



BUNGA RAMPAI



# Kedokteran Respirasi 2020

EDITOR

*Alfian Nur Rosyid  
Isnin Anang Marhana  
Helmia Hasan*

BUNGA RANPAI

# **Kedokteran Respirasi 2020**

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

BUNGA RAMPAI

# Kedokteran Respirasi 2020

EDITOR

*Alfian Nur Rosyid  
Isnin Anang Marhana  
Helmia Hasan*



## **BUNGA RAMPAI KEDOKTERAN RESPIRASI 2020**

Editor: Alfian Nur Rosyid, Isnin Anang Marhana, Helmia Hasan

ISBN 978-602-473-679-8

1037-0221

© 2020 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur  
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115  
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Achmad Tohir S.)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.  
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis  
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

# DAFTAR ISI

Prakata .....	v
Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga .....	vii
Sambutan Ketua Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi .....	ix
Prolog .....	xiii
<b>Bab 1 Tata Laksana Terbaru Pneumonia Komunitas Berat</b> Soedarsono .....	1
<b>Bab 2 Tantangan Dalam Diagnosis Dan Terapi Kandidiasis Sistemik</b> Tutik Kusmiati .....	17
<b>Bab 3 Sepsis</b> Tutik Kusmiati .....	35
<b>Bab 4 Peran Biomarker pada Sepsis</b> Resti Yudhawati .....	47
<b>Bab 5 Immunoglobulin Intravena sebagai Terapi Tambahan pada Sepsis</b> Helmia Hasan .....	65
<b>Bab 6 Tata Laksana Berkelanjutan NSCLC dengan EGFR Mutasi: Membuka Jalan Menuju Hasil yang Lebih Baik</b> Laksmi Wulandari .....	75

Bab 4

**PERAN BIOMARKER**  
**SEPSIS**

*Resti Yudhawati*

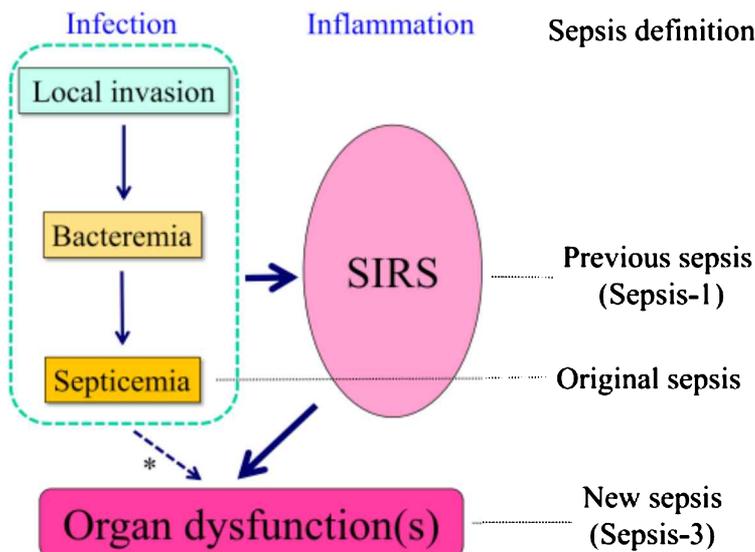
## PENDAHULUAN

Sepsis sampai saat ini masih menjadi masalah global dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia.<sup>1</sup> Kemampuan untuk menegakkan diagnosis sepsis secara dini memungkinkan untuk memberikan pengobatan yang cepat, meningkatkan luaran hasil klinis dan mengurangi terapi antibiotik yang tidak perlu.<sup>2</sup> Tes mikrobiologis darah sampai saat ini digunakan untuk menegakkan diagnosa sepsis, tetapi waktu yang dibutuhkan untuk memperoleh hasil berkisar antara 48 jam hingga 7 hari.<sup>3</sup> Nilai kultur darah sebagai tes diagnostik untuk sepsis dan bakteriemia masih terbatas, sebanyak 50% kasus kultur darah memberikan hasil yang negatif.<sup>4</sup> Keterbatasan ini disebabkan oleh karena kurangnya sensitivitas dalam menemukan bakteri tertentu, seperti *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* dan *Chlamydia pneumoniae*, serta kuman lain yang sulit tumbuh atau bahkan tidak dapat dibiakkan, seperti *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Bartonella spp.*, *Rickettsia spp.* dan *Nocardia spp.*<sup>5</sup>

Penilaian keparahan klinis sepsis secara rutin dilakukan menggunakan skor prediktif: APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*) dan SOFA (*sequential organ failure assessment*)<sup>6</sup>. Penilaian keparahan pada sepsis hanya berdasarkan skor prediktif tidak sepenuhnya memadai untuk prediksi potensi komplikasi dan kematian.<sup>7</sup> Saat ini, tidak ada *gold standard* ideal dan data klinis untuk diagnosis sepsis, karena pemeriksaan mikrobiologi tidak cukup sensitif dan tes laboratorium tidak spesifik untuk digunakan sebagai standar referensi.<sup>8</sup> Beberapa penelitian telah dilaksanakan untuk mendapatkan penanda yang spesifik dan cukup sensitif dibandingkan skor klinis, dengan tujuan untuk meningkatkan nilai prediktif skor klinis.<sup>9</sup> Penanda biomolekuler diharapkan dapat mempercepat diagnosis dan memantau proses penyakit hingga verifikasi dan koreksi terapi yang tepat. Biomarker yang baik untuk menentukan adanya infeksi bakteri dan tingkat keparahan pasien sepsis sangat diperlukan dengan tujuan untuk memulai terapi yang sesuai pada tahap awal perjalanan penyakit dan menghindari penggunaan antibiotik yang tidak perlu.<sup>10</sup> Pada makalah ini akan dibahas kemungkinan peran biomarker baru yang cukup relevan pada kasus sepsis.

## DEFINISI

Sepsis adalah sindrom klinis yang ditandai oleh inflamasi sistemik dan kerusakan jaringan. Spektrum sepsis dapat berupa suatu infeksi disertai bakteremia hingga sepsis sampai dengan syok sepsis yang dapat berujung pada sindroma gagal organ multipel dan kematian. Definisi sepsis dan syok septik mengalami perubahan bermakna sejak awal dekade 90. Definisi sepsis sebelumnya harus memuat tanda-tanda bakteremia persisten, namun adanya pemahaman lebih jauh mengenai patofisiologi sepsis meniadakan hal tersebut dan menambahkan parameter terkait inflamasi sistemik yang dikenal sebagai *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Dua kelompok sepsis yang parah didefinisikan sebagai sepsis berat dan syok septik. SIRS sudah tidak lagi dicantumkan dalam kriteria sepsis yang terbaru oleh karena sensitivitas dan spesivitas-nya yang rendah, di samping itu tidak semuanya disebabkan karena infeksi, tercantum pada Gambar 4.1.<sup>11</sup> Definisi sepsis terbaru lebih ditekankan pada disfungsi organ, yaitu sepsis didiagnosis bila didapatkan peningkatan  $> 2$  poin pada skor total *sequential organ failure assessment* (SOFA).<sup>12</sup>



**Gambar 4.1** Diagram skematik menunjukkan definisi sepsis yang lama dan baru.<sup>11</sup>

Derajat keparahan disfungsi organ telah banyak dikaji menggunakan berbagai sistem skoring yang menilai kelainan berdasarkan temuan klinis, data laboratoris, atau intervensi yang diberikan. Perbedaan sistem skoring tersebut berakibat suatu inkonsistensi dalam pelaporan. Sistem skoring yang sering digunakan saat ini adalah SOFA atau dahulu dikenal sebagai *sepsis-related organ failure assessment*. Skor SOFA yang tinggi berhubungan dengan kemungkinan mortalitas yang lebih besar. Sistem skoring tersebut menilai abnormalitas berdasarkan sistem organ dan intervensi yang diberikan, namun variabel laboratorik: PaO<sub>2</sub>, hitung platelet, serum kreatinin, dan bilirubin diperlukan untuk melakukan perhitungan. Variabel dan nilai ambang yang dipilih, digunakan berdasarkan konsensus.<sup>12</sup>

## PATOFISIOLOGI

Patofisiologi Sepsis merupakan rantai peristiwa yang sangat kompleks yang melibatkan proses inflamasi dan anti-inflamasi, reaksi humoral dan seluler serta abnormalitas sirkulasi.<sup>13</sup> Respons imun inang terhadap sepsis terdiri dari dua tahap. Tahap pertama adalah respons hiperinflamasi awal, yang disebut sebagai badai sitokin, di mana sistem kekebalan tubuh bawaan melepaskan sitokin proinflamasi berlebihan untuk memerangi infeksi, sementara juga mengaktifkan sistem imun adaptif untuk memperkuat respons imun. Respons awal ini yang kemudian diikuti oleh *compensatory anti-inflammatory response syndrome* (CARS), yang didefinisikan sebagai penonaktifan sistem imun yang bertujuan memulihkan fungsi homeostasis dari kondisi inflamasi yang berlebihan.<sup>14</sup> Proses ini dapat menyebabkan gangguan regulasi sehingga terjadi penekanan sistem imun yang persisten dan risiko terjadinya infeksi berulang.<sup>15</sup> Data baru-baru ini menunjukkan bahwa kedua aspek dari tahap pro-inflamasi dan antiinflamasi dari respons imun inang pada sepsis sering terjadi secara bersamaan.<sup>15</sup>

Respons inflamasi diawali oleh interaksi antara struktur molekul dari patogen atau *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) yang diekspresikan oleh patogen dengan pola reseptor pengenalan atau *pattern-recognition receptors* (PRR) yang diekspresikan oleh sel-sel inang. PRR dapat ditemukan pada permukaan sel (*toll-like receptors* [TLRs] dan *C-type lectin receptors* [CLRs]), di dalam endosom (TLRs), atau di dalam sitoplasma (*retinoic acid inducible gene 1-like receptors* [RLRs] dan *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors* [NLRs]). Konsekuensi dari inflamasi

yang berlebihan adalah kerusakan jaringan kolateral dan kematian sel nekrotik yang menghasilkan pelepasan molekul yang berhubungan dengan kerusakan atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang dapat memperberat inflamasi, oleh karena DAMP untuk selanjutnya dikenali oleh PRR yang memicu terjadinya respons inflamasi, seperti halnya dengan PAMP.<sup>16</sup>

Sepsis dikaitkan dengan trombosis mikrovaskular yang disebabkan oleh aktivasi secara bersamaan koagulasi (dimediasi oleh *tissue factor*) dan gangguan mekanisme antikoagulan sebagai konsekuensi dari berkurangnya aktivitas jalur antikoagulan endogen (dimediasi oleh protein C, antitrombin, dan *tissue factor pathway inhibitor*) yang disertai gangguan fibrinolisis karena meningkatkan pelepasan *plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1). Kapasitas untuk menghasilkan *activated protein C* terganggu oleh karena berkurangnya ekspresi dua reseptor endotel: *thrombomodulin* (TM) dan *endothelial protein C receptor*. Pembentukan trombus selanjutnya difasilitasi oleh *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang dilepaskan dari neutrofil yang mengalami kerusakan. Pembentukan trombus menyebabkan hipoperfusi jaringan, yang diperburuk oleh terjadinya vasodilatasi, hipotensi, dan penurunan *deformabilitas* sel darah merah. Oksigenasi jaringan terganggu oleh hilangnya fungsi penghalang endotelium karena hilangnya fungsi *vascular endothelial* (VE) *cadherin*, perubahan pada *tight junctions* sel endotel, peningkatan *angiopoietin 2*, dan keseimbangan yang terganggu antara *sphingosine-1 phosphate receptor 1* (SIP1) dan SIP3 di dalam dinding pembuluh darah, yang disebabkan oleh induksi SIP3 melalui *protease activated reseptor 1* (PAR1) sebagai hasil dari pengurangan rasio *activated protein C* terhadap trombin. Penggunaan oksigen pada tingkat subselular juga terganggu oleh karena kerusakan mitokondria akibat stres oksidatif.<sup>16</sup>

## PERAN BIOMARKER PADA SEPSIS

*Biomarker* merupakan penanda biologis yang mengacu pada tanda-tanda medis yang diamati dari luar pasien dan dapat diukur secara akurat. *Biomarker* dapat merupakan suatu zat, struktur, atau proses yang dapat diukur dalam tubuh dan memprediksi timbulnya penyakit, efek terapi dan respons terhadap intervensi. Biomarker dapat mengukur respons fungsional dan fisiologis, biokimiawi pada tingkat sel, atau interaksi molekuler.<sup>17</sup>

The National Institutes of Health mendefinisikan biomarker harus dapat mengukur dan mengevaluasi secara objektif (menjadi indikator) proses biologis normal atau respons farmakologis terhadap intervensi terapeutik. Biomarker dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk identifikasi penyakit atau kondisi abnormal, serta untuk menilai derajat penyakit, prognosis, dan respons terhadap intervensi.<sup>18</sup>

Patofisiologi sepsis yang kompleks menghasilkan banyak biomarker yang dilepaskan, dengan menggunakan lebih banyak biomarker, respons inang terhadap infeksi dapat diukur lebih baik dan dapat memberi informasi lebih baik pada dokter yang merawat pasien.<sup>19</sup> Sejauh ini, bakteri adalah agen penyebab yang paling umum dari sepsis. Studi terbaru tentang diagnosis awal sepsis fokus pada mikroorganisme dari kultur darah, tetapi pemeriksaan ini membutuhkan waktu setidaknya 24–48 jam untuk membuat keputusan pemberian terapi dini, di samping itu kultur memberikan hasil positif hanya pada 50% kasus.<sup>20</sup> Adanya fakta tersebut maka diperlukan mencari biomarker sepsis yang andal. Biomarker dengan sensitivitas dan nilai prediktif negatif (NPV) tinggi yang dapat menyingkirkan dugaan sepsis sejak awal dan dapat menjadi diagnosis penunjang yang sangat berguna untuk tata laksana sepsis.<sup>21</sup>

Biomarker baru sangat dibutuhkan untuk memberikan informasi yang lebih baik kepada dokter yang merawat pasien. Berdasarkan kepustakaan, ada banyak biomarker yang sudah dievaluasi, seperti *biomarker* untuk kemokin, seluler, reseptor, homeostasis dan vascular.<sup>22</sup> Sampai saat ini, penanda yang ideal pada sepsis belum diidentifikasi. Adanya demam, leukositosis, tingginya kadar CRP dan PCT, digunakan sebagai panduan untuk menilai adanya sepsis, tetapi kriteria tersebut memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang sangat kecil sehingga memiliki keterbatasan penggunaan dalam tata laksana pasien.<sup>23</sup> Lebih dari 100 molekul yang berbeda telah diusulkan sebagai biomarker sepsis yang bermanfaat.<sup>24</sup> *Biomarker* tersebut meliputi protein fase akut, sitokin, penanda koagulasi abnormal, penanda aktivasi neutrofil, dan penanda penekanan respons imun bawaan dan adaptif.<sup>18,25</sup>

## **Biomarker Proinflamasi**

PCT dan CRP adalah protein yang diproduksi sebagai respons terhadap infeksi dan/atau inflamasi. Kedua *biomarker* tersebut saat ini paling banyak digunakan untuk mendiagnosis dan mengelola pasien dengan sepsis.<sup>26</sup>

### 1. *C-reactive Protein* (CRP)

CRP adalah protein yang ditemukan dalam plasma darah, disintesis dan dilepaskan oleh hati. Produksi CRP adalah bagian dari respons fase akut nonspesifik untuk sebagian besar bentuk inflamasi, infeksi, dan kerusakan jaringan. Saat ini, CRP digunakan sebagai penanda klinis untuk menilai adanya infeksi. CRP mampu membedakan antara infeksi virus dan bakteri. Sejumlah penelitian telah melaporkan sensitivitas dan spesifisitas CRP yang tinggi untuk diagnosis sepsis.<sup>18</sup>

### 2. *Procalcitonin* (PCT)

PCT memiliki 116 protein asam amino dengan berat molekul 13 kDa dan merupakan prekursor kalsitonin yang diproduksi oleh sel-C dari kelenjar tiroid, yang secara intraseluler dipecah oleh enzim proteolitik menjadi hormon aktif. PCT pertama kali digunakan untuk diagnosis sepsis pada tahun 1993, sejak itu, telah banyak diteliti sebagai biomarker potensial untuk sepsis dan telah digunakan secara luas di Eropa sebagai biomarker dalam pengelolaan infeksi dan sepsis. Pada individu sehat, konsentrasi serum PCT di bawah 0,1 ng/mL. Adanya respons terhadap infeksi bakteri, *damage-associated molecular patterns* (DAMP) dan *pathogen-associated molecular patterns* merangsang sel untuk menghasilkan PCT dan meningkatkan konsentrasinya secara signifikan di dalam serum.<sup>18</sup>

## **Protein Endotelial Biomarker**

### 1. Angiopoietin

Pada sepsis, angiopoietin dihubungkan dengan kebocoran vaskular, inflamasi, dan kerusakan endotelium mikrovaskular. Angiopoietin (Ang-1 dan Ang-2) merupakan faktor antagonis dalam aktivasi sel endotel. Saat ini peran Ang banyak diteliti terutama pada penyakit proliferasi seperti kanker.<sup>18</sup>

### 2. *Endocans*

*Endothelial cell-specific molecule-1* (*endocan*) merupakan biomarker spesifik endotel yang dapat memprediksi keparahan sepsis dan kegagalan organ-spesifik. Ekspresi *endocan* regulasinya meningkat mengikuti stimulasi dari sitokin proinflamatori, TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Pelepasan *endocan* sebagai respons terhadap inflamasi berperan dalam mengatur interaksi sel/leukosit endotel dengan cara menghambat interaksi reseptor LFA-1/ICAM.<sup>18</sup>

## **Biomarker Reseptor Permukaan Sel (dAMPs)**

### 1. CD64

CD64 adalah antigen permukaan leukosit, yang merupakan reseptor Fc (FcRI) dengan afinitas yang tinggi, berikatan dengan IgG monomer. CD64 secara konstitutif diekspresikan pada neutrofil, tetapi pada level yang rendah selama tidak terjadi infeksi. Peningkatan regulasi CD64 pada permukaan sel PMN dianggap sebagai langkah awal dalam respons imun bawaan terhadap infeksi bakteri. Beberapa penelitian telah membuktikan ekspresi neutrofil CD64 sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi sepsis atau infeksi pada orang dewasa, anak-anak, dan neonatus.<sup>18</sup>

### 2. *Triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (trem-1)

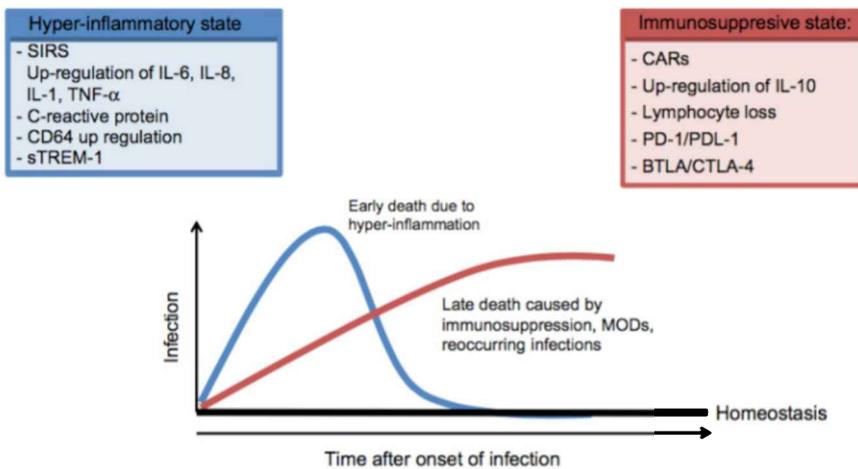
TREM-1 adalah anggota superfamili imunoglobulin yang diekspresikan pada permukaan sel neutrofil, monosit, dan makrofag, yang berperan dalam respons inflamasi. Regulasi TREM-1 meningkat pada permukaan sel *myelocytes* pada saat terjadi infeksi bakteri. Pada respons inflamatori yang tidak disebabkan karena infeksi tidak didapatkan ekspresi TREM-1. Peningkatan regulasi TREM-1 juga menghasilkan peningkatan *soluble* TREM-1 (sTREM-1). Sebuah studi klinis, membuktikan kadar plasma sTREM-1 lebih tinggi dari 60 ng/mL memiliki nilai yang lebih akurat dibandingkan temuan klinis atau laboratorium lainnya untuk menunjukkan adanya infeksi. Berbagai penelitian telah membuktikan potensi sTREM-1 dalam mengevaluasi keparahan dan luaran klinis (*outcome*).<sup>18</sup>

### 3. *Circulating cell-free* DNA (cf-dNA)

Pengukuran cf-DNA terbukti bermanfaat untuk memprediksi dan menilai angka morbiditas dan mortalitas pada berbagai kondisi, termasuk stroke, infark miokard, kanker, dan trauma. Penelitian membuktikan bahwa pasien ICU yang tidak bertahan hidup didapatkan konsentrasi cf-DNA yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang dapat bertahan hidup. Konsentrasi plasma DNA maksimum yang diukur selama 96 jam pertama perawatan intensif berhubungan dengan tingkat disfungsi organ, keparahan penyakit, dan kematian.<sup>18</sup>

## Biomarker Cytokine/Chemokine Signaling<sup>18</sup>

Sepsis berdasarkan imunopatogenesis dibagi menjadi dua tahap, yaitu fase hiperinammatori terjadi pada awal penyakit yang melibatkan respons imun bawaan, untuk selanjutnya diikuti oleh fase immunosupresif yang melibatkan respons imun bawaan dan adaptif (Gambar 4.2).<sup>18</sup> Sitokin adalah agen yang memodulasi respos imun yang diproduksi oleh hampir semua sel berinti dan dianggap memediasi aspek-aspek penting dari patofisiologi SIRS. Pada pasien septik, sitokin pro-inflamatori dan anti-inflamatori diproduksi dan dikeluarkan secara bersamaan. Kadar sitokin serum meningkat pada pasien dengan sepsis dan sepsis berat dibanding dengan pasien yang tidak mengalami sepsis sehingga beberapa *biomarker* berbasis protein/molekul dikembangkan sebagai penanda SIRS dan sepsis, di antaranya IL-6, IL-8, IL-1, CRP, IL-10 dll.<sup>18</sup>



Gambar 4.2 Fase sepsis.<sup>81</sup>

## Biomarker Disfungsi Organ

### Lactate

Pada sebagian besar jaringan glukosa dimetabolisme menjadi piruvat secara anaerob. Piruvat selanjutnya dioksidasi dalam mitokondria, namun tanpa adanya oksigen yang memadai metabolisme piruvat dalam mitokondria terganggu. Pada kondisi ini sel akan membentuk laktat dari piruvat untuk

meregenerasi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) yang diperlukan untuk glikolisis anaerob. Kadar laktat meningkat pada pasien dengan sepsis karena terjadi penurunan perfusi jaringan yang menyebabkan hipoksia organ sehingga terjadi glikolisis anaerob.<sup>26</sup> Menurut definisi terbaru, diagnosis syok septik terbagi berdasarkan dua kondisi, yaitu hipotensi persisten dan peningkatan kadar serum laktat lebih dari 2 mmol/L sehingga peningkatan kadar serum laktat lebih dari 2 mmol/L dapat dikenali sebagai tanda syok septik. Kondisi ini sangat dipengaruhi oleh hipotensi dan penggunaan vasopressor yang menyebabkan hipoksia jaringan lebih lanjut.<sup>27</sup>

### Perbandingan Nilai Diagnostik *Biomarker* Pada Sepsis

Berdasarkan tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 86 studi, didapatkan sebanyak 60 jenis biomarker. Enam biomarker dengan jumlah studi terbesar menunjukkan tingkat nilai diagnostik yang sedang, termasuk diantaranya PCT, CRP, IL-6, presepsin, LBP dan sTREM-1, dengan nilai AUC 0.85, 0.77, 0.79, 0.88, 0.71 dan 0.85 secara berurutan. Presepsin dan sTREM-1, dua biomarker yang populer selama beberapa tahun terakhir, dengan nilai diagnostik yang hampir sama dengan PCT tercantum pada tabel 2. CD64, DcR3, *endocan*, sICAM-1 dan C3a merupakan biomarker potensial untuk sepsis, dengan nilai AUC  $\geq 0,9$ , namun *biomarker* dengan nilai AUC tertinggi ini berdasarkan hasil penelitian dengan jumlah sampel yang terbatas dan kualitas metodologi penelitian yang tidak memadai, tercantum pada Tabel 4.2.<sup>28</sup>

**Tabel 4.1** Hasil penelitian *biomarker* dengan minimal 4 referensi.<sup>28</sup>

Tes	Jumlah penelitian	Cut-off	Sensitivitas (95% CI)	Spesifisitas (95% CI)
PCT	59	0,96 (0,5, 1,7) ng/ml <sup>2</sup>	0,79 (0,75, 0,83)	0,78 (0,74, 0,81)
CRP	45	84 (28, 140) mg/l	0,75 (0,69, 0,79)	0,67 (0,58, 0,74)
IL-6	22	138 (75, 220) pg/ml	0,72 (0,63, 0,80)	0,73 (0,67, 0,79)
sTREM-1	8	123 (635, 594) pg/ml	0,78 (0,66, 0,87)	0,78 (0,65, 0,87)
Presepsin	9	600 (415, 674) pg/ml	0,84 (0,79, 0,88)	0,77 (0,68, 0,84)
LBP	5	30 (24,35, 32) $\mu$ g/ml	0,62 (0,53, 0,71)	0,70 (0,59, 0,79)
CD64	4	-	0,87 (0,75, 0,94)	0,93 (0,87, 0,96)

**Table 4.2** Hasil penelitian biomarker dengan referensi kurang dari 4.<sup>28</sup>

<b>Tes</b>	<b>Jumlah Penelitian</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Sensitivitas</b>	<b>Spesifisitas</b>
<b>Acute phase protein</b>				
AGP	1	1.462 mg/l	0,782	0,902
MBL	1	–	0,63	0,5
SAA	1	289,4 µg/ml	0,73	0,35
sPLA2-IIA	1	2,13 µg/l	0,91	0,78
<b>Biomarkers related to vasodilation</b>				
Substance P	1	0,3 ng/ml	0,56	0,53
<b>Cell marker biomarkers</b>				
CD64/CD16	1	–	0,855	0,818
CD11C	1	48,50%	0,807	0,8
sCD22	1	2,3 ng/ml	0,8158	0,7692
sCD163	1	1,49 µg/ml	0,74	0,9333
sCD25	1	–	0,875	0,75
<b>Coagulation biomarkers</b>				
protein C activity	1	47%	0,775	0,811
Thrombomodulin	1	0 ng/ml	0,27	0,81
<b>Cytokine/chemokine biomarkers</b>				
IFN-r	1	45 pg/ml	0,702	0,464
IFN-r	1	9 pg/ml	0,4545	0,7
IL-1	1	30 pg/ml	0,394	0,75
IL-10	1	40 pg/ml	0,329	0,964
IL-12	1	2 pg/ml	0,181	0,714
IL-13	1	40 pg/ml	0,872	0,25
IL-17	1	1,5 pg/ml	0,426	0,714
IL-2	1	35 pg/ml	0,894	0,214
IL-2	1	1288,5 pg/ml	0,63	0,55

<b>Tes</b>	<b>Jumlah Penelitian</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Sensitivitas</b>	<b>Spesifisitas</b>
IL22	1	300 pg/ml	0,776	0,393
IL-4	1	25 pg/ml	0,872	0,214
IL-5	1	5 pg/ml	0,713	0,714
IL-8	3	31,5 pg/ml	0,68	0,57
IL-9	1	5 pg/ml	0,851	0,25
MIF	1	0,81 ng/ml	0,8	0,47
Osteopontin	1	1,7 ng/ml	0,7	0,79
TNF- $\alpha$	2	9,75 pg/ml	0,68	0,71
<b>Receptor biomarkers</b>				
DcR3	1	2,85 ng/ml	0,958	0,674
DcR3	1	3,24 ng/ml	0,96	0,826
PLA2-II	1	6 ng/ml	0,97	0,6
<b>Vascular endothelial biomarkers</b>				
Endocan	1	1,2 ng/ml	0,825	1
sICAM-1	1	904 ng/ml	0,743	0,941
<b>Other biomarkers</b>				
Ang 2	1	3,2 ng/ml	0,82	0,4
Biotin	1	70,4 pg/ml	0,5	0,81
C2	1	-	0,08	0,9
C3	1	54 mg/dL	0,61	0,625
C3a	1	540 ng/ml	0,86	0,8
C4	1	28 mg/dL	0,78	0,382
cf-DNA	1	493 pg/ml	0,9412	0,7059
Copeptin	1	23,2 pmol/l	0,74	0,87
Cystatin C	1	2,1 $\mu$ g/ml	0,5	0,71
Delta neutrophil index	1	0,03%	-	-
Elastase	1	91 $\mu$ g/ml	0,86	0,09

Tes	Jumlah Penelitian	Cut-off	Sensitivitas	Spesifisitas
eosinophil	1	–	0,8	0,8
Fibronectin	1	377,4 µg/ml	0,54	0,69
Interferon-induced protein 10	1	19,5 ng/ml	0,27	1
leptin	1	38,05 ng/ml	–	–
Leptin	1	38 ng/ml	0,912	0,85
miR-143	1	15,9 ng/ml	0,786	0,916
miR-146a	1	–	0,6	0,875
miR-15a	1	–	0,683	0,944
NGAL	1	82 ng/ml	0,26	0,96
Peroxiredoxin4	1	4,5 U/l	–	–
Thrombocytes	1	–	0,659	0,707

### Nilai Diagnostik Multipel Biomarker Pada Sepsis

Sepsis berdasarkan imunopatogenesis merupakan sindrom klinis non-spesifik terkait dengan infeksi mikroorganisme dan respons imun yang tidak terkontrol sehingga kecil kemungkinannya satu *biomarker* dapat secara memuaskan membedakan sepsis dari SIRS. Diagnosis gabungan dengan beberapa *biomarker* diharapkan dapat membantu menegakkan diagnosis sepsis lebih akurat.<sup>28</sup>

Kofoed *et al.* (2007) melaporkan bahwa kombinasi tiga atau enam biomarker proinflamasi lebih akurat mengidentifikasi pasien dengan infeksi bakteri dibandingkan satu biomarker saja.<sup>29</sup> Han *et al.* (2015), membuktikan bahwa CRP dan PCT dapat membedakan sepsis akibat bakteri.<sup>30</sup> Studi oleh Reyes *et al.* (2003), membuktikan gabungan biomarker CRP, IL8 dan IL2 berguna dalam menegakkan diagnosis sepsis pada neonatal.<sup>31</sup> Angeletti *et al.* (2015) membuktikan bahwa kombinasi antara PCT, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dan fragmen hormon adrenomedullin dapat membantu menegakkan diagnosis dan prognosis pasien septik sehingga tata laksana pasien dapat lebih optimal.<sup>32</sup> Kombinasi lain yang dibuktikan oleh Wong *et al.* (2014), membuktikan bahwa interleukin-27 (IL-27) ketika dikombinasikan

dengan PCT dapat meningkatkan akurasi diagnostik pada pasien sepsis jika dibanding dengan masing-masing biomarker.<sup>33</sup> Andaluz-Ojeda *et al.* (2012) membuktikan bahwa menggabungkan proinflamatori sitokin IL-6 dan IL-8 dan anti-inflamasi sitokin IL10 dan MCP-1 memiliki nilai prediksi yang lebih akurat dibandingkan hanya menganalisis setiap sitokin secara terpisah, selain itu, kadar sitokin yang tinggi berkorelasi positif dengan tingkat kematian pasien.<sup>34</sup> Studi lain pada pasien sepsis dewasa dengan mengukur TNF, IL6, dan IL10, membuktikan bahwa menggabungkan IL6 (sitokin pro-inflamasi) dengan IL10 (sitokin anti-inflamasi) berguna dalam menentukan prognosis, di samping itu level IL-6 dan IL-10 yang tinggi berhubungan dengan angka mortalitas yang tinggi.<sup>35</sup>

## RINGKASAN

Sepsis adalah sindrom klinis yang ditandai oleh inflamasi sistemik dan kerusakan jaringan. Patofisiologi sepsis merupakan rantai peristiwa yang sangat kompleks yang melibatkan proses inflamasi dan antiinflamasi, reaksi humoral dan seluler, serta abnormalitas sirkulasi yang akan melepaskan banyak *biomarker*. *Biomarker* merupakan suatu zat, struktur, atau proses yang dapat diukur dalam tubuh, yang dapat memprediksi timbulnya penyakit, efek terapi, dan respons terhadap intervensi. Adanya mekanisme yang kompleks dan respons imun yang tidak terkontrol, kecil kemungkinannya bahwa satu *biomarker* dapat membedakan sepsis dengan SIRS. Hasil beberapa penelitian membuktikan tidak satu pun dari biomarker pada sepsis memiliki nilai spesifisitas atau sensitivitas yang cukup untuk menilai adanya infeksi, proses inflamasi dan respons imun yang terlibat. Beberapa penelitian juga membuktikan tidak ada *biomarker* yang dapat memastikan adanya korelasi 100% dengan kelainan patologi tunggal, dengan demikian penggunaan biomarker dalam praktik klinis untuk menegakkan diagnosis sepsis tetap harus berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, riwayat medis, dan tes lain yang berkaitan dengan infeksi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority - a WHO resolution. *N Engl J Med.* 2017; 377(5):414–7.

2. Limongi D, D'Agostini C, Ciotti M. New Sepsis Biomarkers. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016; 6(6):516–519.
3. Petric V, Brkic S, Lendak D, Mihajlovic D, Mikic AO, Komazec SL. The significance of sTREM-1 as a diagnostic biomarker of sepsis in the context of Sepsis-3 definition. *Signa Vitae* 2018; 14(1):65–70.
4. Ecker DJ, Sampath R, Li H, Massire C, Matthews HE, Toleno D, et al. New technology for rapid molecular diagnosis of bloodstream infections. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2010; 10(4):399–415.
5. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 30:7–15.
6. Breslow MJ, Badawi O. Severity scoring in the critically ill: Part 1 – Interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems. *Chest* 2012; 141:245–52.
7. Soreng K, Levy HR. Procalcitonin: an Emerging Biomarker of Bacterial Sepsis. *Clin Microbiol Newsl* 2011; 33:171–8.
8. Jaimes FA, De La Rosa GD, Valencia ML, Arango CM, Gomez CI, Garcia A, et al. A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis. *BMC Anesthesiol* 2013; 13(1): 23.
9. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, *et al.* The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999; 25:686–96.
10. Opal SM, Dellinger RP, Vincent JL, Masur H, Angus DC. The next generation of sepsis clinical trial designs: what is next after the demise of recombinant human activated protein C? *Crit Care Med.* 2014; 42(7): 1714–21.
11. Fujishima S. Organ Dysfunction as a New Standard for Defining Sepsis. *Inflammation and Regeneration* 2016; 36:24.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810.
13. Gullo A, Bianco N, Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. *Crit Care Clin* 2006; 22(3):489–501,ix.
14. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2008; 29(4):617–25,viii.
15. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(12):862–74.

16. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369(9):840–851.
17. WHO. International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001. Retrieved from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>.
18. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be?. *Biomarker Insights* 2015; 10(S4):7–17.
19. Schuetz P, Aujesky D, Müller C, Müller B. Biomarker-guided personalized emergency medicine for all – hope for another hype?. *Swiss Med Wkly* 2015; 145:w14079.
20. Rhee C, Kadri SS, Danner RL, Suffredini AF, Massaro AF, Kitch BT, *et al.* Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 2016; 20:89.
21. Angeletti S, Ciccozzi M, Fogolari M, Spoto S, Lo Presti A, Costantino S, *et al.* Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combined score in the diagnosis and prognosis of systemic and localized bacterial infections. *J Infect* 2016; 72:395–8.
22. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Critical Care Medicine* 2009; 37(7):2290–2298.
23. Iskandar A, Susianti H, Anshory M, Di Somma S. Biomarkers Utility for Sepsis Patients Management. 2018. Retrieved from <https://www.intechopen.com/books/biomarker-indicator-of-abnormal-physiological-process/biomarkers-utility-for-sepsis-patients-management>.
24. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4):609–34.
25. Siloşi CA, *et al.* Sepsis and identification of reliable biomarkers for postoperative period prognosis. *Rom J Morphol Embryol* 2018; 59(1): 77–91.
26. Faix DJ. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013; 50(1): 23–36
27. Lee SM, An WS. New clinical criteria for septic shock: Serum lactate level as new emerging vital sign. *Journal of Thoracic Disease* 2016; 8(7):1388
28. Liu *et al.* Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *SpringerPlus* 2016; 5:2091.
29. Kofod K, Andersen O, Kronborg G, *et al.* Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 2007; 11:R38.

30. Han JH, Nachamkin I, Coffin SE, Gerber JS, *et al.* Use of a combination biomarker algorithm to identify medical intensive care unit patients with suspected sepsis at very low likelihood of bacterial infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(10):6494-6500
31. Reyes CS *et al.* Role of cytokines (interleukin-1 $\beta$ , 6, 8, tumour necrosis factor- $\alpha$ , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatrica*. 2003;92(2):221-227
32. Angeletti S, Dicuonzo G, Fioravanti M, De Cesaris M, *et al.* Procalcitonin, MR-proadrenomedullin, and cytokines measurement in sepsis diagnosis: Advantages from test combination. *Disease Markers*. 2015;2015:9515321
33. Wong HR, Lindsell CJ, Lahni P, Hart KW, Gibot S. Interleukin-27 as a sepsis diagnostic biomarker in critically ill adults. *Shock*. 2014;40(5): 382-386
34. Andaluz-Ojeda D *et al.* A combined score of pro-and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*. 2012;57(3):332-336
35. Kellum JA *et al.* Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: Results of the genetic and inflammatory markers of sepsis (GenIMS) study. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(15): 1655-1663