

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Sepsis merupakan kondisi yang mengancam jiwa, ditandai dengan disfungsi organ akibat disregulasi respon host terhadap infeksi (Singer *et al.*, 2016). Sepsis sebagai penyebab utama kematian di Amerika Serikat dan paling sering pada pasien dengan penyakit kritis non koroner di ruang perawatan intensif (Mayr *et al.*, 2014). Dimana kondisi diabetes mellitus meningkatkan resiko terjadinya infeksi dan sepsis tersebut (Koh *et al.*, 2012). Guna menentukan tatalaksana dan prognosis pada pasien sepsis diperlukan diagnosis dini dan akurat (Kumar, 2014). Pemeriksaan kultur darah merupakan standar baku emas dalam mendiagnosis sepsis. Namun pada pasien sepsis, kultur darah positif hanya 26,6% dan pemeriksaan ini membutuhkan waktu yang relatif lama (Bates *et al.*, 1997). Saat ini pada sepsis, pemeriksaan Prokalsitonin (PCT) merupakan penanda yang cepat dan spesifik (Dellinger *et al.*, 2013). PCT memiliki nilai sensitivitas 77%, spesifitas 79%, dan *area under curve* (AUC) 0,85 (Wacker *et al.*, 2013). Netrofilia dan limfositopenia didapatkan pada infeksi oleh bakteri (Wyllie *et al.*, 2004). Perbandingan neutrofil-limfosit memiliki keterkaitan dengan tingkat keparahan SIRS dan sepsis (Zahorec, 2001). Perbandingan neutrofil dengan limfosit telah diuji sebagai penanda diagnosis untuk infeksi bakteri, mempunyai nilai sensitifitas 91% dan spesifisitas 96%, dengan tingkat akurasi yang lebih baik dari C-reactive protein / CRP (Holub, 2011; Gurol *et al.*, 2014). Namun,

bagaimana kaitan perbandingan neutrofil-limfosit dengan prokalsitonin pada pasien DM tipe II sepsis khususnya pada geriatri masih perlu diteliti lebih lanjut.

Menurut tingkat keparahannya, sepsis dikategorikan menjadi sepsis & syok septik. Pembagian ini berdasarkan Konsensus Sepsis-3 tahun 2016 yang mendefinisikan sepsis jika didapatkan 2 poin atau lebih adanya disfungsi organ berdasarkan kriteria skor SOFA, meliputi respirasi, koagulasi, liver, kardiovaskular, kesadaran, dan renal (Seymour *et al.*, 2016; Singer *et al.*, 2016). Tingkat keparahan sepsis sebanding dengan peningkatan nilai mortalitas. Selain itu, berbagai penyakit komorbid juga mempengaruhi tingkat mortalitas. Untuk kawasan Asia, nilai rata-rata mortalitas pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif didapatkan data sebesar 45,5% (Phua *et al.*, 2011). Angka kejadian sepsis juga meningkat pada pasien lanjut usia atau geriatri, dimana usia juga sebagai nilai prediktor mortalitas selain ras, jenis kelamin maupun kondisi komorbid dan keparahan penyakit. Pada suatu studi menyimpulkan jika dibandingkan usia dewasa muda yang didiagnosis sepsis, pada pasien yang berusia lebih dari 60 tahun didapatkan 13 kali lipat terjadinya sepsis dan 2 kali lipat resiko kematian oleh karena sepsis (Martin *et al.*, 2006). Didapatkan data mortalitas sebesar 30% pada sepsis, 50% pada sepsis berat (*severe sepsis*) dan 80% pada syok septik (Jawad *et al.*, 2012). Insiden sepsis berat dan syok septik meningkat pada pasien usia lanjut sehingga menyebabkan peningkatan masuknya pasien di unit perawatan intensif. Pasien geriatri atau usia lanjut cenderung terkena sepsis akibat penyakit komorbid yang ada bersamaan, rawat inap berulang, rawat inap yang berkepanjangan sehingga kekebalan tubuh berkurang, adanya keterbatasan fungsional oleh karena penuaan itu sendiri (Nasa P *et al.*, 2012). Peningkatan angka mortalitas dapat

terjadi karena keterlambatan pemberian antibiotik yang tepat pada pasien sepsis. Pada saat 6 jam pertama setelah terjadi hipotensi, setiap keterlambatan waktu 1 jam pemberian antibiotik akan menurunkan rerata *survival* sebesar 7,6%. Sebaliknya, pemberian antibiotik yang tepat dalam waktu 1 jam memberikan peranan terhadap *survival* sekitar 79,9% (Kumar, 2014).

Sistem kekebalan tubuh abnormal pada usia lanjut dan masuk dalam keadaan immunosenescence. Immunosenescence secara patofisiologi sangat rumit dan multifaktorial. Didapatkan gangguan fungsional pada *cell mediated immunity* dan respon imun humoral seiring bertambahnya usia (Opal SM et al., 2005). Thymus sebagai organ utama yang terlibat pada imunitas adaptif mengalami atrofi dan pada usia 60 tahun kehilangan sebagian besar aktivitasnya (Haynes L. et al., 2002). Sel B dan jumlah sel plasma secara bertahap juga mengalami penurunan seiring proses penuaan (Weksler ME, 2000). Secara teori imun, proses penuaan ditandai dengan adanya penurunan fungsi imunologis baik pada imunitas alamiah maupun imunitas adaptif serta peningkatan terbentuknya autoantibodi. Selain itu, proses penuaan juga ditandai oleh adanya inflamasi kronik berderajat rendah (*inflammaging*). Kesemuanya menyebabkan meningkatnya kerentanan populasi usia lanjut terhadap penyakit infeksi, autoimun dan keganasan (Franceschi *et al.*, 2007; Pizza *et al.*, 2011). Respon imun terhadap sepsis diawali oleh interaksi antara komponen *host* dengan mikroorganisme patogen. Kondisi infeksi akan mengaktifkan sistem imun alamiah dan adaptif. Pada sistem imun alamiah, terjadi pengaktifan berbagai jalur sinyal transduksi dan faktor transkripsi sehingga mengaktifkan sejumlah gen untuk melepaskan berbagai sitokin pro-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi akan meningkatkan produksi dan mobilisasi neutrofil dari

sumsum tulang ke sirkulasi serta *delayed apoptosis* neutrofil sehingga terjadi neutrofilia di perifer. Sedangkan pada limfosit terjadi limfopenia karena apoptosis ekstensif sel limfosit (Holland & Gallin, 2010; Boomer *et al.*, 2011). Sitokin pro-inflamasi akan meningkatkan produksi PCT baik secara langsung maupun tidak langsung (Muller *et al.*, 2001; Carrol *et al.*, 2002). Kuman bakteri gram negatif menyebabkan respon inflamasi lebih besar yang ditandai peningkatan kadar PCT lebih tinggi dibandingkan kuman bakteri gram positif (Guo *et al.*, 2015). Peningkatan kadar PCT berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit (Bloos & Reinhart, 2014).

Jika dibandingkan dengan pemeriksaan prokalsitonin/PCT, pemeriksaan rasio neutrofil-limfosit lebih murah dengan parameter yang mudah dikerjakan serta tidak memerlukan alat pemeriksaan yang khusus. Sama seperti PCT, perubahan populasi sel leukosit mempunyai kinetik yang cepat, sehingga dapat menggambarkan peran neutrofil pada stadium awal respons peradangan. Perbandingan neutrofil-limfosit telah diuji sebagai penanda diagnosis dan prognosis pada pasien sepsis (Gurol *et al.*, 2014; Terradas, 2012; Holub, 2011). Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin pada pasien geriatri DM tipe-2 sepsis akibat kuman gram negatif. Sehingga, pemeriksaan ini dapat menjadi wacana yang mudah diaplikasikan oleh klinisi yang bekerja di daerah yang belum tersedia sarana pemeriksaan prokalsitonin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin pada pasien geriatri DM tipe-2 sepsis akibat kuman gram negatif.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Menentukan hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin dalam hal sensitifitas & spesifisitasnya terhadap skor SOFA pada pasien geriatri DM tipe-2 sepsis akibat kuman gram negatif.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui karakteristik pasien meliputi : rentang usia, jenis kelamin, sumber biakan kultur, dugaan sumber infeksi, hasil kultur gram negatif, kadar gula darah puasa & 2 jam post prandial, serta tingkat keparahan sepsis berdasarkan skor SOFA pada pasien geriatri di Instalasi Rawat Inap Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya
2. Menentukan perbandingan neutrofil-limfosit pada pasien geriatri DM tipe-2 sepsis akibat kuman gram negatif
3. Mengetahui kadar prokalsitonin pada pasien geriatri DM tipe-2 sepsis akibat kuman gram negatif
4. Mengetahui sensitifitas & spesifisitas antara rasio neutrofil-limfosit dan kadar prokalsitonin terhadap skor SOFA pada pasien geriatri DM tipe-2 sepsis akibat gram negatif.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan dan teknologi**

Penelitian ini dapat mendukung penelitian serupa sebelumnya yang menunjukkan korelasi sensitifitas & spesifisitas antara rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin dalam hal ini pada populasi pasien geriatri DM tipe-2 sepsis akibat kuman gram negatif.

### **1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan**

Hasil penelitian ini dapat menunjukkan sensitifitas & spesifisitas rasio neutrofil-limfosit dibandingkan prokalsitonin terhadap skor SOFA, sehingga memungkinkan klinisi dapat mempertimbangkannya sebagai alat bantu diagnosa pasien yang lebih cepat dan murah.

### **1.4.3 Manfaat bagi subyek penelitian**

Subyek penelitian akan mendapatkan informasi & edukasi mengenai penyakit sepsis serta pemantauan kondisi klinis yang lebih seksama secara langsung oleh peneliti.