

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada anak di negara industri dan negara berkembang. Keadaan ini sering dijumpai pada unit perawatan intensif anak.¹ Meskipun menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir, sepsis masih merupakan penyebab utama kematian pada anak dengan angka kematian yang bervariasi di tiap negara (12-25%).²⁻⁴

Kematian pada sepsis terjadi karena interaksi antara etiologi dasar, penyakit kronis, respon imun, serta saat deteksi dan terapinya. Hal ini menyebabkan pentingnya diagnosis dini agar tata laksana bisa diberikan segera sehingga dapat mengurangi angka kematian akibat sepsis.^{5,6} Terapi antibiotika yang sesuai dan diberikan secara awal, telah terbukti mengurangi mortalitas 5 kali lipat pada pasien dengan syok septik. Tetapi sebaliknya penggunaan antibiotik spektrum luas secara berlebihan akibat gejala yang tidak spesifik akan berdampak buruk mengingat risiko resistensi kuman. Selain itu, waktu perawatan di rumah sakit akan memanjang yang berdampak pada peningkatan biaya dan risiko infeksi nosokomial. Hal ini menyebabkan pentingnya deteksi sepsis atau menyingkirkan sepsis pada tahap awal, sehingga terapi yang efektif dapat segera diberikan.⁷

Kultur darah yang merupakan baku emas untuk diagnosis sepsis memiliki keterbatasan dimana membutuhkan waktu yang lama untuk menumbuhkan mikroorganisme pada media kultur.^{8,9} Hasil kultur juga sering negatif pada penderita yang sudah mendapat antibiotik, dan juga tergantung pada berbagai faktor teknis, seperti waktu dan tehnik pengambilan spesimen serta cara transport ke laboratorium.⁸ Kultur darah negatif didapatkan pada lebih dari 70% pasien sepsis, meskipun terdapat gejala klinis yang jelas akan adanya infeksi. Sehingga kultur tidak bisa dipakai sebagai pedoman untuk memberikan terapi lebih awal.¹⁰ Berbagai pemeriksaan laboratorium yang digunakan seperti hitung leukosit, bentuk leukosit immature (band), IT ratio, *C-reactive protein* (CRP) dan laju endap darah (LED), memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang rendah untuk diagnosis dini sepsis. Kadar parameter tersebut bisa rendah pada penderita sepsis yang mendapat kortikosteroid atau terapi sitotoksik dan bisa tinggi pada keadaan SIRS (*Systemic Inflammation Respons Syndrome*) non infeksi seperti luka bakar, trauma, pankreatitis, penyakit auto imun, dan rejeksi transplantasi.⁸

Dalam praktik klinik sering sulit membedakan antara SIRS pada sepsis dengan SIRS non infeksi, hal ini disebabkan karena manifestasi klinis yang sama dan kondisi SIRS non

infeksi sering mencetuskan infeksi sekunder. Meskipun infeksi bisa diperkirakan dari awal, tetapi biasanya membutuhkan waktu 3-5 hari sebelum diagnosis definitif bisa dikonfirmasi atau disingkirkan dengan pemeriksaan laboratorium. Membedakan sepsis dengan SIRS yang lain sangat penting untuk menetapkan pemberian terapi, seperti pemberian antibiotika.¹¹ Sehingga dibutuhkan suatu marker biokimia yang efektif, akurat dan cepat untuk mendukung, atau menyingkirkan diagnosis infeksi.¹¹

Respon pejamu terhadap infeksi bakteri melibatkan aktivasi mekanisme imun kompleks dan pelepasan berbagai mediator inflamasi, sehingga dianggap beberapa mediator bisa digunakan sebagai marker infeksi atau menentukan tingkat keparahan.¹¹ Selama beberapa tahun terakhir, beberapa marker telah diuji sebagai suatu tanda yang sesuai untuk infeksi dan sepsis, tetapi tidak satupun yang dapat membedakan proses inflamasi karena infeksi atau bukan karena infeksi.⁶ Procalcitonin dan CRP (*C-reactive protein*) yang sudah banyak diteliti sebagai biomarker ternyata juga masih jauh dari ideal, karena adanya faktor perancu dan positif palsu, dimana kadarnya juga meningkat pada proses inflamasi yang lain seperti trauma, post operatif, resusitasi henti jantung, atau syok kardiogenik.¹²⁻¹⁵

Salah satu marker yang banyak diteliti saat ini adalah reseptor Fc (*Fraction Crystallizable*) pada netrofil karena sel ini merupakan komponen penting pada sistem imun alami (innate) dan teraktivasi pada awal proses infeksi. Reseptor ini sangat penting untuk fagositosis bakteri yang efektif dan kompleks imun. Salah satu dari reseptor Fc untuk IgG ini adalah Fc γ RI (CD64). Pada keadaan normal, molekul ini diekspresikan pada makrofag, monosit, dan eosinofil, dan hanya diekspresikan dalam kadar yang rendah oleh netrofil normal. Regulasinya akan meningkat pada permukaan netrofil sebagai respon fisiologis terhadap komponen dinding sel mikroba seperti lipopolisakarida, produk pemecahan komplemen, dan beberapa sitokin (interferon γ , *tumor necrosis factor α* (TNF- α), interleukin 8, interleukin 12). Peningkatan ekspresi CD64 terjadi dalam waktu 4 sampai 6 jam setelah stimulasi oleh faktor-faktor diatas dan ketika terjadi pemulihan atau tidak ada lagi stimulasi dari faktor-faktor tersebut, ekspresi CD64 netrofil akan menurun dalam 48 jam dan kadarnya akan kembali normal dalam 7 hari.^{16,17} Karakteristik ini mengesankan bahwa CD64 bisa digunakan untuk membedakan infeksi sistemik dengan respon inflamasi lain yang bukan disebabkan oleh infeksi, seperti luka bakar, trauma, pankreatitis, penyakit auto imun, dan reaksi penolakan transplantasi.^{8,11,18-20} Dengan pemeriksaan CD64 netrofil kita dapat mengetahui perlu atau tidaknya diberikan antibiotika pada keadaan inflamasi, sehingga pemberian antibiotika dapat dimulai lebih awal dan lebih rasional tanpa menunggu hasil kultur. Pemeriksaan CD64 yang negatif dalam 24 jam dari sangkaan infeksi membolehkan

klinisi untuk menghentikan pemberian terapi antimikroba, sehingga mengurangi pemakaian antibiotik yang tidak perlu dan sekaligus menurunkan biaya.⁷

Dalam beberapa penelitian, CD64 merupakan biomarker yang sangat menjanjikan sebagai deteksi awal terjadinya sepsis. Groselj-Grenc (2009) memperlihatkan bahwa CD64 mampu membedakan antara sepsis (SIRS infeksi) dan SIRS non infeksi lebih baik dari CRP (*C-Reactive Protein*) dan PCT (*procalcitonin*).²¹ Stubljar (2014) mendapatkan bahwa CD64 netrofil merupakan satu-satunya biomarker yang negatif pada kasus SIRS non infeksi.²² Cid (2010) melakukan studi meta analisis tentang CD64 dimana pada studi sepsis anak mereka menemukan rata-rata sensitifitas CD64 adalah 71% dan rata-rata spesifisitas adalah 87%.²³ Studi meta analisis sepsis pada neonatus, anak dan dewasa yang dilakukan oleh Li (2013) mendapatkan sensitifitas CD64 netrofil sebesar 76% dan spesifisitas 85%.²⁴ Allen (2002) menemukan sensitifitas dan spesifitas ekspresi CD64 pada netrofil untuk diagnosis infeksi sistemik adalah 85% dan 91%.⁸ De Jong (2016) mendapatkan bahwa CD64 netrofil bisa membedakan pasien sakit kritis antara kultur positif dan kultur negatif serta berkorelasi dengan keparahan sepsis.²⁵ Djorjevic (2015) menemukan bahwa index CD64 netrofil saat hari pertama merupakan prediktor *outcome* yang baik.²⁶ Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui peranan CD64 netrofil sebagai biomarker diagnosis dini dan prognosis sepsis pada anak yang mengalami SIRS.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana peran CD64 netrofil sebagai parameter diagnostik dan prognostik sepsis pada anak yang menderita SIRS ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui peranan CD64 netrofil sebagai parameter diagnostik dan prognostik sepsis pada anak yang menderita SIRS.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui peranan CD64 netrofil sebagai parameter prognostik sepsis dengan melihat hubungan antara index CD64 netrofil pada anak yang menderita SIRS saat awal masuk rumah sakit dengan luaran derajat klinis saat akhir rawatan.
2. Mengetahui nilai diagnostik index CD64 netrofil dengan uji sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (NPP) dan nilai prediksi negatif (NPN) CD64 netrofil

dibandingkan dengan baku emas kultur bakteri darah pada anak yang menderita SIRS.

3. Menentukan batasan diagnosis sepsis berdasarkan *cut-off point* index CD64 netrofil pada penderita SIRS.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat dalam bidang akademik :

Hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan mengenai peranan CD64 netrofil sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS.

2. Manfaat dalam pengabdian masyarakat/praktek klinis :

Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan bagi tenaga medis dalam mendiagnosis dini sepsis karena bakteri dan menentukan perlu atau tidaknya pemberian antibiotik pada anak yang mengalami SIRS, sehingga tata laksana awal dapat dilakukan secara cepat dan tepat sehingga prognosis sepsis lebih baik sesuai EGDT (*Early Goal Directed Therapy*) sepsis dan menghindari pemborosan biaya serta kemungkinan risiko resistensi kuman karena pemberian antibiotik yang tidak perlu.

3. Manfaat dalam pengembangan penelitian :

Data pada penelitian ini dapat dipergunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut.



