

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan sindrom klinis kompleks yang ditandai disregulasi respons pejamu terhadap infeksi sehingga terjadi disfungsi organ yang mengancam jiwa. Kondisi ini berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas global dengan kecenderungan peningkatan insidensi yang progresif (Srzić *et al.*, 2022). Mortalitas 28 hari pada pasien sepsis dapat digunakan untuk menilai respons pasien terhadap intervensi pada fase kritis setelah serangan akut serta menjadi titik akhir klinis relevan yang banyak digunakan dalam penelitian (Mehta *et al.*, 2022). Identifikasi parameter prognostik yang objektif, mudah diukur, dan mampu mencerminkan derajat keparahan serta risiko luaran buruk secara dini menjadi kebutuhan penting dalam pengelolaan pasien sepsis (Rizal *et al.*, 2020).

Penggunaan penanda penting untuk deteksi dini, prognosis, dan pemantauan terapi pasien sepsis (Srzić *et al.*, 2022; Swain, 2025). Sampai saat ini belum terdapat penanda universal untuk menggambarkan kompleksitas patogenesis serta menjadi prediktor prognosis sepsis (Kim & Choi, 2020; Zhang *et al.*, 2024; Swain, 2025).

Signal Peptide-CUB-EGF-Like Domain-Containing Protein-1 (SCUBE-1) merupakan famili protein SCUBE yang berperan sebagai ko-reseptor jalur pensinyalan reseptor tirosin kinase. Peptida ini diproduksi dan disimpan dalam granula alfa trombosit yang belum teraktivasi, diekspresikan sebagai glikoprotein pada permukaan trombosit dan sel endotel. Beberapa penelitian menunjukkan peran SCUBE-1 sebagai penanda potensial yang menunjukkan relevansi biologis dan klinis untuk dievaluasi dalam konteks sepsis (Sahoo *et al.*, 2023).

Inflamasi pada sepsis memicu mikrotrombosis akibat hipoksia, mengakibatkan kerusakan endotel yang melepaskan SCUBE-1 ke sirkulasi. SCUBE-1 berpindah dari granula alfa ke permukaan trombosit saat terjadi stimulasi patologis dan dilepaskan secara proteolitik selama proses aktivasi dan agregasi trombosit. Molekul ini selanjutnya terintegrasi ke dalam trombus dan berperan dalam proses adhesi serta agregasi trombosit. Peningkatan kadar SCUBE-1 plasma menjadikan SCUBE-1 sebagai penanda relevan untuk menilai derajat aktivasi trombosit pada berbagai kondisi sepsis (Altuntaş *et al.*, 2023; Sahoo *et al.*, 2023).

Penelitian Erdogan *et al.*, pada tahun 2021 dalam menyelidiki potensi prognosis SCUBE-1 sebagai prediktor mortalitas 28 hari terhadap 187 pasien sepsis di ICU Adana City Hospital, Turki, mendapatkan kadar SCUBE-1 dengan nilai *cut-off* $\geq 4,73$ ng/mL sebagai prediktor signifikan untuk mortalitas 28 hari pasien sepsis. Analisis kurva ROC mendapatkan bahwa peningkatan kadar SCUBE-1 akibat kerusakan endotel yang dipicu proses inflamasi pada kondisi sepsis menunjukkan kemampuan diagnostik yang baik dengan nilai *area under the curve*/ AUC: 0,813; IK 95%: 0,747-0,879, $p < 0,001$, dengan sensitivitas 81,3% dan spesifisitas 75,6%. Penelitian ini mendapatkan korelasi yang cukup tinggi antara kadar SCUBE-1 dengan skor SOFA ($r = 0,621$; $p < 0,001$) dan kadar laktat serum ($r = 0,575$; $p < 0,001$).

Kadar SCUBE-1 merupakan penanda tromboinflamasi yang merefleksikan aktivasi trombosit dan disfungsi endotel, dua mekanisme kunci dalam patogenesis sepsis. Berbeda dengan *C-reactive protein*/ CRP yang merupakan reaktan fase akut yang meningkat lebih lambat (peningkatan 24-48 jam pascaonset) dengan spesifisitas diagnostik rendah, serta prokalsitonin/ PCT yang meskipun lebih spesifik terhadap infeksi bakterial namun tetap merepresentasikan respons inflamasi sistemik sekunder yang dimediasi sitokin. SCUBE-1 diekspresikan lebih dini sebagai konsekuensi langsung degranulasi trombosit dan disrupsi endotel, sehingga berpotensi sebagai prekursor dini kegagalan organ yang lebih relevan dan lebih unggul dibandingkan penanda konvensional dalam stratifikasi risiko luaran sepsis (Erdogan *et al.*, 2022; Zhong *et al.*, 2025).

Penelitian pada tahun 2025 untuk menilai manfaat SCUBE-1 sebagai alat diagnosis, prediktor prognosis, serta luaran klinis 88 pasien sepsis di Turki, mendapatkan nilai *cut-off* optimal kadar SCUBE-1 $\geq 9,00$ ng/mL sebagai prediktor mortalitas 28 hari. Penelitian ini menyimpulkan bahwa meskipun SCUBE-1 menunjukkan akurasi diagnostik yang baik untuk sepsis (AUC: 0,742; IK 95%: 0,663-0,851; $p < 0,001$) dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 75%, peneliti tidak menemukan hubungan bermakna antara kadar SCUBE-1 dengan skor klinis (Wells, *revised* Geneva, sPESI) maupun klasifikasi risiko mortalitas 30 hari ($p > 0,05$). Temuan ini menunjukkan bahwa SCUBE-1 tidak berkorelasi dengan derajat keparahan sehingga belum dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas (Aksoy *et al.*, 2025).

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan kontribusi SCUBE-1 sebagai prediktor mortalitas 28 hari pasien sepsis dengan perolehan nilai *cut-off* bervariasi. Variasi nilai *cut-off* dipahami sebagai konsekuensi dari variasi karakteristik klinis dan distribusi luaran. Penanda merupakan parameter statistik yang sangat dipengaruhi oleh perbedaan faktor genetik dan profil komorbiditas populasi penelitian, hal ini secara statistik berpotensi memengaruhi distribusi kadar SCUBE-1 yang akhirnya menggeser titik optimal kurva ROC. Peneliti menekankan bahwa penetapan *cut-off* penanda memerlukan pendekatan berbasis populasi untuk menjamin stabilitas akurasi diskriminatif pada *setting* klinis yang berbeda (Erdogan *et al.*, 2022; Aksoy *et al.*, 2025).

Systemic inflammatory response index (SIRI) merupakan nilai yang mengintegrasikan neutrofil, monosit, dan limfosit absolut, dikenal lebih komprehensif untuk menggambarkan status inflamasi secara objektif (Zhou *et al.*, 2021; Ru & Luo, 2023). Analisis regresi logistik Xu *et al.*, terhadap sepsis, SIRI, serta kegunaannya sebagai prediktor mortalitas terhadap 401 pasien sepsis di Cina pada tahun 2025 menunjukkan hubungan signifikan peningkatan nilai SIRI dengan risiko prognosis buruk pada pasien sepsis. Setiap kenaikan satu poin nilai SIRI meningkatkan risiko mortalitas sebesar 1,5% (OR: 1,015; IK 95%: 1,003-1,028; $p < 0,001$). Nilai $SIRI \geq 6,1$ yang ditentukan melalui analisis regresi logistik digunakan sebagai titik prediktif yang berhubungan secara independen dengan peningkatan risiko prognosis yang lebih buruk hampir dua kali lipat dibandingkan dengan nilai $SIRI \leq 6,1$ (*adjusted* OR: 1,981; IK 95%: 1,255-3,126; $p < 0,001$). Analisis kurva ROC memperlihatkan bahwa SIRI memiliki nilai AUC sebesar 0,682 (IK 95%: 0,626-0,737, $p < 0,001$) yang lebih tinggi dibandingkan skor SOFA (AUC: 0,626; IK 95%: 0,567-0,685, $p < 0,001$) dan APACHE II (AUC: 0,597; IK 95%: 0,533-0,661, $p < 0,001$). Nilai ini menunjukkan kemampuan diskriminatif dan akurasi nilai SIRI yang relatif lebih baik sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis.

Hasil ini berlawanan dengan penelitian Terzi *et al.*, yang mengevaluasi nilai SIRI sebagai prediktor mortalitas 30 hari terhadap 240 pasien sepsis di Italia pada tahun 2025. Analisis kurva ROC mendapatkan nilai *cut-off* optimal $SIRI \geq 1,68$ sebagai prediktor mortalitas 30 hari pasien sepsis (AUC: 0,609; IK 95%: 0,544-0,672, $p = 0,042$), yang mencerminkan kemampuan diskriminatif terbatas dengan

sensitivitas 69,4% dan spesifisitas 50,3%. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa penambahan SIRS dalam model prediktif tidak secara signifikan meningkatkan akurasi SIRS sebagai prediktor mortalitas ($p=0,072$).

Nilai NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*) digunakan secara luas sebagai penanda sederhana yang menggambarkan stres fisiologis tubuh (Gao *et al.*, 2025; Thang *et al.*, 2025). Nilai NLR tinggi mencerminkan inflamasi tidak terkontrol (neutrofilia) disertai imunoparalisis akibat apoptosis limfosit (Nayak *et al.*, 2025). Analisis ROC pada studi yang meneliti nilai diagnostik NLR pada tahun 2024 terhadap 2.096 pasien di Cina mendapatkan nilai *cut-off* NLR $\geq 22,9$ sebagai prediktor mortalitas 28 hari pada pasien sepsis (AUC: 0,848; IK 95%: 0,794-0,902, $p < 0,001$) dengan sensitivitas 81,3% dan spesifisitas 75,0% (Zhang *et al.*, 2024).

Studi untuk menilai hubungan antara NLR dan mortalitas terhadap 865 pasien sepsis di Lebanon pada tahun 2022 mendapatkan hasil kontradiktif. Analisis ROC menemukan nilai *cut-off* optimal NLR $\geq 14,20$ sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis (AUC: 0,552; IK 95%: 0,504-0,599, $p=0,03$) dengan sensitivitas 44,8% dan spesifisitas 65,3%. Penelitian ini mendapatkan bahwa NLR tidak terkait secara sepsis dengan mortalitas, sehingga kemampuan prognostiknya sangat terbatas (Chebl *et al.*, 2022).

Nilai PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*) berfungsi sebagai indikator keterlibatan trombotik dalam proses inflamasi sistemik (Rizal *et al.*, 2020; Ilyas *et al.*, 2024). Tinjauan sistematis dan meta-analisis yang menggabungkan 16 studi untuk menilai hubungan PLR dan mortalitas pasien sepsis oleh Wang *et al.*, pada tahun 2022 terhadap 2.403 pasien sepsis, mendapatkan nilai PLR yang tinggi dijumpai pada pasien yang meninggal akibat sepsis. Penelitian ini menunjukkan potensi PLR sebagai penanda prognostik sepsis yang mudah diintegrasikan sebagai prediktor mortalitas akibat sepsis.

Analisis kurva ROC pada studi kohort retrospektif di ICU Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang memperoleh nilai *cut-off* optimal PLR $\geq 272,2$ sebagai prediktor mortalitas 28 hari terhadap 91 pasien sepsis (AUC: 0,891; IK 95%: 0,809-0,947; $p=0,001$) dengan sensitivitas 84% dan spesifisitas 80,49%. Studi ini menekankan bahwa nilai PLR dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas yang reliabel pada pasien sepsis, serta memiliki performa diagnostik

yang tinggi, mudah diukur, murah, dan tersedia secara luas di fasilitas kesehatan (Rizal *et al.*, 2020).

Studi retrospektif oleh Cebeci dan Bayraktar pada tahun 2025 di Turki terhadap 446 pasien sepsis di ICU tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan mortalitas 28 hari. Analisis komparatif menggunakan uji Mann-Whitney menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan nilai PLR antara kelompok *survivor* dan *non-survivor* (236 dan 212,5; $p = 0,952$), sehingga tidak dapat dievaluasi sebagai prediktor independen mortalitas.

Kadar SCUBE-1 dinilai berpotensi menjadi prediktor mortalitas 28 hari pasien sepsis yang lebih unggul karena mencerminkan keterlibatan endotel dan aktivasi platelet, dua komponen kunci dalam patogenesis sepsis. Penelitian terkait SCUBE-1 sebagian besar masih berorientasi pada model hewan coba dan penelitian yang secara spesifik mengevaluasi kadar SCUBE-1 dengan luaran klinis pasien sepsis di Indonesia masih sangat terbatas. Penelitian mengenai SIRI, NLR, dan PLR telah banyak dilaporkan dalam berbagai studi, namun demikian, parameter tersebut masih menunjukkan keterbatasan akurasi serta terdapat variabilitas nilai *cut-off*, sensitivitas, dan spesifisitas antar populasi. Parameter tersebut umumnya baru menunjukkan perubahan bermakna setelah respons inflamasi sistemik berkembang lebih lanjut. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk menganalisis kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana karakteristik demografi, klinis, serta distribusi status mortalitas selama masa perawatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
2. Berapakah kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR pasien sepsis yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR berdasarkan mortalitas pasien sepsis dalam rawatan 28 hari di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
4. Apakah kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR memiliki performa

prediktif terhadap mortalitas 28 hari pada pasien sepsis yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografi, klinis, serta distribusi status mortalitas selama masa perawatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang
2. Mengetahui kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR pasien sepsis yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang
3. Menganalisis perbedaan kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR berdasarkan mortalitas pasien sepsis dalam rawatan 28 hari di RSUP Dr. M. Djamil Padang
4. Menganalisis nilai *cut-off* dan performa prediktif kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR sebagai prediktor mortalitas 28 hari pasien sepsis yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Memahami peran kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR sebagai prediktor mortalitas 28 hari pada pasien sepsis.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan dasar ilmiah mengenai pemanfaatan penanda tromboinflamasi, khususnya kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR sebagai alat bantu dengan nilai akurasi yang baik untuk stratifikasi risiko luaran dan prediktor mortalitas pasien sepsis.

1.4.3 Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Memberikan tambahan bukti ilmiah mengenai nilai prediktif penanda tromboinflamasi, khususnya kadar SCUBE-1, nilai SIRI, NLR, dan PLR serta menjadi referensi pengembangan model prediktor mortalitas pasien sepsis untuk penelitian selanjutnya.