

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis sampai saat ini masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien rawat inap di rumah sakit, khususnya pasien dengan kondisi kritis. World Health Organization (WHO) menetapkan sepsis sebagai salah satu prioritas kesehatan global karena mencakup 20% dari seluruh penyebab kematian di dunia (WHO, 2020). Insiden sepsis di RS DR. M. Djamil Padang meningkat hampir 50% tiap tahun. Data yang dihimpun pada tahun 2010-2013 menyebutkan sebanyak 351 pasien, 512 pasien, 757 pasien, dan 734 pasien dengan sepsis sebagai diagnosis utama (Hidayati *et al.*, 2016).

Patogen penyebab sepsis secara umum dapat dibedakan menjadi bakteri, virus, jamur dan parasit. Kasus sepsis didominasi oleh bakteri yaitu hampir 90% berdasarkan data yang dihimpun hingga tahun 2020 (Dyck *et al.*, 2024). Sepsis dimulai saat patogen atau toksin dilepaskan ke sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi berlebihan dan menyebabkan kerusakan jaringan serta kegagalan organ (Singer *et al.*, 2016; Sheehan *et al.*, 2022).

Surviving Sepsis Campaign 2021 menjelaskan bahwa deteksi dini dan akurat infeksi bakteri merupakan hal penting pada sepsis, karena pemberian antibiotik pada kasus sepsis virus dan jamur terbukti tidak efektif dan dapat menimbulkan efek samping. Kondisi sebaliknya yaitu pada pasien sepsis bakterialis, setiap jam tanpa pengobatan antibiotik yang tepat berkorelasi dengan peningkatan angka kematian di rumah sakit sebanyak 9%. Penggunaan antibiotik

berlebihan sangat berhubungan dengan peningkatan kejadian resistensi antibiotik (Evans *et al.*, 2021; Fleischmann-Struzek *et al.*, 2022).

Pemeriksaan biakan darah merupakan baku emas untuk membuktikan keberadaan mikroorganisme penyebab infeksi pada sepsis. Tantangan diagnosis sepsis bakterialis adalah kondisi infeksi tidak selalu dapat dikonfirmasi ketika memulai pengobatan karena kondisi sepsis dengan hasil biakan darah negatif dapat ditemukan pada 30-40% kasus, serta pemeriksaan membutuhkan waktu lama (sekitar 3-7 hari), biaya yang lebih tinggi dan tidak semua fasilitas layanan kesehatan dapat melakukan pemeriksaan biakan darah. Kondisi tersebut menyebabkan keterlambatan diagnosis dan tatalaksana sepsis terutama pada fase awal sepsis. Hal ini mendasari perlunya pemeriksaan yang dapat digunakan untuk melengkapi diagnosis dini sepsis bakterialis (Singer *et al.*, 2016; Ayres *et al.*, 2019; Guarino *et al.*, 2023).

Prokalsitonin (PCT) merupakan pemeriksaan alternatif yang saat ini telah digunakan secara luas bersama penilaian klinis untuk diagnosis sepsis serta untuk memulai dan menghentikan pemberian antibiotik pasien sepsis. Peningkatan kadar PCT dalam darah memberikan prediksi positif terhadap sepsis terutama bakteri karena bakteri merupakan stimulan kuat terhadap produksi PCT. Keterbatasan pemeriksaan PCT yaitu memerlukan biaya relatif tinggi dan tidak selalu tersedia di berbagai rumah sakit (Samsudin and Vasikaran, 2017; Evans *et al.*, 2021).

Alternatif lain pemeriksaan cepat dan ekonomis untuk membantu diagnosis sepsis bakterialis diperlukan sebelum hasil pemeriksaan biakan darah diketahui atau kondisi tidak dapat dilakukan pemeriksaan PCT. Deteksi *immature granulocyte percentage* (IG%) dari pemeriksaan hematologi darah lengkap dapat menjadi salah

satu pilihan. Fitur penting pada sebagian besar alat hematologi otomatis dilengkapi kemampuan untuk identifikasi dan mengukur granulosit imatur (Kim *et al.*, 2015; Ayres *et al.*, 2019).

Pemeriksaan IG% didasarkan oleh peran penting neutrofil pada sistem imun non-spesifik (*innate immune system*) untuk mengendalikan infeksi bakteri. Peningkatan sitokin pro-inflamasi pada sepsis akan meningkatkan stimulasi *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) di sumsum tulang melalui jalur “*emergency granulopoiesis*” sehingga mendorong pelepasan granulosit matur dan imatur dari sumsum tulang ke sirkulasi serta lokasi infeksi di jaringan. Kondisi sepsis juga akan melemahkan aktivitas antimikroba, disregulasi migrasi neutrofil, pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NET) dan penekanan sistem imun adaptif (Jarczak *et al.*, 2021; Shen *et al.*, 2021).

Keuntungan penggunaan IG% adalah hasil dapat diperoleh dari pemeriksaan hematologi lengkap sehingga tidak memerlukan protokol laboratorium lebih lanjut, sedangkan penanda lain memerlukan waktu, prosedur, dan biaya tambahan. Keuntungan lainnya adalah IG% cenderung tinggi pada sepsis dengan jumlah leukosit berapapun. Pasien sepsis dapat dijumpai kondisi neutropenia, dalam situasi ini peningkatan IG% dapat berguna untuk mengidentifikasi infeksi akut bahkan ketika belum dicurigai sebagai pasien sepsis (Maenhout and Marcelis L, 2014; Ayres *et al.*, 2019).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa IG% signifikan secara klinis untuk deteksi dini infeksi bakteri atau dalam memprediksi risiko sepsis di unit perawatan intensif. Sebagian besar penelitian dilakukan pada pasien neonatus dan

anak, sedangkan penelitian pada populasi sepsis dewasa masih terbatas (Ayres *et al.*, 2019; Guarino *et al.*, 2023).

Penelitian potong lintang Ayres *et al.* (2019) di Brazil mengevaluasi IG% pada alat hematologi otomatis Sysmex XE-5000 sebagai penanda sepsis bakterialis berdasarkan hasil biakan darah pada 301 pasien sepsis usia ≥ 18 tahun. Penelitian tersebut melaporkan bahwa terdapat hubungan antara hasil biakan darah dengan IG% ($p=0,009$). *Immature granulocyte percentage* dapat menjadi penanda tambahan untuk diagnosis sepsis bakterialis (*area under the receiver operating characteristics curve/ AUROC = 0,75*), *cut-off point* IG% sebesar 2% mampu menyingkirkan diagnosis lain sepsis berdasarkan hasil biakan darah dengan sensitivitas 43,2% dan spesifisitas 76,9%. Peningkatan *cut-off point* IG% menjadi 3% didapatkan sensitivitas 32,4% dan spesifisitas 83,3%.

Penelitian Jeon *et al.* (2021) di Korea Selatan mengevaluasi efektivitas IG% pada alat hematologi otomatis Sysmex XN sebagai indikator prognostik 117 pasien dewasa dengan luka bakar, didapatkan data 26 pasien disertai sepsis (22,2%) dan 91 pasien non-sepsis (77,8%). Nilai median IG% kelompok sepsis secara signifikan lebih tinggi daripada non-sepsis, yaitu median IG% kelompok sepsis 6,4% (3,1%-11,6%) dan kelompok non-sepsis 1,4% (0,6%-4,4%). Analisis kurva *receiver operating characteristics* (ROC) dilakukan untuk evaluasi perbedaan sensitivitas dan spesifisitas IG% pada kelompok sepsis dan non-sepsis. *Area under curve* (AUC) IG% pada *cut-off point* 3% adalah 0,77 (IK 95%: 0,68-0,84), dengan sensitivitas 76,9% dan spesifisitas 86,1%.

Penelitian Jayasekara *et al.* (2021) di Sri Lanka melakukan penelitian potong lintang untuk menilai signifikansi IG% menggunakan alat hematologi

otomatis Mindray BC-6800 pada 55 neonatus usia <14 hari dengan diagnosis suspek sepsis neonatal awitan dini. Hasil penelitian tersebut adalah sensitivitas IG% dengan *cut-off point* 0,5% yaitu 73,3% dan NPV 42,9%, sedangkan jika *cut-off point* IG% dinaikan menjadi 3% didapatkan sensitivitas 33,3% dan NPV 70,6%.

Penelitian Bhansaly *et al.* (2022) di India pada 137 pasien kondisi kritis usia ≥ 15 tahun saat pasien datang ke IGD didapatkan sebanyak 79 pasien dengan diagnosis sepsis. Hasil biakan darah positif 37 pasien (46,8%) dan dilaporkan IG% signifikan membedakan pasien sepsis bakterialis dengan sepsis non-bakterialis (AUROC 0,888; IK 95%: 0,818-0,945) pada *cut-off point* 1,22% (sensitivitas 92,4% dan spesifisitas 87,3%).

Alat hematologi otomatis yang tersedia di laboratorium sentral RS Dr. M. Djamil Padang yaitu Sysmex XN-1000 dan XN-1500, telah dilengkapi fitur perhitungan IG%. Kondisi saat ini nilai IG% belum disertakan pada hasil yang dilaporkan kepada klinisi karena belum adanya data tentang nilai diagnostik IG% tersebut. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai nilai diagnostik IG% pada alat hematologi otomatis Sysmex XN di RS Dr. M. Djamil Padang sebagai penanda infeksi bakteri pada pasien sepsis terutama pada populasi pasien sepsis dewasa.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Berapakah nilai diagnostik *immature granulocyte percentage* sebagai penanda infeksi bakteri pada pasien sepsis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis nilai diagnostik *immature granulocytes percentage* sebagai penanda infeksi bakteri pada pasien sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai *immature granulocyte percentage* pada kelompok infeksi bakteri pasien sepsis.
2. Mengetahui nilai *immature granulocyte percentage* pada kelompok infeksi non-bakteri pasien sepsis.
3. Menganalisis nilai diagnostik (sensitivitas, spesifitas, *positive predictive value*, dan *negative predictive value*) *immature granulocyte percentage* sebagai penanda infeksi bakteri pada pasien sepsis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Memahami nilai diagnostik *immature granulocyte percentage* dan penanda infeksi bakteri pada pasien sepsis.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan informasi mengenai nilai diagnostik *immature granulocyte percentage* sebagai tambahan penanda infeksi bakteri pada pasien sepsis.

1.4.3 Bagi Pemerintah

Memberikan strategi penerapan pemanfaatan parameter ekonomis dan praktis yaitu nilai diagnostik *immature granulocyte percentage* untuk identifikasi infeksi bakteri pada pasien sepsis terutama di fasilitas layanan kesehatan yang belum memiliki unit pemeriksaan biakan darah dan PCT.