1 atau norepinefrin ≤0.1	Dopamine >15 atau epinefrin >0.1 atau norepinefrin >0,1
<b>Sistem Saraf Pusat</b>					
Skor GSC	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Ginjal</b>					
Kreatinin, mg/dl (μmol/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, mL/d				<500	<200

## 7. Terapi

Terapi yang dapat diberikan adalah terapi umum (monitoring gejala klinis, istirahat, cegah infeksi nosokomial, cegah dekubitus, manajemen syok), diet, medikamentosa (antibiotik, dopamin, dan dobutamin, kortikosteroid). Morgan dkk melaporkan keterlambatan pemberian antibiotik dapat meningkatkan mortalitas hingga 7,6% per jam (Carrigan & Scott, 2004; Russell J, 2006; Morgan BL, 2001).

Terapi sepsis sesuai dengan *Early Goal Directed Therapy* (EGDT) oleh *Surviving Sepsis Campaign* 2012 dimana harus dilakukan identifikasi hipoperfusi secepat mungkin dan perawatan ICU sedini mungkin. Dalam 3 jam pertama harus dilakukan pengukuran kadar laktat, melakukan kultur, pemberian antibiotik spektrum luas, dan pemberian kristaloid jika terjadi

hipotensi atau laktat  $\geq 4$  mmol/L. Selanjutnya dalam 6 jam yang harus dilakukan yaitu pemberian vasopressor untuk mempertahankan MAP, pengukuran ScvO<sub>2</sub>, dan pengukuran kadar laktat ulang. Dengan target yang ingin diperoleh dari EGDT ini adalah CVP 8-12 mmHg, MAP  $> 65$  mmHg, produksi urin  $> 0.5$  cc/kg/jam, dan ScvO<sub>2</sub>  $> 70\%$  (Singer M *et al.*, 2016).

## **8. Komplikasi dan Prognosis**

Komplikasi dapat berupa ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), kegagalan organ multipel, dan kematian (Russell J, 2006; Kibe S *et al.*, 2011).

Prognosis : mortalitas pada sepsis 16%, sepsis berat 20%, syok sepsis 40-75%, dan faktor-faktor yang dapat memperberat prognosis yaitu usia tua, infeksi yang disebabkan oleh organisme yang telah resisten serta gangguan imunologi (Russell J, 2006; Pieteris L *et al.*, 2012).

## **B. BIOMARKER SEPSIS**

Biomarker merupakan karakteristik secara objektif untuk mengukur dan mengevaluasi dan menjadi indikator proses biologi normal, proses patologis atau respon farmakologis terhadap intervensi terapi. Pada kenyataannya biomarker pada manajemen pasien sepsis belum dapat didefinisikan. Walaupun demikian, biomarker dapat berperan penting pada diagnosa awal dan menentukan keparahan sepsis. Juga dapat untuk

membedakan mikroorganisme penyebab sepsis yaitu membedakan infeksi virus, jamur dan bakteri serta infeksi sistemik atau lokal. Biomarker juga digunakan sebagai petunjuk terapi antibiotik dan evaluasi respon terapi. Hal lain dari kegunaan biomarker adalah memprediksi komplikasi sepsis dan perkembangan disfungsi organ (Hoeboer SH, 2015; Vincent JL, 2008).

Ada beberapa biomarker yang sangat berguna pada praktek klinis untuk mendiagnosa sepsis dan beberapa diantaranya superior sebagai tanda klinis untuk mendiagnosa. Biomarker sepsis terdiri atas 9 kategori : 1). biomarker sitokin, 2). biomarker koagulasi, 3). biomarker protein fase akut, 4). biomarker reseptor, 5). sel terkait penanda biomarker, 6). biomarker kerusakan vaskuler dan endotel, 7). biomarker yang berkorelasi dengan vasodilatasi, 8). biomarker disfungsi organ, dan 9). biomarker genetic (Hoeboer SH, 2015; Vincent JL, 2008).

### **1. Prokalsitonin (PCT)**

Prokalsitonin (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 (Ahmadinejad *et al.*, 2009; Soreng *et al.*, 2011; Jose *et al.*, 2008).

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 (Zhao D *et al.*, 2014; Jin M *et al.*, 2010; Carrol ED *et al.*, 2002).

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 PCT seperti trauma dan syok kardiogenik (Nargis W *et al.*, 2014; Azevedo JR *et al.*, 2012; Rajkumari N *et al.*, 2013).

#### **a. Biokimia dan sintesis**

Prokalsitonin adalah suatu prekursor hormon kalsitonin. Diproduksi oleh gen *CALC-1* yang berlokasi pada kromosom 11, mRNA ditranslasikan menjadi preprokalsitonin yang akan dimodifikasi menjadi deretan asam amino (Zhao D *et al.*, 2014; Shehabi Y *et al.*, 2014). Prokalsitonin terdiri dari 116 protein asam amino dengan besar 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) (Karlsson S *et al.*, 2010).

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 48 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 (Zhao D *et al.*, 2014; Karlsson S *et al.*, 2010).



*Signal sequence* aminoprotektin kalsitonin kalsitonin kalsitonin

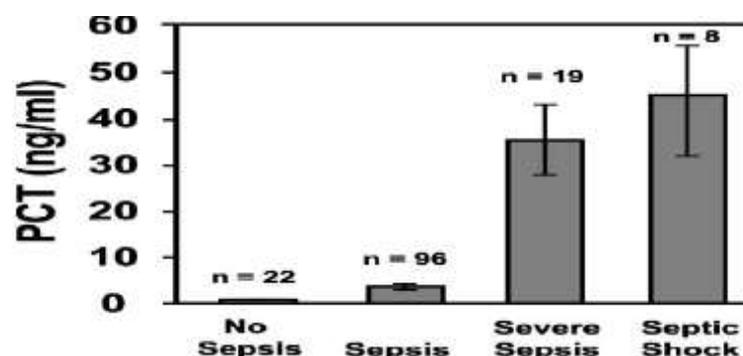
Gambar 6. Prokalsitonin (Dikutip dari: Correl ED *et al.*, 2002)

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 (Rajab R, 2012; Azevedo JR *et al.*, 2012).

### b. *Cut-off* prokalsitonin

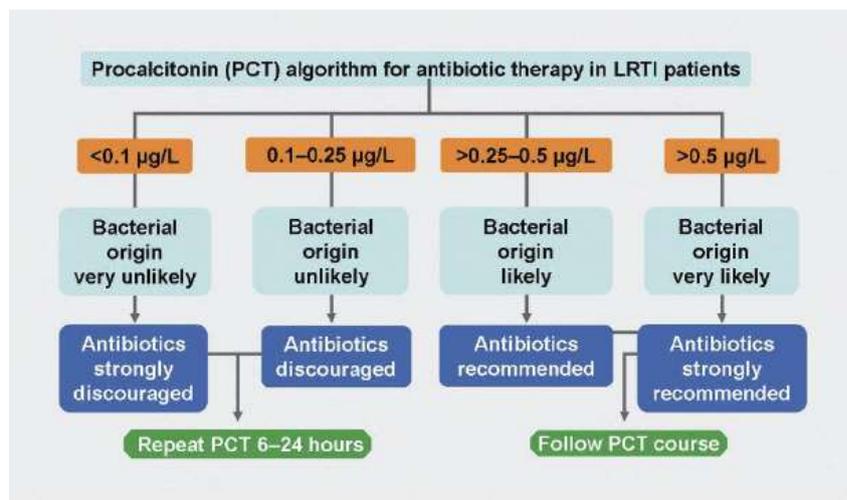
*Cut-off* prokalsitonin adalah suatu indikator dalam menentukan apakah seseorang dalam resiko rendah maupun tinggi mengalami sepsis. *Cut-off* prokalsitonin juga dapat digunakan sebagai indikator dalam pemberian antibiotik. Pada keadaan normal kadar PCT dalam darah <1 ng/ml, berdasarkan penelitian yang lain, kadar normal prokalsitonin pada individu sehat yang tidak terinfeksi adalah  $0.033 \pm 0.003$  ng/ml. Jika terjadi inflamasi oleh bakteri kadar PCT selalu >2 ng/ml sedangkan pada infeksi virus kadar PCT <0,5 ng/ml (Vincent JL, 2008; Jin M *et al.*, 2010).

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 (Zhao D *et al.*, 2014).



Gambar 7. Kriteria ACCP/SCCM (Dikutip dari: Zhao D *et al.*, 2014)

Pada studi ProHOSP kadar PCT yang dapat digunakan sebagai indikator dalam menentukan pemberian antibiotik dalam kasus infeksi (Soreng *et al.*, 2011).



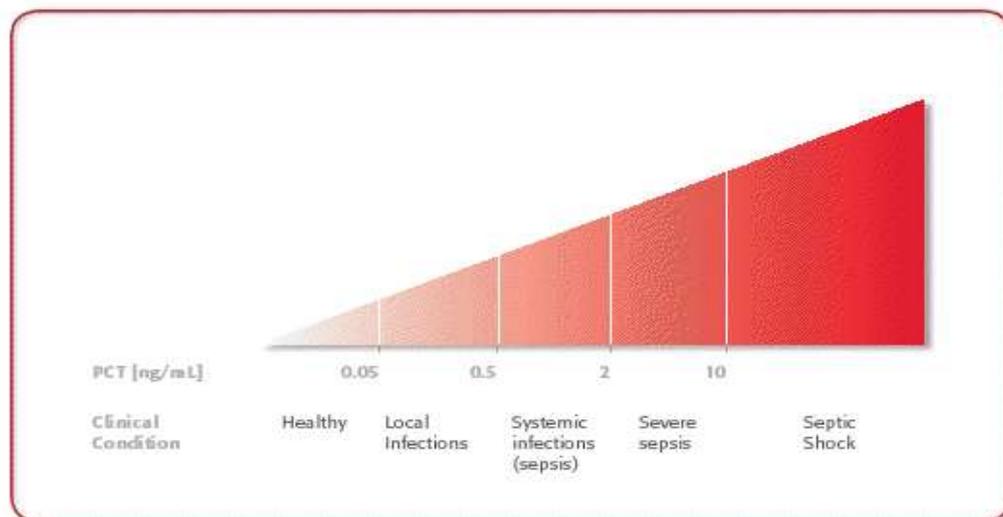
Gambar 8. Studi ProHOSP (Dikutip dari: Soreng *et al.*, 2011)

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 antibiotic (Nargis W *et al.*, 2014; Azevedo JR *et al.*, 2012).

Pemberian terapi antibiotik yang sesuai akan menurunkan kadar prokalsitonin pada sepsis. PCT akan meningkat pada trauma seiring dengan derajat keparahan luka. Kadar PCT akan naik sebanyak 5 ng/ml

selama 2 minggu pasca operasi sebagai tanda adanya inflamasi yang akan mencapai puncaknya dalam 24 sampai 48 jam pertama. Pada pasien dengan *febrile neutropeni*, nilai PCT pada bakteremia gram negatif lebih tinggi dibandingkan dengan bakteremia gram positif (Levy MM *et al.*, 2003). Pada penelitian pada bayi prematur, umur dan jenis kelamin tidak memiliki kaitan yang signifikan pada kenaikan kadar prokalsitonin pada sepsis. Dalam penelitian lain, tingkat invasi mikroorganisme pada sepsis memberikan korelasi yang seirama dengan kenaikan kadar prokalsitonin darah (Jose R *et al.*, 2008; Shehabi Y *et al.*, 2014).

### A Novel Biomarker of Sepsis Risk and Severity



PCT increase reflects the continuous development from a healthy condition to the most severe disease states. PCT levels in sepsis are generally greater than 0.5 – 2 ng/mL and rise in response to increasing sepsis severity.

Gambar 9. *Cut off point* prokalsitonin untuk diagnosis sepsis (Dikutip dari : Ahmadinejad Z *et al.*, 2009)

*Cut off-point* untuk diagnosis sepsis tidak selalu sama karena disesuaikan dengan kebutuhan klinik dan situasi karena semakin tinggi *cut*

*off point* yang dipakai sensitivitas menurun (negatif palsu meningkat) tetapi spesifitas meningkat (positif palsu berkurang) (Ahmadinejad *et al.*, 2009).

Tabel 3 : Nilai diagnostik prokalsitonin dengan beberapa *cut off point* dengan SIRS karena infeksi . (Dikutip dari: Ahmadinejad *et al.*, 2009).

Nilai prokalsitonin (ng/ml)	Sensitivitas	Spesifitas	Nilai prediksi positif	Nilai prediksi negatif
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. C- Reactive Protein

CRP banyak digunakan untuk praktek klinik. Serum CRP dapat digunakan sebagai biomarker karena konsentrasinya meningkat pada respon inflamasi dan sepsis tapi penggunaannya sebagai biomarker diagnostik tidak mendukung. Penggunaannya lebih cocok untuk membedakan sepsis dan syok non sepsis, sementara CRP juga sedikit lebih akurat dibanding PCT untuk membedakan SIRS dan sepsis. CRP juga merupakan biomarker prediktif yang tidak terlalu tepat untuk keluaran sepsis (Vincent JL, 2008).

CRP adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam darah normal yang kadarnya akan meningkat bila terjadi proses peradangan (inflamasi) atau bila ada kerusakan jaringan (nekrosis) yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun yang bukan disebabkan oleh infeksi. Tillet menemukan CRP pertama kali pada tahun 1930 sebagai fraksi polisakarida somatik nonspesifik yang diekstraksi dari serum pasien yang menderita

pneumonia. Awalnya CRP disebut fraksi C karena protein ini mampu mengikat dan mempresipitasi atom C (karbon) gugus polisakarida dari kuman *Streptococcus pneumonia* (Shehabi Y *et al.*, 2014; Karlsson S *et al.*, 2010).

CRP merupakan bagian dari protein pentrasxin nonspesifik, salah satu protein fase akut, mengandung lima subunit polipeptida nonglikosilasi identik yang terdiri dari 206 residu asam amino dan saling berikatan satu dengan yang lain secara non kovalen membentuk satu molekul berbentuk cakram pentamer dengan berat molekul 110-150 kDa. Protein ini disintesa oleh hati sebagai respon terhadap peradangan atau kerusakan jaringan (Rajkumari N *et al.*, 2013). Namun CRP juga diproduksi oleh sel lain seperti makrofag alveolar. Sintesa CRP ekstrahepatik di neuron, plak aterosklerosis, monosit dan limakrofagosit juga telah dilaporkan (Shehabi Y *et al.*, 2014).

Pada praktek sehari-hari terkadang para klinisi dihadapkan pada dua dilema yaitu pasien dengan infeksi atau tidak dan pemikiran tentang adekuatnya terapi antibiotik yang telah diberikan. Perbedaan infeksi dan sepsis terkadang sulit. Sindrom seperti sepsis tanpa infeksi juga sering ditemukan pada kondisi lain seperti trauma dan pankreatitis. Perhatian klinisi harus langsung terhadap diagnosis infeksi segera. Namun konfirmasi bakteriologi terkadang susah ditemukan dan kultur negatif tidak berarti tidak ada infeksi (Szederjesi J *et al.*, 2015; Nargis W *et al.*, 2014).

CRP telah digunakan sebagai penanda inflamasi akut, diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap kerusakan jaringan dan infeksi. Kadar CRP pada plasma telah dilaporkan berhubungan paralel dengan beratnya infeksi dan menurunnya kadar protein ini menunjukkan proses penyembuhan terhadap infeksi (Lopez FR *et al.*, 2011).

Respon inflamasi sistemik terhadap infeksi melibatkan pelepasan beberapa mediator, diperkirakan beberapa mediator ini dapat digunakan sebagai penanda beratnya sepsis. Diantara protein fase akut yang berperan pada respon inflamasi, CRP merupakan salah satu komponen system imun alami yang berikatan dengan fosfokolin dan mengenali beberapa patogen sebaik unsur fosfolipid pada sel yang rusak. CRP juga berikatan dengan polisakarida dan peptidopolisakarida pada bakteri, jamur dan parasit. Elevasi serum CRP terlihat paling banyak pada infeksi invasif. Baik gram negatif maupun positif maupun infeksi jamur menyebabkan peningkatan kadar CRP. Namun secara kontras nampak pada infeksi virus, konsentrasi CRP lebih rendah (Szederjesi J *et al.*, 2015; Lopez FR *et al.*, 2011).

Pada orang sehat, CRP terdapat pada plasma dalam jumlah yang sangat kecil ( $\pm 0,8$  mg/l) dengan kisaran kadar normal 0,3-1,7 mg/l. Tetapi kadarnya dapat meningkat cepat hingga 300-500 mg/l dalam waktu 48 jam saat terjadi infeksi. Sekresi CRP dimulai setelah stimulasi dan mencapai puncak sekitar 36-48 jam. Waktu paruh biologi CRP adalah 19 jam, berkurang hingga 50% per hari setelah stimulus fase akut dihilangkan. Konsentrasi CRP dapat kembali normal pada penyakit-penyakit inflamasi

kronis seperti *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), dermatomyositis, kolitis ulseratif dan leukemia (Lopez FR *et al.*, 2011).

CRP nampak dalam jumlah besar pada lesi aterosklerosis melalui ikatannya dengan lemak dan lipoprotein. Hal ini berkapasitas untuk mengaktifkan jalur klasik komplemen yang turut berkontribusi pada aterogenesis. Akhir-akhir ini disebutkan bahwa CRP juga berefek pada jalur nitro oksida (NO) yang sangat berhubungan dengan disfungsi endotel dan aterosklerosis. Namun pada konsentrasi 0,05-5 mg/l dengan waktu paruh 24 jam secara aktual penting untuk regulasi tonus resistensi atau diameter pembuluh darah. Clapp dkk pada tahun 2004 menyimpulkan bahwa CRP manusia secara spesifik mempunyai efek langsung terhadap fungsi vaskuler (*in vitro*) melalui peningkatan produksi NO namun diperlukan klarifikasi melalui penelitian lanjut, misalnya dengan percobaan klinis melihat reaktivitas vaskuler terhadap CRP pada manusia (*in vivo*) dengan menggunakan inhibitor CRP spesifik (Clapp BR *et al.*, 2005).

Beberapa penelitian menunjukkan tingginya sensitifitas CRP dalam mendiagnosa sepsis (70-80%) dan membedakan antara sepsis, sepsis berat dan syok sepsis. CRP ditemukan sama bagusnya dengan prokalsitonin dalam mendiagnosa sepsis (Szederjesi J *et al.*, 2015).

### **3. Limfosit**

Limfosit adalah leukosit agranulosit yang memiliki ukuran dan bentuk yang bervariasi. Berdasarkan morfologinya, limfosit dibedakan menjadi limfosit besar dan limfosit kecil. Limfosit kecil berbentuk agak bulat dan

sedikit lebih besar daripada eritrosit normal, diameter 8-11 $\mu$ m, rasio inti sitoplasma sebesar 9:1, inti bulat heterokromatik dan dikelilingi oleh lingkaran tipis sitoplasma. Ukuran sel limfosit besar mencapai hingga dua kali diameter eritrosit, diameter 12-15  $\mu$ m dengan rasio inti sitoplasma 1:1, inti melekok heterokromatik dan dikelilingi oleh sitoplasma. Limfosit dibentuk dalam sumsum tulang dan sebagian lagi dibentuk didalam limfonodus, timus, dan limpa (Paramythiotis D *et al.*, 2012).

Limfosit yang ada dalam sirkulasi merupakan campuran dari sel-sel yang berasal dari berbagai sumber. Sel B dan sel T yang berasal dari sumsum tulang, dari kelenjar limfoid melalui saluran limfe masuk ke darah dan dari sinus vaskular limpa. Sekitar 70% sel dalam sirkulasi diresirkulasikan kembali ke folikel limfoid, kelenjar limfoid dan limpa untuk mengawali siklus baru. Sel-sel dalam sirkulasi tersebut biasanya merupakan sel T matang yang hidup lama (Strasser A *et al.*, 2003).

Limfosit yang sudah ada dalam jaringan limfoid sekunder tidak tinggal disana, tetapi bergerak dari organ limfoid yang satu ke organ limfoid yang lain, saluran limfe, dan darah. Dari sirkulasi limfosit kembali memasuki jaringan limfoid sekunder atau rongga-rongga jaringan dan kelenjar getah bening. Resirkulasi tersebut terjadi terus menerus (Strasser A *et al.*, 2003).

Keuntungan dari resirkulasi limfosit adalah bahwa sewaktu terjadi infeksi non spesifik, banyak limfosit akan terpajan dengan antigen asal kuman. Selain itu, jika organ limfoid misalnya limpa yang defisit limfosit karena infeksi, radiasi, atau trauma, limfosit dari jaringan limfoid lainnya

melalui sirkulasi akan dapat diarahkan ke dalam organ limfoid dengan mudah (Strasser A *et al.*, 2003).

Sel B dan sel T berasal dari prekursor yang sama, diproduksi dalam sumsum tulang, termasuk pembentukan *T cell receptor (TCR)*. Sel B menjadi matang dalam sumsum tulang, sedang progenitor sel T bermigrasi dan matang di timus. Masing-masing sel berproliferasi atas pengaruh sitokin terutama IL-12 yang meningkatkan jumlah sel imatur. Pematangan limfosit terjadi melalui proses yang disebut seleksi. Seleksi pematangan primer terjadi dalam organ limfoid primer (Strasser A *et al.*, 2003).

Jumlah limfosit kira-kira 25% dari leukosit yang bersirkulasi. Sebanyak 65-80% dari semua limfosit dalam sirkulasi merupakan sel T. Secara morfologi sangat sulit untuk membedakan berbagai sel limfoid dan diferensiasi subkelas sel B dan sel T (Strasser A *et al.*, 2003).

Fungsi utama limfosit adalah memproduksi antibodi sebagai respon kekebalan spesifik atau sebagai sel efektor khusus dalam menanggapi antigen yang melekat pada makrofag. Limfosit terdiri dari limfosit T dan limfosit B. Limfosit B jumlahnya lebih sedikit dibandingkan limfosit T, hanya sekitar 10-12% dan berperan dalam reaksi kekebalan humoral yang tumbuh menjadi sel plasma untuk membentuk antibodi. Limfosit T umumnya berperan pada inflamasi, aktivasi makrofag dalam fagositosis, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Sel T juga berperan dalam pengenalan dan penghancuran sel yang terinfeksi virus (Strasser A *et al.*, 2003).

Limfopenia merupakan penanda suatu sepsis. Limfopenia terjadi pada hampir seluruh jenis limfosit, termasuk Limfosit B. Limfopenia telah dikaitkan dengan keadaan *bacteremia*, serta kondisi dari beberapa penelitian ditemukan lebih berat pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram positif daripada infeksi bakteri Gram negative (Holub M *et al.*, 2003; Roth G *et al.*, 2003; Venet F *et al.*, 2010; Wyllie DH *et al.*, 2004; Tschalkowsky K *et al.*, 2002).

Mekanisme terjadi limfopenia pada pasien sepsis antara lain redistribusi limfosit dari sirkulasi menuju ke sumber infeksi, yang diikuti proses selanjutnya yaitu apoptosis. Proses apoptosis limfosit ini ditemukan pada jaringan limpa pasien yang meninggal dengan sepsis. Penelitian yang dilakukan oleh Le Tulzo dkk pada tahun 2002 menemukan bahwa apoptosis limfosit yang bersirkulasi, lebih rendah pada pasien sepsis dibandingkan dengan pasien syok sepsis (Hotchkiss RS *et al.*, 2001; Riche F *et al.*, 2015; Le Tulzo *et al.*, 2002).

Hotchkiss dkk pada tahun 2005 dalam penelitiannya menemukan bahwa proses apoptosis limfosit yang pada pasien sepsis terjadi pada hampir seluruh jenis limfosit antara lain NK sel, limfosit B, limfosit T CD4 dan CD8. Penurunan limfosit yang terjadi pada pasien sepsis dan syok sepsis berkaitan dengan meningkatnya angka mortalitas dan kejadian infeksi nosocomial (Venet F *et al.*, 2010; Hotchkiss RS *et al.*, 2005).

### C. MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrom*)

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 rhabdomyolisis, atau koagulopati karena transfusi multipel. MODS sekunder terjadi sebagai konsekuensi respon inflamasi yang berlebihan dan bila disebabkan infeksi disebut sepsis (Trzeciak S, 2005).

*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 cidera berlebihan atau mengalami insufisiensi (Johnson D & Mayers I, 2001).

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 alcohol (Herwanto V & Amin Z, 2009).

Saat ini berbagai teori berusaha untuk menjelaskan patofisiologi MODS. 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 hit* akibat pembedaha atau trauma yang tidak terlalu berat yang menyebabkan SIRS yang moderat, 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 (Herwanto V & Amin Z, 2009).

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: (Herwanto V & Amin Z, 2009)

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 kolitis iskemik dan asidosis laktat.

#### **D. SKOR 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 (Vincent JL *et al.*, 1996).

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 (Vincent JL *et al.*, 1996; Ferreira FL *et al.*, 2001).

Nilai SOFA rata-rata ataupun nilai SOFA tertinggi merupakan prediktor *outcome* yang sangat bermanfaat. Skor SOFA dihitung tiap 48 jam hingga akhir perawatan. Terlepas dari skor awal, peningkatan skor SOFA dalam 48 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 (Vincent JL *et al.*, 1996; Ferreira FL *et al.*, 2001; Acharya SP *et al.*, 2007).

Tabel 4. *The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*  
(Dikutip dari Vincent JL *et al.*, 1996)

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

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 iatrogenic (Singer M *et al.*, 2016).

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  $\leq$  100mmHg (Singer M *et al.*, 2016).

Cholongitas dkk pada tahun 2006 mengevaluasi sistem skor untuk menilai prognosa pasien kritis dengan sirosis. Didapatkan *organ system failure* (OSF) dan SOFA merupakan prediktor terbaik dibanding *liver predictive scores* (Cholongitas E *et al.*, 2006).

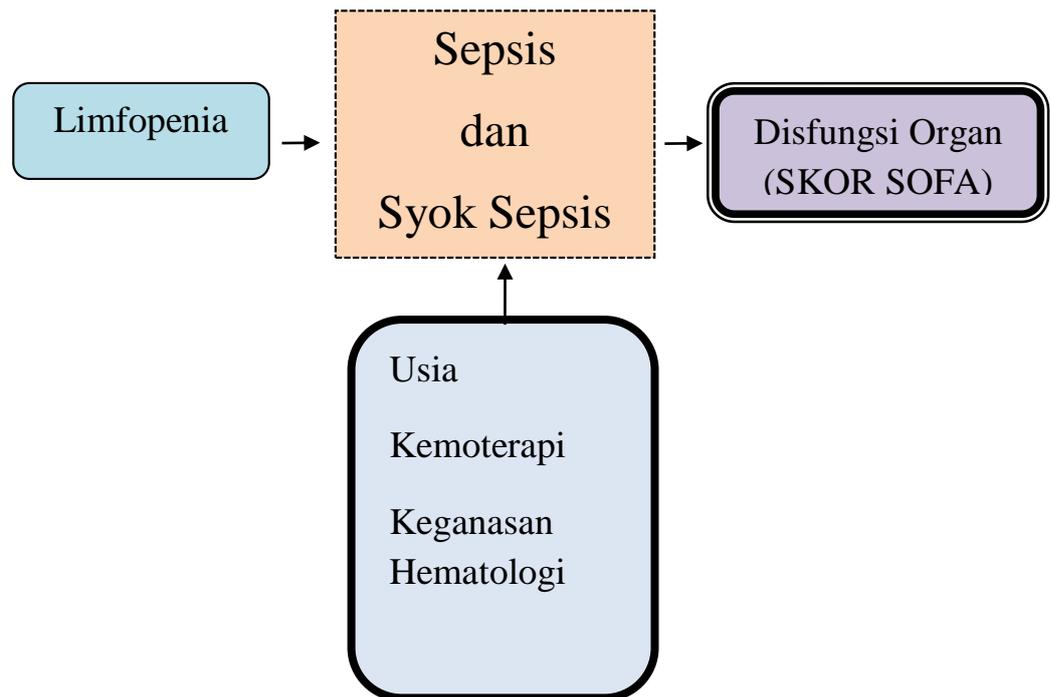
Jones dkk pada tahun 2009 menilai skor SOFA sebagai prediktor keluaran pasien dengan sepsis berat dan sebagai bukti hipoperfusi. Didapatkan kesimpulan skor SOFA memberikan informasi berharga jika diaplikasikan pada pasien dengan sepsis berat dengan tanda-tanda hipoperfusi (Jones AE *et al.*, 2009).

Neto dkk pada tahun 2011 mengevaluasi kinerja skor SOFA pada kasus *severe maternal morbidity* (SMM) pada pasien ICU Obstetri. Didapatkan tingginya skor SOFA berhubungan dengan mortalitas, demikian juga dengan penurunan fungsi organ (Neto AO *et al.*, 2012).

## **E. KERANGKA TEORI**

### BAB III

### KERANGKA KONSEP



Keterangan :



: Variabel Bebas



: Variabel Tergantung



: Variabel Kendali



: Variabel Antara

## **BAB IV**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional dengan pendekatan kohort prospektif yaitu menilai limfopenia sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU).

#### **B. Tempat Dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian mulai dilaksanakan Juni 2017 hingga sampel terpenuhi.

#### **C. Populasi**

Populasi penelitian adalah pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat diruangan ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

#### **D. Sampel Penelitian Dan Cara Pengambilan Sampel**

Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pengambilan sampel adalah *consecutive sampling* yaitu subjek penelitian diperoleh berdasarkan urutan masuknya diruang ICU RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### E. Perkiraan Besaran Sampel

Perkiraan besar sampel minimal dihitung berdasarkan rumus studi kohort. Proporsi efek pada kelompok dengan faktor risiko sebesar 0,1 (*Angus Det al., 2001*). Tingkat ketepatan absolut (d) yang dikehendaki 10%, tingkat kemaknaan sebesar ( $\alpha=1,96$ ),  $Q=1-P$ , maka:

$$n = \frac{Z\alpha^2 P Q}{d^2}$$

Jumlah sampel minimal :

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,91 \times 0,09}{(0,1)^2} = 31,5 \text{ dibulatkan menjadi } 32 \text{ sampel}$$

Keterangan:

$Z\alpha$  = Nilai standar untuk 0,05 = 1,96

P = Proporsi keadaan pasien yang diteliti (91%)

Q = 1 – P

d = Tingkat ketetapan absolut yang dikehendaki = 0,1

Jika ditambah kriteria kemungkinan dropout, yaitu 10%, maka :

$$N = 32 + (32 \times 10\%) = 32 + 3,2 = 35,2 \approx 35 \text{ pasien.}$$

### F. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi

#### 1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien yang memenuhi kriteria sepsis dan syok sepsis
- b. Pasien berusia 18-65 tahun.

- c. Pasien diperiksa kadar limfosit dalam 24 jam pertama
- d. Kriteria untuk skor SOFA terpenuhi atau telah dihitung.
- e. Dirawat inap di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo
- f. Menandatangani *informed consent*.

## **2. Kriteria Eksklusi**

- a. Tidak ada pemeriksaan kadar limfosit dalam kurung waktu 24 jam setelah didiagnosis klinis sepsis dan syok sepsis.
- b. Kriteria skor SOFA tidak terpenuhi atau tidak lengkap sehingga tidak dapat dinilai.
- c. Memiliki riwayat atau sedang menjalani kemoterapi
- d. Memiliki riwayat atau sedang menderita penyakit keganasan hematologi.

## **3. Kriteria Drop- Out**

Bila hasil kultur tidak ditemukan adanya infeksi.

### **G. Ijin Penelitian Dan Rekomendasi Persetujuan Etik**

Dalam melaksanakan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan setelah pemberian informasi (Lampiran 1) dan atas seizin suami/isteri/anak/orang tua dengan bukti penandatanganan *informed consent* (Lampiran 2). Penelitian ini dilaksanakan jika telah memenuhi

persyaratan etik oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

## **H. Metode Kerja**

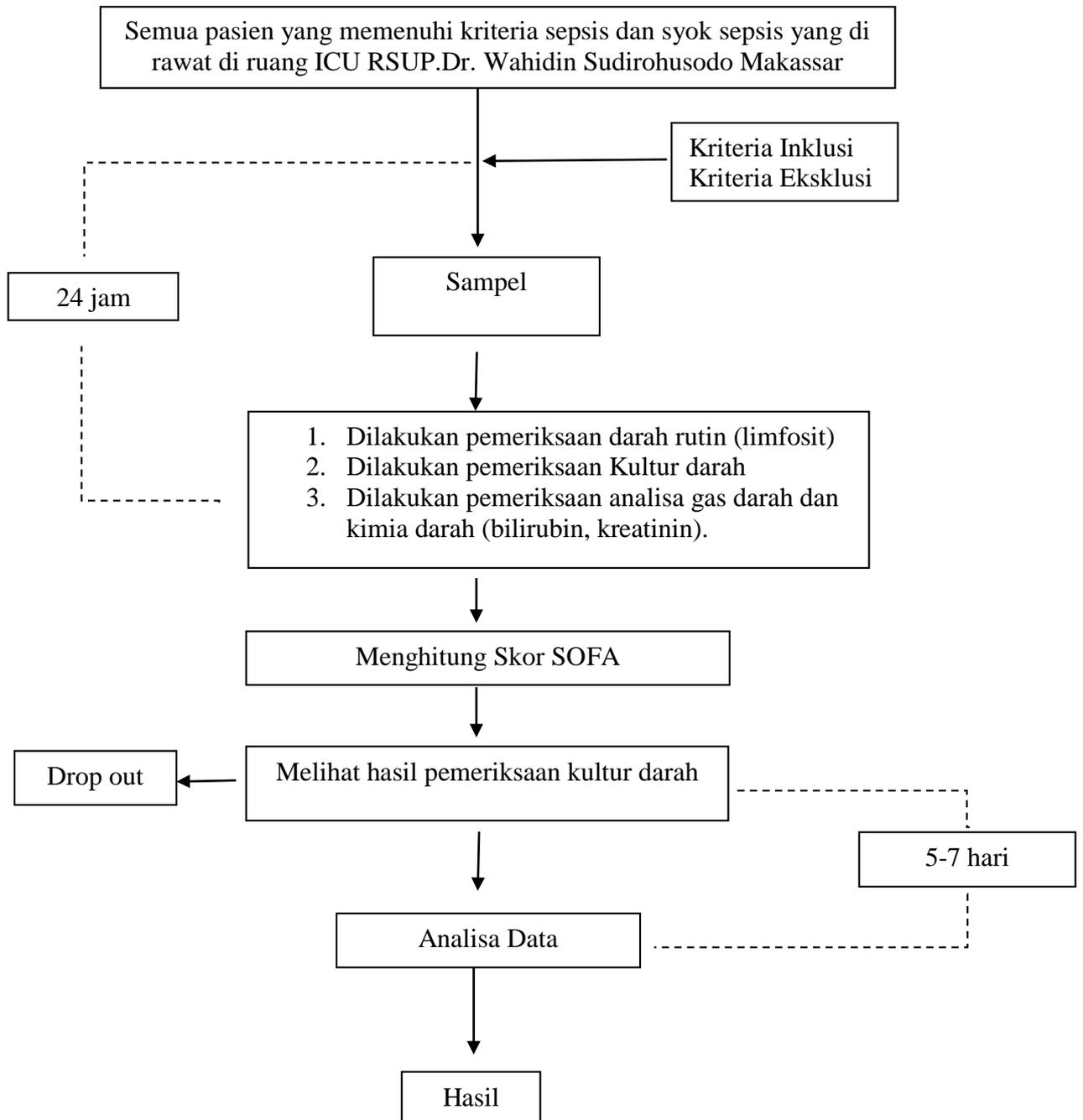
### **1. Alokasi Subjek**

Semua pasien dengan diagnosa klinis sepsis dan syok sepsis di ruang ICU RSUP.Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dimasukkan ke dalam penelitian.

### **2. Cara Penelitian**

Pasien dengan diagnosa klinis sepsis dan syok sepsis di ruang ICU RSUP.Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi), dilakukan pemeriksaan laboratorium darah, dan kultur darah serta dinilai skor SOFA. Data hasil pemeriksaan kadar limfosit, dan hasil kultur darah serta perhitungan skor SOFA < 24jam dari setiap sampel kemudian dikumpul untuk dilakukan pengolahan data ke dalam komputer. Setelah dilakukan pengolahan data, data kemudian dianalisis sesuai rumus.

## I. Alur Penelitian



## **J. Identifikasi Variabel Dan Klasifikasi Variabel**

### **1) Identifikasi Variabel**

- a. Sepsis
- b. Syok Sepsis
- c. Limfopenia
- d. Usia
- e. Skor SOFA
- f. Disfungsi Organ
- g. Kemoterapi
- h. Penyakit Keganasan hematologik

### **2) Klasifikasi Variabel**

- a. Berdasarkan Jenis Data Dan Skala Pengukuran
  - 1) Variabel kategorikal : Pasien sepsis dan syok sepsis, kemoterapi, penyakit keganasan hematologik, disfungsi organ.
  - 2) Variabel numerik : Usia, Limfopenia, skor SOFA.
- b. Berdasarkan Peran Atau Fungsi Kedudukannya
  - 1) Variabel bebas adalah Limfopenia
  - 2) Variabel tergantung adalah disfungsi organ.
  - 3) Variabel kendali adalah usia, kemoterapi, penyakit keganasan, penatalaksanaan.
  - 4) Variabel antara adalah sepsis dan syok sepsis.

### K. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif

1. Sepsis berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis Dan Syok Sepsis tahun 2016 adalah suatu kejadian disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh (*host*) terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut minimal 2 poin dari skor SOFA secara keseluruhan untuk menunjukkan adanya infeksi.
2. Syok sepsis berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis Dan Syok Sepsis tahun 2016 adalah sepsis dengan hipotensi meskipun telah diberikan resusitasi cairan secara adekuat, bersama dengan disfungsi organ. Hipotensi: tekanan arteri rerata < 65 mmHg serta kadar serum laktat lebih dari 2 mmol/L.
3. Usia adalah angka aktual berdasarkan tanggal kelahiran yang dinyatakan dengan tahun.
4. Limfopenia adalah penurunan kadar dari limfosit dari serum pasien yang diukur dengan *blood analyzer* (sysmex).

Kriteria Objektif :

- a. Normal :  $2,0 - 8,0 \cdot 10^3/uL$
  - b. Limfopenia :  $< 2,0 \cdot 10^3/uL$
5. Disfungsi organ merupakan tingkat ketidakmampuan organ untuk melaksanakan fungsi fisiologisnya, diukur dengan menggunakan Skor SOFA. Organ yang dinilai adalah respirasi, koagulasi, hati, kardiovaskuler, sistem saraf pusat dan ginjal.

6. Skor SOFA adalah sistem pengkajian disfungsi/gagal organ akibat sepsis. Skor SOFA terdiri atas penilaian 6 sistem organ.

Kriteria objektif :

- a. Normal : peningkatan skor SOFA  $<2$
  - b. Disfungsi organ : peningkatan skor SOFA  $\geq 2$
7. Penyakit keganasan hematologik adalah penyakit yang berhubungan dengan produksi darah.

#### 8. Sensitivitas

Sensitivitas merupakan proporsi subyek yang sakit dengan hasil uji diagnostik positif (positif benar) dibanding seluruh subyek yang sakit (positif benar + negatif semu).

#### 9. Spesifisitas

Spesifisitas adalah proporsi subyek sehat yang memberikan hasil uji diagnosis negatif (negatif benar) dibandingkan dengan seluruh subyek yang tidak sakit (negatif benar + positif semu).

#### 10. Akurasi

Akurasi adalah suatu uji yang menunjukkan ketepatan dari suatu pemeriksaan dan pada penelitian ini ditunjukkan melalui *Area Under the Curve* (AUC) pada kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), yaitu: 0,9 – 1,0 dianggap sempurna; 0,8 – 0,9 dianggap sangat baik; 0,7 - 0,8 dianggap baik; 0,6 - 0,7 dianggap cukup; 0,5 – 0,6 dianggap buruk; < 0,5 tes tidak bermakna.

## L. Pengelolaan Dan Analisa Data

Semua data yang diperoleh dicatat dalam formulir data penelitian, kemudian dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data. Selanjutnya dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu:

### 1. Analisis Univariat

Digunakan untuk deskripsi karakteristik data dasar penelitian berupa distribusi frekuensi, nilai rata-rata, standar deviasi, dan rentangan.

### 2. Analisis Bivariat

#### a. Uji *student t* tidak berpasangan

Digunakan untuk membandingkan variabel berskala numerik antara dua kelompok yang datanya terdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama.

#### b. Uji *Mann Whitney*

Digunakan untuk membandingkan variabel berskala numerik antara dua kelompok yang datanya tidak berdistribusi normal.

#### c. Uji $X^2$ (*Chi square*) atau *Fisher Exact test*

Untuk membandingkan 2 variabel yang berskala kategorikal antara dua kelompok atau lebih yang tidak berpasangan, jika variabel tidak memenuhi syarat uji chi square, maka akan digunakan uji alternatif Eksak Fisher.

d. Uji Diagnostik

Untuk mendapatkan nilai cut off, serta sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negative, dan akurasi.

e. Uji Korelasi *Pearson* dan *Rank Spearman*.

Untuk melihat hubungan antar 2 variabel, jika kedua data berskala numerik dan berdistribusi normal maka digunakan uji korelasi pearson, namun jika ada paling tidak satu variabel tidak berdistribusi normal, atau paling tidak terdapat satu variabel yang berkategori nominal atau ordinal, maka uji yang tepat adalah uji korelasi rank spearman.

Hasil uji hipotesis ditetapkan sebagai berikut :

1. Tidak bermakna, bila  $p > 0,05$
2. Bermakna, bila  $p \leq 0,05$
3. Sangat bermakna, bila  $p < 0,01$

### **M. Personalia Penelitian**

Pelaksana : dr. Adriansyah

Pembimbing : Dr. dr. Syafri K.Arif, Sp.An-KIC-KAKV

Pembantu pelaksana : Perawat ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo  
Makassar dan PPDS Departemen ilmu  
anestesiologi dan terapi intensif Universitas  
Hasanuddin.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional dengan pendekatan kohort prospektif dengan sampel penelitian pasien yang secara klinis menderita sepsis dan syok sepsis yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Juni 2017 hingga sampel terpenuhi, didapatkan 41 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi.

#### A. Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel penelitian kedua kelompok meliputi umur dan sebaran jenis kelamin pada pasien sepsis dan syok sepsis dapat dilihat pada Tabel 5 dan Tabel 6 berikut.

**Tabel 5.** Karakteristik sampel umur dalam tahun berdasarkan diagnosis

Varibel	Sepsis (n=37)				Syok Sepsis (n=4)				Nilai P
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Umur (tahun)	40,78	17,637	16	76	52,75	10,996	40	65	0,194

Uji T tidak berpasangan,  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna

Berdasarkan Tabel 5, terlihat bahwa rata-rata umur subjek penelitian yaitu 41 ( $\pm 18$ ) tahun pada pasien sepsis dengan rentang usia 16 sampai 76 tahun dan rata-rata umur subjek penelitian yaitu 53 ( $\pm 11$ ) tahun pada pasien

syok sepsis dengan rentang usia dari 40 sampai dengan 65 tahun. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) secara statistik pada karakteristik data umur. Karakteristik data umur ini dianalisa dengan menggunakan uji T tidak berpasangan di mana ( $p < 0,05$ ) dinyatakan bermakna.

**Tabel 6.** Karakteristik sampel jenis kelamin berdasarkan diagnosis sepsis dan syok sepsis

Karakteristik	Sepsis (n=37)		Syok Sepsis (n=4)		Nilai P
	Frekuensi (n)	Persen (%)	Frekuensi (n)	Persen (%)	
<b>Jenis Kelamin</b>					
Laki-laki	19	46,3	4	9,8	0,118
Perempuan	18	43,9	0	0,0	

Uji *Eksak Fisher*,  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 6, terlihat bahwa tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) pada sebaran jenis kelamin pada pasien sepsis dan syok sepsis sehingga data dapat dinyatakan homogen secara statistik. Frekuensi jenis kelamin dianalisa dengan menggunakan uji *Eksak Fisher* di mana ( $p < 0,05$ ) dinyatakan bermakna.

## B. Perbandingan Nilai Limfosit Pada Pasien Sepsis dan Syok

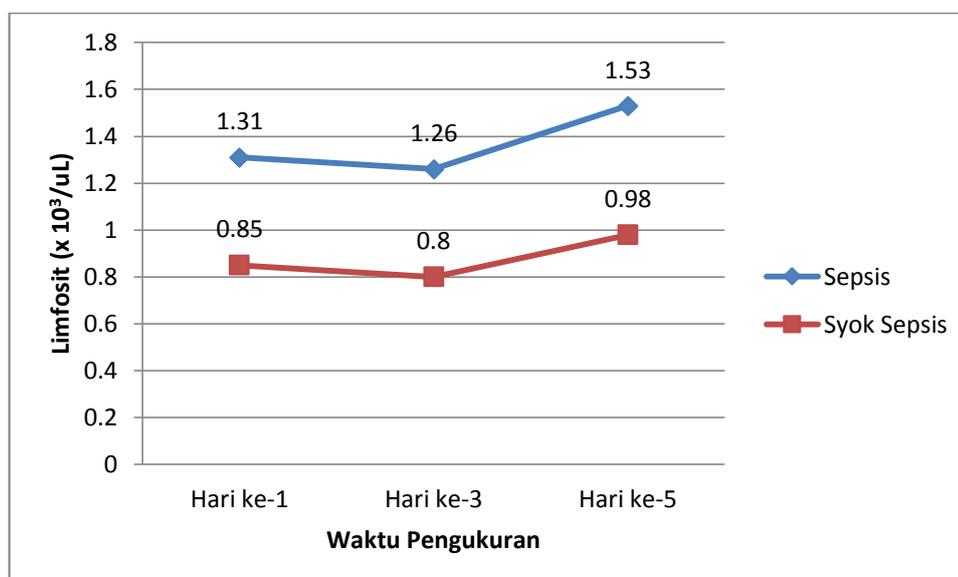
### Sepsis

**Tabel 7.** Kadar limfosit berdasarkan diagnosis dan waktu pengukuran

Varibel	Sepsis (n=37)				Syok Sepsis (n=4)				Nilai P
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Limfosit (x10 <sup>3</sup> /uL)									
Hari ke-1	1,31	0,779	0,24	3,80	0,85	0,569	0,24	1,56	0,258
Hari ke-3	1,26	0,663	0,32	2,80	0,80	0,380	0,27	1,09	0,184
Hari ke-5	1,53	1,056	0,15	5,30	0,98	0,658	0,36	1,72	0,323

Uji T tidak berpasangan,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.

Pada Tabel 7 terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $P > 0,05$ ) antara nilai kadar limfosit, baik hari ke-1, ke-3, maupun ke-5, pada pasien sepsis dan syok sepsis. Kadar limfosit ini diuji dengan menggunakan uji T tidak berpasangan, di mana  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.



**Grafik 1.** Kadar limfosit berdasarkan diagnosis dan waktu pengukuran

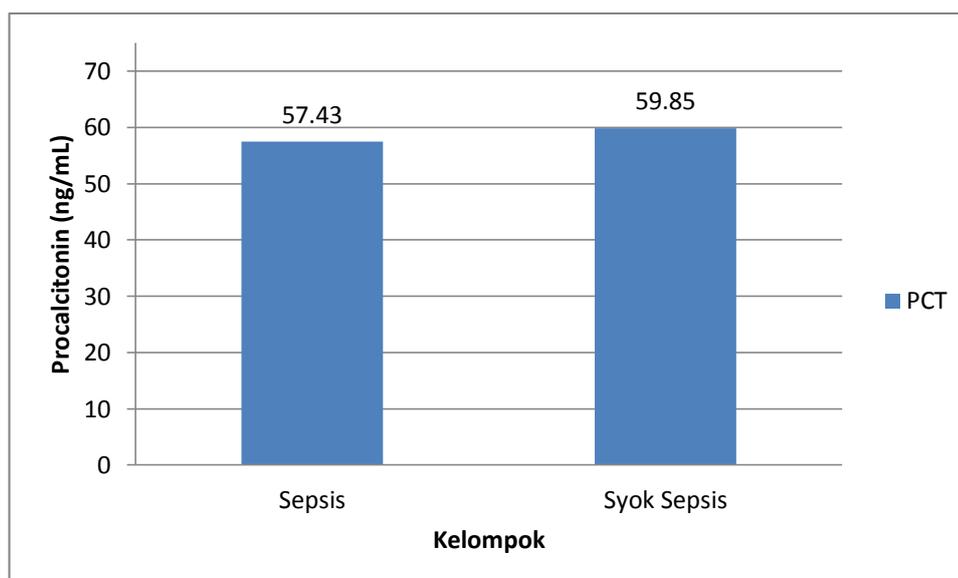
### C. Perbandingan Nilai Kadar Prokalsitonin Pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis

**Tabel 8.** Kadar Prokalsitonin berdasarkan diagnosis

Varibel	Sepsis (n=37)				Syok Sepsis (n=4)				Nilai P
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Prokalsitonin (ng/mL)									
Hari ke-1	57,43	66,650	0,68	200,00	59,85	10,900	49,34	74,57	0,943

Uji T tidak berpasangan,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.

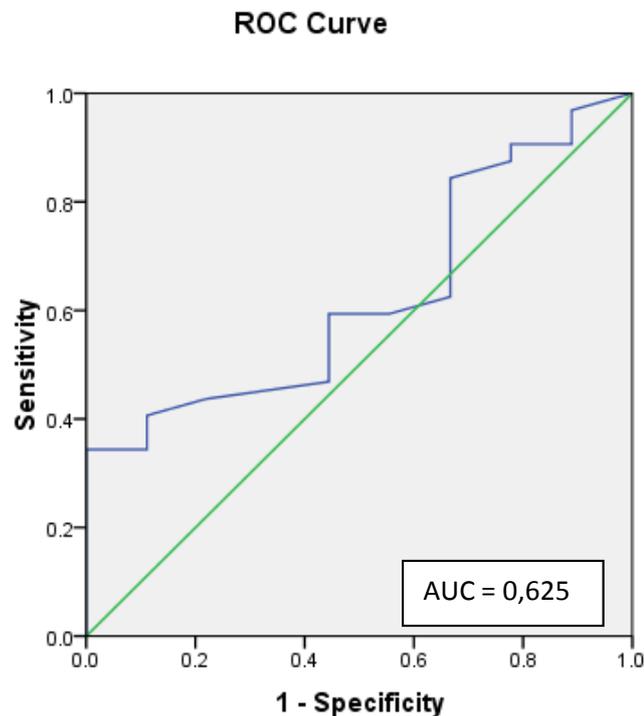
Pada Tabel 8 terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $P > 0,05$ ) antara nilai kadar prokalsitonin pada pasien sepsis dan syok sepsis. Terlihat bahwa rata-rata nilai prokalsitonin yaitu 57,43 ( $\pm 66,6$ ) ng/mL pada pasien sepsis dan 59,85 ( $\pm 10,9$ ) ng/mL pada pasien syok sepsis. Perbandingan kadar Limfosit ini diuji dengan menggunakan uji T tidak berpasangan, di mana  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.



**Grafik 2.** Kadar Procalcitonin berdasarkan diagnosis

### D. Nilai Sensitivitas dan Spesifitas Limfosit Berdasarkan Disfungsi Organ

Hasil pemeriksaan kadar Limfosit berdasarkan kriteria disfungsi organ adalah sebagai berikut :



**Grafik 3.** Kurva ROC limfosit berdasarkan pasien sepsis dan syok sepsis dengan kriteria non-disfungsi organ dan disfungsi organ dari peningkatan nilai SOFA

Dari hasil analisis kurva ROC pada Grafik 3, ditemukan bahwa *area under the curve* (AUC) pemeriksaan kadar limfosit sebesar 0,625 dengan interval 0,437 - 0,813 dan signifikansi 95%. Pemeriksaan diagnostik dengan nilai AUC sebesar 0,625 atau 62,5%, artinya jika terdapat 100 pasien yang diteliti maka sebanyak 63 pasien yang akan memberikan kesimpulan yang benar dalam menentukan ada tidaknya penyakit pada populasi tersebut. Dalam hal ini ada 63 dari 100 pasien sepsis maupun syok sepsis, yang

dapat disimpulkan secara benar masuk dalam kriteria disfungsi organ berdasarkan pemeriksaan peningkatan nilai SOFA.

Dari Nilai AUC tersebut diperoleh *cut off point*, yaitu  $1,19 \times 10^3/\text{uL}$ .

**Tabel 9.** Hasil Perbandingan Limfosit Terhadap Pasien Yang Mengalami Disfungsi Organ

Limfosit	Disfungsi Organ (+)	Non-Disfungsi Organ (-)	TOTAL
Limfosit < 1,19 (+)	10 (24,4%)	9 (22,0%)	19 (46,3%)
Limfosit $\geq$ 1,19 (+)	6 (14,6%)	16 (39,0%)	22 (53,7%)
<b>TOTAL</b>	16 (39,0%)	25 (61,0%)	41 (100%)

Berdasarkan Tabel 9 diperoleh 10 pasien (24,4%) yang merupakan positif benar, 9 pasien (22,0%) positif semu, 6 pasien (14,6%) negatif semu, dan 16 pasien (39,0%) yang negatif benar.

**Tabel 10.** Sensitivitas dan spesifisitas untuk memprediksi disfungsi organ berdasarkan Limfosit

Variabel	<i>Cut off point</i>	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	NDP (%)	NDN (%)	Akurasi (%)
Limfosit	1,19	62,5	64,0	52,6	72,7	63,4

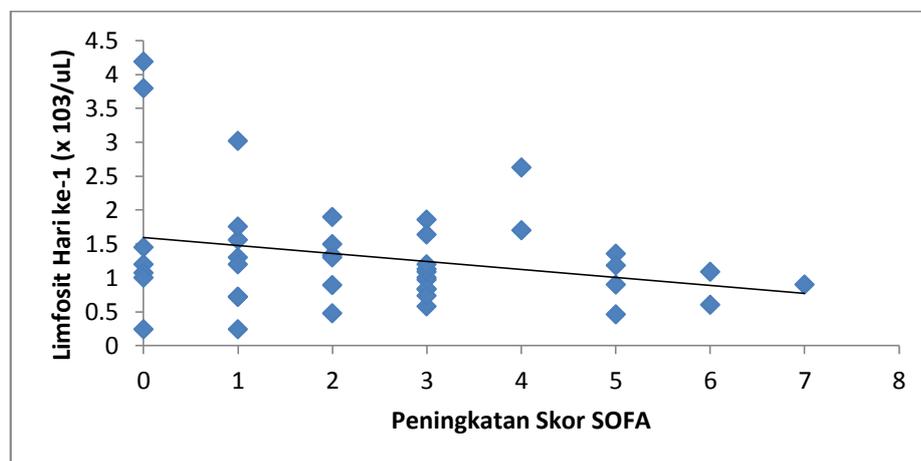
Berdasarkan Tabel 10, berdasarkan *cut off point* limfosit sebesar  $1,19 \times 10^3/\text{uL}$  dengan sensitivitas 62,5%, spesifisitas sebesar 64,0%, nilai duga positif 52,6%, nilai duga negatif 72,7%, dan akurasi sebesar 63,4%. Nilai ini adalah nilai paling optimal untuk membedakan pasien pasien yang mengalami disfungsi organ dengan yang tidak berdasarkan kadar limfosit pada penelitian ini.

**Tabel 11.** Hubungan Limfosit Terhadap Disfungsi Organ Melalui Peningkatan Skor SOFA

Variabel	Peningkatan SOFA	
	r	Nilai P
Kadar Limfosit	-0,264	0,095

Uji Korelasi Pearson,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.

Berdasarkan hasil analisa, dari Tabel 11 dapat dilihat bahwa hubungan kadar Limfosit dengan selisih SOFA untuk pasien sepsis dan syok sepsis, terdapat korelasi negatif (-0,264) namun tidak bermakna secara statistik ( $P \geq 0,05$ ) antara kadar limfosit dengan peningkatan skor SOFA, di mana semakin tinggi kadar limfosit maka semakin rendah peningkatan skor SOFA, atau sebaliknya semakin rendah kadar limfosit maka semakin tinggi peningkatan skor SOFA. Hubungan limfosit dengan peningkatan skor SOFA ini diuji menggunakan uji korelasi pearson, di mana  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.



**Grafik 4.** Hubungan Limfosit Terhadap Disfungsi Organ Melalui Peningkatan Skor SOFA

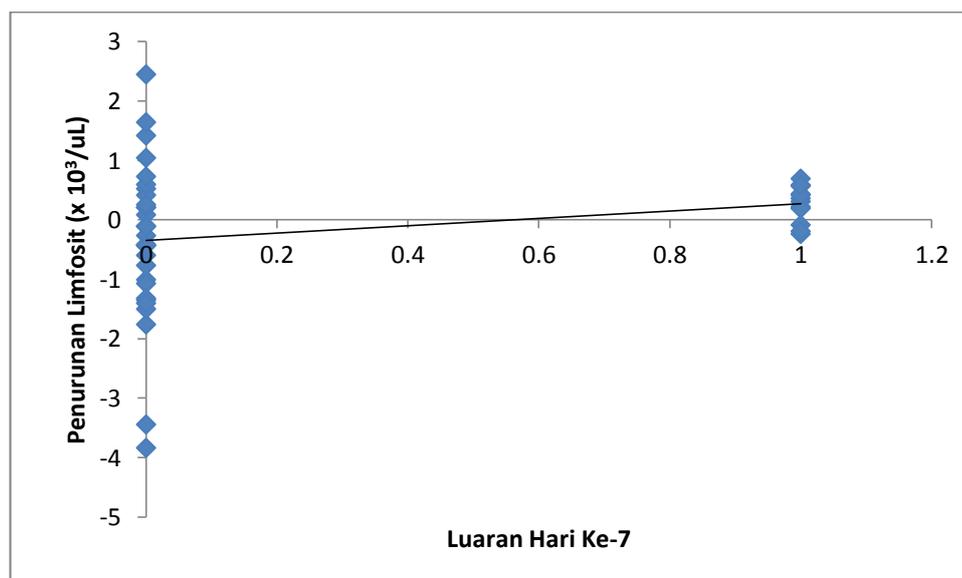
### E. Hubungan Penurunan Limfosit Dengan Luaran Hari ke-7

**Tabel 12.** Hubungan Penurunan Limfosit dengan Luaran Hari ke-7

Variabel	Luaran Hari ke-7	
	r	Nilai P
Penurunan Limfosit	0,301	0,056

Uji Korelasi Spearman,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.

Berdasarkan hasil analisa dari Tabel 12, dapat dilihat bahwa hubungan penurunan Limfosit terhadap luaran hari ke-7 untuk pasien sepsis dan syok sepsis, terdapat korelasi positif (0,301) namun tidak signifikan secara statistik ( $P \geq 0,05$ ). Ini artinya semakin tinggi kadar penurunan Limfosit, maka semakin besar kemungkinan orang tersebut meninggal pada hari ke-7, atau sebaliknya semakin rendah kadar penurunan Limfosit maka semakin rendah juga kemungkinan orang tersebut meninggal pada hari ke-7. Hubungan penurunan Limfosit dengan luaran hari ke-7 ini diuji menggunakan uji korelasi spearman, di mana  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.



**Grafik 5.** Hubungan Penurunan Limfosit dengan Luaran Hari ke-7

## **BAB VI**

### **PEMBAHASAN**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional dengan pendekatan kohort prospektif dengan sampel penelitian pasien yang secara klinis menderita sepsis dan syok sepsis yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Juni 2017 hingga sampel terpenuhi, didapatkan 41 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi.

Pada penelitian kami tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara pasien sepsis menurut stadiumnya untuk variabel jenis kelamin, umur, luaran, diagnosis dan jenis pasien yang dirawat di ICU.

#### **A. HUBUNGAN LIMFOPENIA UNTUK MEMPREDIKSI DISFUNGI ORGAN**

Pada penelitian kami menunjukkan bahwa *cut off point* Limfosit  $1,19 \times 10^3/\mu\text{L}$  dapat memprediksi pasien akan mengalami disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan berdasarkan Limfosit (Area Under Curve / AUC : 0,625). Nilai Limfosit  $1,19 \times 10^3/\mu\text{L}$  memiliki sensitivitas 62,5%, spesifisitas 64,0%, nilai duga positif 52,6%, nilai duga negatif 72,7% dan akurasi 63,4%.

Dengan demikian terlihat bahwa limfosit memiliki sensitivitas, spesifisitas dan akurasi yang cukup dalam memprediksi terjadinya disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.

Deteksi cepat atau spesifik infeksi pada tahap awal masih menjadi tantangan dalam pengobatan. Penelitian ini menunjukkan bahwa penilaian Limfosit pada pasien sakit kritis sangatlah penting. Dan penelitian ini sesuai dengan teori yang disebutkan pada latar belakang sebelumnya.

Limfosit berperan sebagai pertahanan tubuh selama proses infeksi bakteri dan merupakan salah satu komponen dalam respon imun *adaptive*. Penurunan jumlah Limfosit (Limfopenia) serta sub-tipe nya yaitu Limfosit TCD4, CD8 dan Sel NK pada sepsis telah diketahui dari beberapa penelitian sebelumnya. Mekanisme terjadi limfopenia pada pasien sepsis antara lain redistribusi limfosit dari sirkulasi menuju ke sumber infeksi, yang diikuti proses selanjutnya yaitu apoptosis. Proses apoptosis limfosit ini ditemukan pada jaringan limpa pasien yang meninggal dengan sepsis. Penelitian yang dilakukan oleh Le Tulzo dkk pada tahun 2002 menemukan bahwa apoptosis limfosit yang bersirkulasi, lebih rendah pada pasien sepsis dibandingkan dengan pasien syok sepsis ( Hotchkiss R *et al.*, 2003; Riche F *et al.*, 2015; Le Tulzo *et al.*, 2002; Deborah J *et al.*, 2011).

Meningkatnya apoptosis pada sel limfosit yang terjadi pada sepsis berkontribusi terhadap *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). Hal ini disebabkan oleh penurunan jumlah sel B dan sel T yang akan mengurangi kemampuan respon imun didapat maupun bawaan dengan cara penurunan jumlah sel dendrit yang mampu mempresentasikan antigen. Selain itu, fagositosis sel limfosit oleh sel makrofag dan sel dendrit juga menyebabkan supresi imun karena proses fagositosis sel limfosit

menyebabkan pelepasan sitokin anti inflamasi seperti IL-10 sehingga terjadi supresi sitokin proinflamasi dan inhibisi dari diferensiasi sel Th-1 (Hotchkiss R *et al.*, 2003; Annane D *et al.*, 2005).

Rui dkk pada tahun 2015 dalam penelitiannya menyimpulkan nilai perbandingan Antara BTLA dan Limfosit T CD4 yang rendah selama fase awal sepsis berkaitan dengan derajat keparahan sepsis serta meningkatkan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wherry EJ pada tahun 2011 ( Shao R *et al.*, 2015; Wherry EJ, 2011).

Chen dkk tahun 2011 serta Da Silva dkk tahun 2009 dalam penelitiannya mengemukakan, meningkatnya apoptosis dari limfosit akan menyebabkan menurunnya efektor inflamasi. Dimana toksin metabolik dari bakteri serta sitokin inflamasi yang dilepaskan oleh *neutrophil* dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi organ. Selain itu, apoptosis dari limfosit dapat menekan respon imun didapat (*adaptive*) yang menyebabkan pasien sepsis lebih rentan menderita infeksi nosokomial dan infeksi oppurtunistik yang menyebabkan perburukan sepsis ( Chen XH *et al.*, 2011; Da Silva *et al.*, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh De jager dkk tahun 2010 menyimpulkan bahwa Limfopenia dan RNL keduanya merupakan prediktor *bacteremia* yang lebih baik dibandingkan dengan penanda infeksi yang lain seperti CRP dan WBC ( De Jager *et al.*, 2010).

Neto dkk pada tahun 2011 mengevaluasi kinerja skor SOFA pada kasus *severe maternal morbidity* (SMM) pada pasien yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) Obstetri. Didapatkan tingginya skor SOFA berhubungan dengan mortalitas, demikian juga dengan penurunan fungsi organ (Neto *et al.*, 2012).

Drewry dkk pada tahun 2014 dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa Limfopenia yang menetap berhubungan dengan potensi terjadinya infeksi sekunder serta Limfopenia yang menetap sampai hari ke-4 sejak diagnosis sepsis, dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas dini dan lanjut pada pasien sepsis ( Anne M *et al.*, 2014).

## **B. HUBUNGAN ANTARA LIMFOPENIA TERHADAP DISFUNGSI ORGAN**

Berdasarkan hasil analisa, dari Tabel 7 dapat dilihat bahwa hubungan kadar Limfosit dengan selisih SOFA untuk pasien sepsis dan syok sepsis, terdapat korelasi negatif (-0,264) namun tidak bermakna (0,095) secara statistik ( $P \geq 0,05$ ) antara kadar limfosit dengan peningkatan skor SOFA, di mana semakin tinggi kadar limfosit maka semakin rendah peningkatan skor SOFA, atau sebaliknya semakin rendah kadar limfosit maka semakin tinggi peningkatan skor SOFA. Hubungan limfosit dengan peningkatan SOFA ini diuji menggunakan uji korelasi pearson, di mana  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna. Oleh karena itu, keduanya dapat digunakan

sebagai prediktor disfungsi organ sebagai komplikasi dari sepsis dan syok sepsis.

Neto dkk pada tahun 2011 mengevaluasi kinerja skor SOFA pada kasus *severe maternal morbidity* (SMM) pada pasien yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) Obstetri. Didapatkan tingginya skor SOFA berhubungan dengan mortalitas, demikian juga dengan penurunan fungsi organ ( Neto *et al.*, 2012).

Limfosit berperan sebagai pertahanan tubuh selama proses infeksi bakteri dan merupakan salah satu komponen dalam respon imun *adaptive*. Penurunan jumlah Limfosit (Limfopenia) serta sub-tipe nya yaitu Limfosit TCD4, CD8 dan Sel NK pada sepsis telah diketahui dari beberapa penelitian sebelumnya. Mekanisme terjadi limfopenia pada pasien sepsis antara lain redistribusi limfosit dari sirkulasi menuju ke sumber infeksi, yang diikuti proses selanjutnya yaitu apoptosis. Proses apoptosis limfosit ini ditemukan pada jaringan limpa pasien yang meninggal dengan sepsis. Penelitian yang dilakukan oleh Le Tulzo dkk pada tahun 2002 menemukan bahwa apoptosis limfosit yang bersirkulasi, lebih rendah pada pasien sepsis dibandingkan dengan pasien syok sepsis (Hotchkiss R *et al.*, 2003; Riche F *et al.*, 2015; Le Tulzo *et al.*, 2002; Deborah J *et al.*, 2011).

Meningkatnya apoptosis pada sel limfosit yang terjadi pada sepsis berkontribusi terhadap *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). Hal ini disebabkan oleh penurunan jumlah sel B dan sel T yang akan mengurangi kemampuan respon imun didapat maupun bawaan dengan

cara penurunan jumlah sel dendrit yang mampu mempresentasikan antigen. Selain itu, fagositosis sel limfosit oleh sel makrofag dan sel dendrit juga menyebabkan supresi imun karena proses fagositosis sel limfosit menyebabkan pelepasan sitokin anti inflamasi seperti IL-10 sehingga terjadi supresi sitokin proinflamasi dan inhibisi dari diferensiasi sel Th-1 (Hotchkiss R *et al.*, 2003; Annane D *et al.*, 2005).

Rui dkk pada tahun 2015 dalam penelitiannya menyimpulkan nilai perbandingan Antara BTLA dan Limfosit T CD4 yang rendah selama fase awal sepsis berkaitan dengan derajat keparahan sepsis serta meningkatkan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wherry EJ pada tahun 2011 ( Shao R *et al.*, 2015; Wherry EJ *et al.*, 2011).

Chen dkk tahun 2011 serta Da Silva dkk tahun 2009 dalam penelitiannya mengemukakan, meningkatnya apoptosis dari limfosit akan menyebabkan menurunnya efektor inflamasi. Dimana toksin metabolik dari bakteri serta sitokin inflamasi yang dilepaskan oleh *neutrophil* dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi organ. Selain itu, apoptosis dari limfosit dapat menekan respon imun didapat (*adaptive*) yang menyebabkan pasien sepsis lebih rentan menderita infeksi nosokomial dan infeksi oportunistik yang menyebabkan perburukan sepsis ( Chen XH *et al.*, 2011; Da Silva *et al.*, 2009).

Hingga saat ini tidak ada biomarker yang sempurna, masing-masing mempunyai keterbatasan. Oleh karena itu, peran klinisi sangat penting

dalam mengambil keputusan tetapi setidaknya dengan bantuan biomarker didukung dengan pemeriksaan klinis yang baik serta pemeriksaan laboratorium penunjang lainnya maka penatalaksanaan sepsis akan semakin baik.

### **C. HUBUNGAN ANTARA LIMFOPENIA TERHADAP LUARAN**

Berdasarkan analisa data dengan menggunakan uji korelasi Spearman, dapat dilihat bahwa hubungan penurunan Limfosit terhadap luaran hari ke-7 untuk pasien sepsis dan syok sepsis, terdapat korelasi positif (0,301) yang tidak signifikan ( $p \geq 0,05$ ). Ini artinya semakin tinggi kadar penurunan Limfosit, maka semakin besar kemungkinan orang tersebut meninggal pada hari ke-7, atau sebaliknya semakin rendah kadar penurunan Limfosit maka semakin rendah juga kemungkinan orang tersebut meninggal pada hari ke-7. Hubungan penurunan Limfosit ini diuji menggunakan uji korelasi spearman, di mana  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.

Drewry dkk pada tahun 2014 dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa Limfopenia yang menetap berhubungan dengan potensi terjadinya infeksi sekunder serta Limfopenia yang menetap sampai hari ke-4 sejak diagnosis sepsis, dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas dini dan lanjut pada pasien sepsis (Anne M *et al.*, 2014).

Liu dkk pada tahun 2016 melakukan penelitian prospektif dengan salah satu hasilnya yaitu Limfopenia dapat digunakan sebagai prediktor

mortalitas pasien sepsis dengan sensitivitas 75% dan spesifitas 58,1% ( Liu X *et al.*, 2016).

Hotchkiss dkk tahun 1999 dalam penelitiannya menyatakan bahwa mencegah disfungsi Limfosit khususnya mencegah terjadinya apoptosis Limfosit dapat menurunkan angka mortalitas sepsis, pada model uji coba hewan ( Hotchkiss R *et al.*, 1999).

Menges dkk tahun 1999 dalam penelitiannya menyatakan bahwa keadaan Limfopenia yang menetap menggambarkan kelelahan atau *exhaustion* serta ketidakmampuan Limfosit dalam merespon terhadap proses infeksi. Keadaan ini dapat menjelaskan mengapa ketidakmampuan mengembalikan Limfopenia ke nilai normal berkaitan dengan angka kematian yang lebih tinggi pada pasien trauma ( Menges T *et al.*, 1999).

Venet dkk tahun 2013 menyatakan dalam penelitiannya penurunan kadar Limfosit dalam darah pada pasien sepsis dan syok sepsis berkaitan dengan meningkatnya angka mortalitas dan angka kejadian infeksi nosokomial ( Venet F *et al.*, 2013).

Tingginya angka mortalitas pada sepsis mengindikasikan perlunya dilakukan tindakan dan penelitian untuk mengurangi mortalitas ini, salah satunya dengan diagnosis dan penatalaksanaan dini sepsis. Di Indonesia penelitian mengenai penurunan jumlah limfosit sebagai prediktor disfungsi organ pada pasien sepsis masih sangat terbatas, di Makassar belum pernah dilakukan penelitian mengenai penurunan jumlah limfosit sebagai prediktor disfungsi organ, oleh karena itu penelitian ini menjadi penting

untuk mengetahui penatalaksanaan yang efektif pada pasien sepsis (Biron BM *et al.*, 2015; De Jager CP *et al.*, 2010; Drewry AM *et al.*, 2014; Chen XH *et al.*, 2011).

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Limfosit memiliki sensitivitas, spesifisitas dan akurasi yang cukup untuk memprediksi terjadinya disfungsi organ berdasarkan peningkatan skor SOFA pada pasien sepsis dan syok sepsis. Terdapat hubungan Limfosit terhadap peningkatan skor SOFA serta luaran hari ke-7, namun tidak bermakna secara statistik.

#### **B. Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar agar dapat lebih melihat peran Limfosit dalam menentukan disfungsi organ dan luaran yang pada pasien sepsis dan syok sepsis.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap sub-tipe dari Limfosit dalam menentukan derajat disfungsi organ dan luaran yang pada pasien sepsis dan syok sepsis.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Acharya SP, Pradhan B, Marhatt MN. Application of the sequential organ failure assessment (SOFA) score in predicting outcome in ICU patients with SIRS. *Kathmandu University Medical Journal* 2007; 5(4): 475-83
- Ahmadinejad, Zahra, et al. Evaluation of serum procalcitonin in patients with systemic inflammatory response syndrome with and without infection. *Acta medica Iranica*.2009;47:50383-8
- Akira S, Takeda K. Toll like receptors: critical protein linking innate and acquired immunity nature. *Immunology*.2001;2:679.
- Annane D, Bellissant E, Cavailon JM. Septic Shock. *Lancet* 2005; 365:63-78.
- Anne M, Drewry, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent Lymphopenia After Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality. *Shock*. 2014; 42(5): 383-391.
- Azevedo JR, Torres OJ, Czeczko NG et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2012; 39(6): 456-460
- Berkwits M. Consensus definition for sepsis and septic shock. *JAMA: Video Education*. New York; 2016.
- Biron BM, Ayala A, Neira JL. Biomarkers for sepsis: What is and what might be?. *Biomarker Insights* 2015: 10(S4) 7-17.
- Bochud PY, Calandra. Pathogenesis of sepsis. *British Med J*.2003; 326:262-6
- Carrigan SD, Scott G. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem J*. 2004; 50:1301-14
- Carrol ED, et al. Review: Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agent*. 2002;20:1-9
- Chen XH, Yin YJ, Zhang JX. Sepsis and Immune Response. *World J Emerg Med*. 2011;2:88-92.
- Cholongitas E, Senzolo M, Shaw S, et al. Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:453-64.

- Clapp BR, Hirschfield GM, Storry C, et al. Inflammation and endothel function direct vascular effect of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation* 2005;111:1530-6
- Da Silva, FP, V.Nizet. Cell death during sepsis: Integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis*.2009;14:509-521.
- Deborah J, Steams-Kurosawa, Marcin F, Valentine C, Remick DG, Kurosawa S. The Pathogenesis of Sepsis . *Annu Rev Pathol*. 2011; 6: 19-48.
- De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, Leuvenink JD. Lymphocytopenia and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio Predict Bacteremia Better Than Conventional Infection Markers in An Emergency Care Unit. *Critical Care*. 2010; 14: R192.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, et al. Surviving sepsis campaign:international guidelines for management of severe sepsis and septic shock,2012. *Crit Care Med J*. 2013;39:165-228.
- Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BMn Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent Lymphopenia After Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality. *Shock*. 2014; 42(5): 383-391.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-58
- Herwanto V, Amin Z. Sindrom disfungsi organ multipel: patofisiologi dan diagnosis. *Maj Kedokt Indon* 2009 November;59(11):548-54
- Hoeboer SH. Biomarkers of infection and its complications in the critically ill [Thesis]. Netherland: University Amsterdam; 2015
- Holub M, Kluckova Z, Helcl M, Prihodov J, Rokyta R, Beran O. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis. *Clin Microbial Infect*. 2003; 9:202-211.
- Hotchkiss R, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med*.2003; 348:138-50.
- Hotchkiss R, et al. Prevention of Lymphocyte Cell Death in Sepsis Improves Survival in Mice. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*. 1999; 96: 14541-14546R.

- Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, Wagner TH, Coopersmith CM, Karl IE. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *J Immunol*. 2005; 174: 5110-5118.
- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE Jr, Hui JJ, Chang KC, Osborne DF, Freeman BD, Cobb JP, Buchman TG, Karl IE. Sepsis Induced Apoptosis Causes Progressive Profound Depletion of  $\beta$  and CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in Humans. *J Immunol*. 2001; 166: 6952-6963.
- Irwan I. Korelasi kadar laktat darah dan *C-Reactive Protein* terhadap disfungsi multipel yang diukur dengan skor SOFA pada pasien sepsis yang dirawat di ICU [Tesis]. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2012.
- Jin M, Khan, Adil I. Procalcitonin: Use in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *Labmedicine*. 2010;41(3):173-7
- Johnson D, Mayers I. Multiple organ dysfunction syndrome : a narrative review. *Can J Anaest* 2001;20:502-08.
- Joen JS, Ji SM. Diagnostic value of procalcitonin and CRP in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *J Dent Anesth Pain Med* 2015;15(3):135-140.
- Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009;37(5):1649-54
- Jose R Fioretto et al. Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Cytokine*. 2008;43:160-4.
- Karlsson S, Heikkinen M, Pattila V et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis. *Critical Care* 2010; 14: 1-10
- Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 2: ii33–ii40
- Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, Tattevin P, Thomas R, Fauchet R, Drenou B. Early Circulating Lymphocyte Apoptosis in Human Septic Shock is Associated with Poor Outcome. *Shock*. 2002; 18: 487-494.
- Levy MM, Fink MP, Marshall, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.

- Lewis RT, Klein H. Risk Factors in Post Operative Sepsis; Significance of Pre Operative Lymphocytopenia. *J Surg Res.* 1979; 26(4): 365-371.
- Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Hindawi.* 2016.
- Lopez FR, Jimenez AE, Tobon GC, et al. Procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP) and its correlation with severity in early sepsis. *Clinical Reviews and Opinions* 2011; 3(3):26-31
- Menges T, et al. Changes in Blood Lymphocyte Population After Multiple Trauma: Association with Post Traumatic Complications *Critical Care Medicine.* 1999; 27: 733-740.
- Morgan BL. Identification and management the patients with sepsis. *Crit Care Med.*2001; 46:436-64
- Nargis W, Ibrahim, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *International Journal of Critical Illness and Injury Science* 2014;4(3):195-9
- Nargis W, Ibrahim, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Ncbi* 2014: 1-7.
- Neto AO, Parpinelli MA, Cecatti JG, et al. Sequential organ failure assessment score for evaluating organ failure and outcome of severe maternal morbidity in obstetric intensive care. *The Scientific Word J* 2012.
- Paramythiotis D, Digkas E, Dryllis G. Biomarker and physiological agents in severe sepsis and septic shock. Dalam : *Severe sepsis and septic shock-understanding a serious killer.* Greece; University Hospital Thessaloniki. p. 104-24.
- Pieteris L, Baksyte G, Cesnaitis T, Vitkauskiene A, Macas A. New strategies in sepsis diagnosis. *ACTA MEDICA LITUANICA.* 2012. Vol. 19. No. 3. P. 160–162
- Rajab R. Hubungan kadar laktat dengan disfungsi organ multipel pada pasien sepsis di Makassar [Tesis]. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2012.
- Rajkumari N, Mathur P, Sharma S et al. Procalcitonin as a predictor of sepsis and outcome in severe trauma patients. *Journal of Laboratory Physicians* 2013; 5(2):100-8

- Riche F, Gayat E, Barthelemy R, Le Dorze M, Mateo J, Payen D. Reversal of neutrophil to lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*. 2015;19:439.
- Roth G, Moser B, Krenn C, Brunner M, Haisjackl M, Almer G, Gerlitz S, Wolner E, Boltz-Nitulescu G, Ankersmith HJ. Susceptibility to programmed cell death in T-lymphocyte from septic patients: a mechanism for lymphopenia and Th-2 predominance. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308:840-846.
- Russell J. Management of sepsis. *N Eng J Med*.2006;355:1699-713.
- Ryu JA, Yang JH, Lee D et al. Clinical Usefulness of procalcitonin and C-Reactive Protein as outcome predictors in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *PLOS ONE journal* 2015; 1-12.
- Shao R, Sheng Li C, Fang Y, Zhao L, Hang C. Low B and T lymphocyte Attenuator Expression on CD4+ T cells in the Early Stage of Sepsis is Associated with the Severity and Mortality of Septic Patients: a Prospective Cohort Study. *Critical Care*. 2015; 19: 308
- Shehabi Y, Sterba M, Garret PM et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 190(10): 1102-10
- Singer M, Annane D, Coopersmith CM, Opal SM. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
- Soreng, Katherin, Levy, Roma MS. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2011;33(22):171-8.
- Soreng, Katherin, Levy, Roma MS. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2011;33(22):171-8
- Szederjesi J, Almasy E, Lazar A, et al. An evaluation of serum procalcitonin and C-Reactive Protein levels as diagnostic and prognostic biomarkers of severe sepsis. *The Journal of Critical Care Medicine* 2015;1(4):147-153
- Trzeciak S, EP R. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;9:20-6
- Tschalkowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schuttler J. Coincidence of pro and anti inflammatory responses in

the early phase of severe sepsis; longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med*. 2002;30:1015-1023.

Venet F, Davin F, Guignant C, Larue A, Cazalis MA, Darbon R, Allombert C, Mouglin B, Malcus C, Poitevin-Later F, Lepape A, Monneret G. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock*. 2010, Mar 9.

Venet F, Filipe-Santos O, Lepape A, Malcus C, Poitevin-Later F, Grives A, Plantier N, Pasqual N, Monneret G. Decreased T Cell Repertoire Diversity in Sepsis: a Preliminary Study. *Crit Care Med in press*. 2013.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10

Vincent JL. Clinical sepsis and septic shock-definition, diagnosis and management principles. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393:817-24.

Wherry EJ. T cell Exhaustion. *Nat Immunol*. 2011; 12: 492-499.

Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between Lymphopenia and Bacteremia in UK Adults with Medical Emergency. *J Clin Pathol*. 2014; 57: 950-955.

Zhao D, et al. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *China. Journal of Intensive care*. 2014; 2:35

## REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

## Lampiran 2.

### **NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN (SUBYEK)**

Assalamu 'alaikum wr.wb/selamat pagi Ibu/Bapak, saya residen dari Bagian ilmu anesthesiologi dan terapi intensif RSUP.Dr.Wahidin Sudirohusodo yang akan bekerja sama dalam perawatan suami/isteri/orangtua/anak Anda di ruang *intensive care unit* (ICU)

Perlu diketahui bahwa setiap pasien yang dirawat di ruang *intensive care unit* (ICU) sangat berisiko mengalami sepsis, terlebih lagi jika penyakit yang diderita memiliki faktor risiko sepsis.

Sepsis didefinisikan sebagai suatu kejadian disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh ketidakseimbangan dari respon tubuh terhadap infeksi. Gejala awal sepsis ini sangat tidak khas sehingga sangat sulit untuk mengetahui apakah seorang menderita sepsis atau tidak. Kemungkinan hasil pengobatan sepsis sangat bergantung pada kecepatan penegakkan diagnosis, dengan kata lain semakin cepat kita mendeteksi sepsis, semakin cepat pengobatan diberikan, sehingga tingkat kecacatan dan kematian dapat ditekan.

Kami bermaksud mengadakan penelitian untuk mempelajari peranan Limfosit sebagai penanda adanya gangguan fungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis. Diharapkan hasil penelitian ini akan bermanfaat dalam penanganan sepsis sehingga perbaikan atau perburukan dari sepsis dapat diramalkan dan tindakan dapat segera dilakukan untuk menyelamatkan jiwa penderita. Manfaat penelitian ini bagi pasien yakni dengan diketahuinya\_peran limfosit ini sebagai penanda gangguan fungsi organ pada sepsis maka kejadian gangguan fungsi organ ini dapat lebih dini diantisipasi sehingga memperbaiki luaran pasien.

Bila Ibu/Bapak bersedia suami/isteri/orangtua/anak diikutkan dalam penelitian ini, selanjutnya kami akan menanyakan dan mencatat identitas dan kondisi pasien, untuk mengetahui faktor risiko sepsis yang dimiliki.

Setelah itu akan dilakukan pemeriksaan meliputi pemeriksaan tekanan darah, nadi, pernapasan dan suhu badan.

Kami akan melakukan pemeriksaan laboratorium (darah rutin dan kultur darah). Pengambilan darah akan dilakukan oleh petugas laboratorium yang sudah terlatih dan berpengalaman dengan menggunakan jarum suntik sekali pakai (1 jarum untuk 1 penderita) pada pembuluh darah suami/isteri/orangtua/anak anda. Pengambilan darah akan dilakukan 1 (satu) kali, darah akan diambil sebanyak 13cc (3cc untuk darah rutin dan 10cc untuk pemeriksaan kultur darah). Pengambilan darah akan dilakukan pada pembuluh darah pada lipatan siku kanan atau kiri. Komplikasi akibat pengambilan darah sangat jarang terjadi, yang bisa timbul yaitu berupa perdarahan di sekitar tempat tusukan jarum ataupun infeksi. Komplikasi dapat dicegah dengan melakukan tindakan sesuai dengan prosedur operasional. Bila terjadi komplikasi, kami akan menangani dengan segera dan tidak ada tambahan biaya untuk itu.

Semua biaya pemeriksaan akan ditanggung oleh peneliti. Keikutsertaan Ibu/Bapak dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, karena itu Anda bisa menolak ikut dalam penelitian ini tanpa takut kehilangan hak untuk mendapat pelayanan kesehatan yang dibutuhkan oleh suami/isteri/orangtua/anak Anda. Bila Ibu/Bapak setuju untuk berpartisipasi, diharapkan dapat memberikan persetujuan secara tertulis dengan menandatangani formulir persetujuan (terlampir).

Semua data dari penelitian ini akan dicatat dan dipublikasikan tanpa membuka data pribadi suami/isteri/orangtua/anak anda. Data pada penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan dalam berkas manual maupun elektronik, diaudit dan diproses serta dipresentasikan pada:

- Forum ilmiah Program Pendidikan Dokter Spesialis
- Publikasi pada jurnal ilmiah dalam maupun luar negeri

Setelah membaca dan mengerti penjelasan yang kami berikan mengenai pentingnya nilai Limfosit serta tindakan yang akan kami lakukan,

besar harapan kami Ibu/Bapak bersedia mengikutkan suami/isteri/orangtua/anak anda dalam penelitian ini. Atas waktu dan kerjasamanya kami mengucapkan banyak terima kasih.

**Identitas Peneliti : dr. Adriansyah**

**Alamat : Graha Indah Family Blok C No.7. Makassar 90223**

**Telepon : 085255376365**

## Lampiran 3

### Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian

#### Judul Penelitian:

***Limfopenia Sebagai Prediktor Disfungsi Organ Pada Pasien Sepsis Dan Syok Sepsis Diruang Intensive Care Unit RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo***

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : .....

Pekerjaan : .....

Alamat : .....

Setelah mendengar dan mengerti penjelasan yang diberikan oleh dr. Adriansyah tentang penelitian yang akan dilakukannya, bersama ini secara sukarela mengizinkan suami/isteri/orangtua/anak saya :

Nama : .....

Jenis kelamin : Laki-laki/Perempuan

untuk diikutkan dalam penelitian ini.

Saya mengerti pada pelaksanaan penelitian ini bisa terjadi infeksi dan lain-lain yang tidak diinginkan namun saya percaya dengan tindakan pengendalian yang dilakukan oleh dr. Adriansyah dan timnya, kemungkinan terjadinya hal tersebut sangat kecil.

Saya tahu bahwa saya mempunyai hak untuk menanyakan pada dr. Adriansyah apabila masih ada hal-hal yang belum jelas. Saya juga tahu bahwa saya tidak perlu merasa terpaksa mengikutkan keluarga saya dalam penelitian ini karena penolakan saya tidak akan mempengaruhi hak saya dan keluarga untuk mendapatkan pelayanan kesehatan.

Saya juga mengerti bahwa saya tidak perlu membayar biaya semua pemeriksaan yang ada hubungannya dengan penelitian ini, dan semua

biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akan dibiayai oleh peneliti, jika terjadi perselisihan/beda pendapat akan diselesaikan secara musyawarah (kekeluargaan).

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Makassar,.....

NO.	NAMA	TANDA TANGAN
1.	ORANG TUAWALI	.....
2.	SAKSI I	.....
3.	SAKSI II	.....

**Penanggung Jawab Medik,  
Penelitian,**

**Penanggung Jawab**

**Dr. dr. Syafri K.Arif, Sp.An-KIC-KAKV**  
Telp.08164390974  
Bagian Anestesi Fak Kedokteran Unhas  
Jl. Syarif Al Qadri No.99 Makassar

**dr. Adriansyah**  
Tlp. 085255376365  
Graha Indah Family Blok C  
No. 7

**LAMPIRAN 4 : DATA HASIL PEMERIKSAAN SUBYEK**

## LAMPIRAN 5

### CURICULUM VITAE

#### 1. Data Pribadi

Nama : dr. Adriansyah  
 Tempat/tgl lahir : Ujung Pandang, 15 Desember 1985  
 Jenis Kelamin : Laki-laki  
 Agama : Islam  
 Alamat : Graha Indah Family Blok C No. 7 Makassar  
 90223  
 HP : 085255276265  
 Status : Menikah

#### 2. Riwayat Pendidikan

No.	Strata	Institusi	Tempat	Tahun Lulus
1.	SD	SD Inpres Mangkura	Makassar	2008
2.	SMP	SLTP Negeri 3	Makassar	2001
3.	SMA	SMA Negeri 3	Makassar	2004
4.	DOKTER	Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin	Makassar	2009
5.	PPDS	Bagian Anestesiologi FK UNHAS	Makassar	Januari 2012– sekarang

#### 3. Riwayat Pekerjaan

No.	Instansi	Tempat	Kedudukan	Periode
1.	Puskesmas Ampana Timur	Kabupaten Tojo Una-Una, Propinsi Sulawesi Tengah	Dokter Umum	2009 - 2011

**4. Riwayat Pelatihan**

1. Advanced Cardiac Life Support tahun 2010.

**5. Karya Ilmiah**

1. Limfopenia Sebagai Prediktor Disfungsi Organ Pada Pasien Sepsis Dan Syok Sepsis Diruang Intensive Care Unit RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo.  
( Dipresentasikan di Pertemuan Ilmiah Berkala Ke- XVI Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif, Medan, 13 Oktober 2017)