

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH TROMBOSIT, MEAN PLATELET VOLUME,
DAN PLATELETCRIT DENGAN MORTALITAS PADA PASIEN SEPSIS YANG
DIRAWAT DI RUMAH SAKIT dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

Muhammad Ogan Islakhul Idham

165070101111030

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH TROMBOSIT, MEAN PLATELET VOLUME,
DAN PLATELETCRIT DENGAN MORTALITAS PADA PASIEN SEPSIS YANG
DIRAWAT DI RUMAH SAKIT dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

Oleh :

Muhammad Ogan Islakhul Idham

NIM 165070101111030

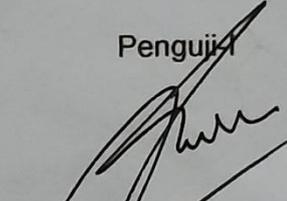
Telah diuji pada

Hari : Selasa

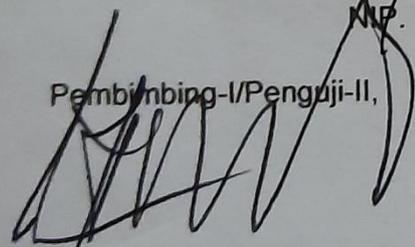
Tanggal : 12 November 2019

dan dinyatakan lulus oleh :

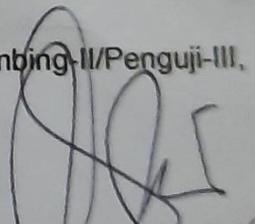
Penguji-I


dr. Taufiq Abdullah, Sp.EM
NIP. 198408112009121004

Pembimbing-I/Penguji-II,


dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK
NIP. 197308171999032001

Pembimbing-II/Penguji-III,


dr. Dewi Indriastari, Sp.PD
NIP. 2016098304192001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran,


dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)
NIP. 196310221996012001

ABSTRAK

Idham, Muhammad Ogan Islakhul. 2019. **Hubungan Antara Jumlah Trombosit, Mean Platelet Volume, dan Plateletcrit dengan Mortalitas pada Pasien Sepsis yang Dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK, Pembimbing (2) dr. Dewi Indiestari Sp.PD

Sepsis merupakan masalah kesehatan global yang menyerang jutaan orang setiap tahunnya dengan angka mortalitas yang tinggi. Pada sepsis terjadi inflamasi sistemik yang tidak teratur yang mengakibatkan penurunan produksi trombosit, peningkatan penggunaan trombosit dan peningkatan penghancuran trombosit sehingga terjadi perubahan pada jumlah trombosit, nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Plateletcrit* (PCT). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis. Penelitian ini adalah penelitian *cohort* dimana lima puluh dua penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang (November 2018 sampai April 2019) dilakukan pemeriksaan jumlah trombosit, MPV dan PCT pada hari pertama diagnosis sepsis ditegakkan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MPV pada kelompok meninggal lebih tinggi dibandingkan kelompok hidup ($p=0,011$), tetapi tidak ditemukan perbedaan pada jumlah trombosit ($p=0,778$) dan PCT ($p=464$). Terdapat korelasi positif antara MPV dengan mortalitas pasien sepsis ($r=0,349$). Namun, jumlah trombosit ($r=0,051$) dan PCT ($r=0,116$) tidak memiliki korelasi dengan mortalitas pasien sepsis. MPV memiliki *Area Under the Curve* (AUC) sebesar 0,737 dengan sensitivitas 52,6% dan spesifisitas 92,9% pada *cut-off* 10,55 fL. Analisis Risiko Relatif (RR) MPV dengan *cut-off* 10,55 fL didapatkan pasien sepsis dengan MPV $\geq 10,55$ fL, memiliki risiko 1,64 kali lebih tinggi mengalami kematian. Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat korelasi positif antara nilai MPV dengan mortalitas pasien sepsis.

Kata Kunci: Sepsis, Mortalitas, Trombosit, MPV, *Plateletcrit*

ABSTRACT

Idham, Muhammad Ogan Islakhul. 2019. ***Correlation between Platelet Count, Mean Platelet Volume and Plateletcrit with Outcome in Sepsis Patients in Saiful Anwar Hospital Malang***. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisor (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK, Supervisor (2) dr. Dewi Indiestari Sp.PD

Sepsis is a global health problem that attacks millions of people every year and has high mortality rates. In sepsis, uncontrolled systemic inflammation cause decrease in platelet production, increase consumption, obliteration, or sequestration in the spleen. So, platelet count, Mean Platelet Volume (MPV) and lateletcrit (PCT) will be varied. This study aimed were to determine the association between platelet count, MPV and PCT with mortality in sepsis patients. Fifty-two sepsis patients treated at dr. Saiful Anwar Hospital Malang (from November 2018 to April 2019) were tested for platelet count, MPV anad PCT on the first day of the diagnosis of sepsis was made. The results showed that MPV in non survirors was higher than survivors ($p=0.011$), while there were no significant different in platelet count ($p=0.778$) and PCT ($p=0.464$). There was a positive correlation between MPV with mortality ($r = 0,349$). But, there were no correlation between platelet count ($r = 0,051$) and PCT ($r = 0,116$) with mortality of sepsis patient. MPV had area under curve 0,737 with sensitivity 52.6% and specificity 92,9% at a cut-off of 10.55 fL. Relative Risk analysis showed that sepsis patient with $MPV \geq 10,55$ fL had 1.64 more risk to die. The conclusion of this study is that MPV has a positive correlation with mortality of sepsis patients.

Keywords: Sepsis, Mortality, Thrombocyte, MPV, *Plateletcrit*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Akademis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSAKA.....	6
2.1 Sepsis.....	6
2.1.1 Definisi Sepsis.....	6
2.1.2 Diagnosis Sepsis.....	6
2.1.3 Komplikasi Sepsis.....	8
2.1.4 Epidemiologi.....	9
2.1.5 Faktor Risiko Sepsis.....	10
2.1.6 Patogenesis.....	11
2.2 Skor SOFA.....	14
2.2.1 Definisi Skor SOFA.....	14
2.2.2 Penilaian Skor SOFA.....	15
2.3 Sistem Hemostasis dan Pembekuan Darah.....	16



2.4 Trombosit.....	21
2.4.1 Definisi Trombosit	21
2.4.2 Trombosit pada Sepsis.....	22
2.5 <i>Mean Platelet Volume</i> (MPV)	24
2.5.1 Definisi <i>Mean Platelet Volume</i> (MPV).....	24
2.5.2 <i>Mean Platelet Volume</i> (MPV) pada Sepsis.....	25
2.6 <i>Plateletcrit</i> (PCT).....	26
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	27
3.1 Kerangka Konsep	27
3.2 Hipotesis Penelitian.....	29
BAB 4. METODE PENELITIAN	30
4.1 Rancangan Penelitian	30
4.2 Populasi dan Subjek Penelitian.....	30
4.2.1 Populasi	30
4.2.2 Subjek.....	30
4.2.2.1 Estimasi Besar Subjek.....	30
4.2.2.2 Kriteria Inklusi.....	31
4.2.2.3 Kriteria Eksklusi.....	31
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	32
4.4 Variabel Penelitian	32
4.4.1 Variabel Bebas (Independent).....	32
4.4.2 Variabel Tergantung (dependent).....	32
4.5 Instrumen Penelitian	32
4.6 Definisi Operasional.....	32
4.7 Prosedur Penelitian.....	35
4.8 Analisis Data.....	36
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....	37
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	37
5.2 Analisis Hasil.....	38
5.2.1 Uji Normalitas Data	38
5.2.2 Uji Beda T-Test tidak berpasangan.....	39
5.2.3 Uji Korelasi <i>Pearson</i>	41
5.2.4 Penentuan <i>Cut-off</i> dan <i>Relative Risk</i>	42
BAB 6. PEMBAHASAN	44



6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	44
6.2 Hubungan Jumlah Trombosit dengan Mortalitas Pasien Sepsis ...	45
6.3 Hubungan <i>Mean Platelet Volume</i> (MPV) dengan Mortalitas Pasien Sepsis	47
6.4 Hubungan <i>Plateletcrit</i> dengan Mortalitas Pasien Sepsis	49
6.5 Implikasi Hasil Penelitian.....	50
6.6 Keterbatasan Penelitian	50
BAB 7. PENUTUP	51
7.1 Kesimpulan.....	51
7.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
LAMPIRAN	55



DAFTAR TABEL

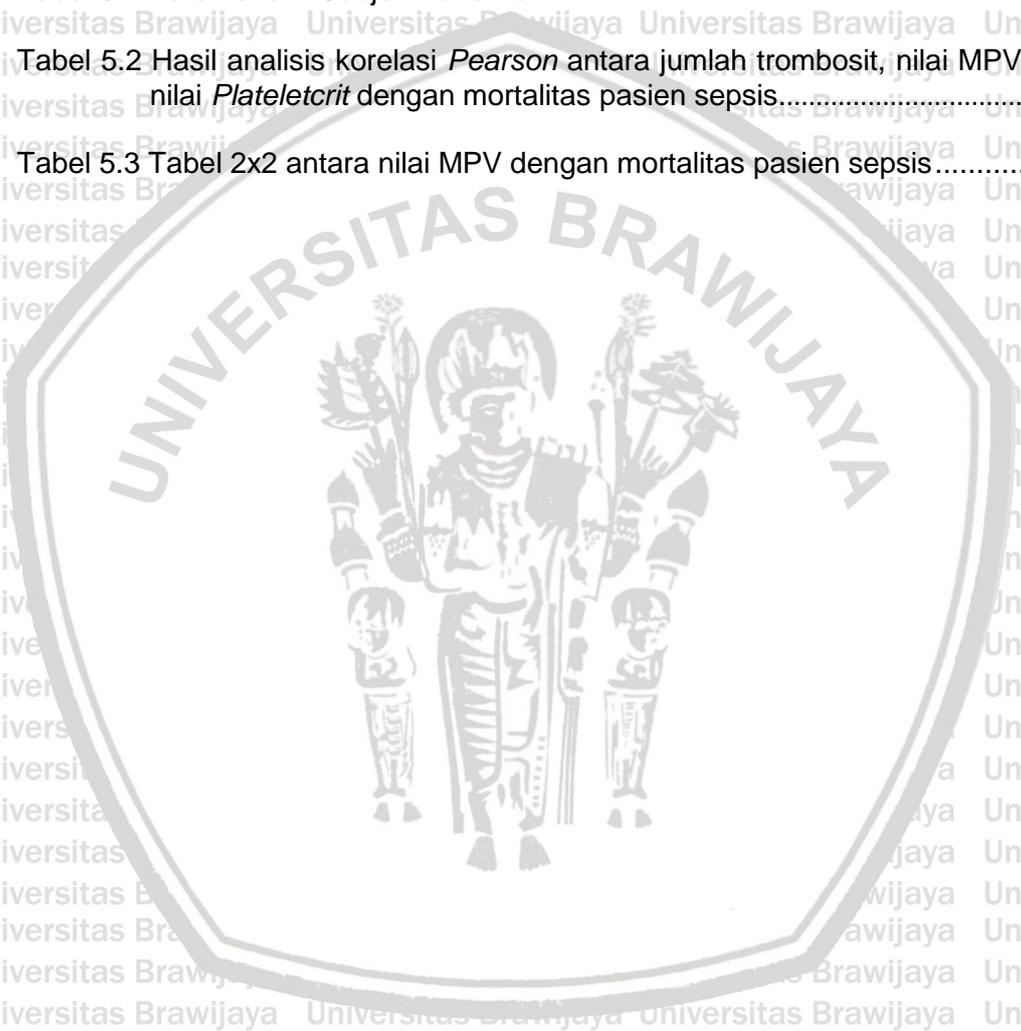
Tabel 2.1 Penilaian SOFA 16

Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel Penelitian..... 34

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian..... 38

Tabel 5.2 Hasil analisis korelasi *Pearson* antara jumlah trombosit, nilai MPV dan nilai *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis..... 41

Tabel 5.3 Tabel 2x2 antara nilai MPV dengan mortalitas pasien sepsis..... 43



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Algoritma Diagnosis Sepsis..... 8

Gambar 2.2 Patogenesis Sepsis..... 14

Gambar 2.3 Jalur ekstrinsik yang memulai pembekuan darah..... 18

Gambar 2.4 Jalur intrinsik yang memulai pembekuan darah..... 20

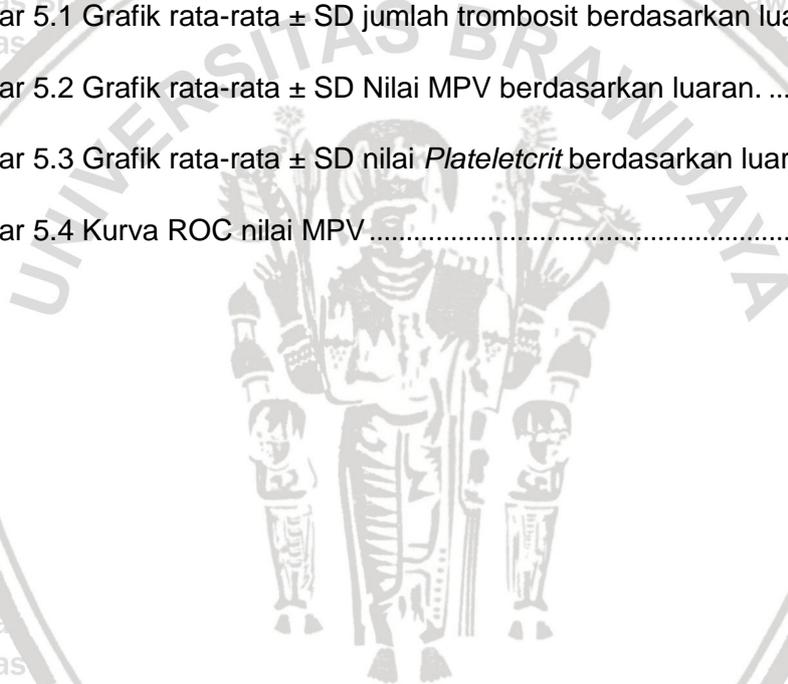
Gambar 2.5 Interaksi antara inflamasi dengan koagulasi pada sepsis..... 24

Gambar 5.1 Grafik rata-rata \pm SD jumlah trombosit berdasarkan luaran..... 39

Gambar 5.2 Grafik rata-rata \pm SD Nilai MPV berdasarkan luaran..... 40

Gambar 5.3 Grafik rata-rata \pm SD nilai *Plateletcrit* berdasarkan luaran..... 40

Gambar 5.4 Kurva ROC nilai MPV..... 42



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Subjek Penelitian.....	55
Lampiran 2. Hasil Analisis Data Statistik menggunakan SPSS.....	59
Lampiran 3. Metode Pengukuran Trombosit, MPV dan <i>Plateletcrit</i> menggunakan Sysmex Xn-1000.....	64
Lampiran 4. Surat Keterangan Kelaikan Etik	65



DAFTAR SINGKATAN

- ADAMTS13 : *a Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 Motif, Member 13*
- AIDS : *Acquired Immunodeficiency Syndrome*
- APC : *Activated protein C*
- CD14 : *Cluster of Differentiation 14*
- COPD : *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
- DIC : *Disseminated Intravaskular Coagulation*
- DNA : *Deoxyribonucleic Acid*
- FIO₂ : *Fraction of inspired oxygen*
- GAG : *Glycosaminoglycans*
- HMGB-1 : *High-Mobility Group Box-1 Protein*
- ITP : *Immune Thrombocytopenic Purpura*
- LPB : *LPS-Binding Protein*
- LPS : *Lipopolysaccharides*
- MAP : *Mean Arterial Pressure*
- M-CSF : *Macrophage Colony-Stimulating Factor*
- MPV : *Mean Platelet Volume*
- NO : *Nitric Oxide*
- PAI : *Plasminogen Activator Inhibitor*
- PAMPs : *Pathogen-Associated Molecular Patterns*
- PaO₂ : *Partial Pressure of Oxygen*
- PCT : *Plateletcrit*
- PRRs : *Pattern Recognition Receptors*
- qSOFA : *quick Sequential Organ Failure Assesment*
- SOFA : *Sequential Organ Failure Assesment*
- TF : *Tissue factor*
- TFPI : *Tissue factor pathway inhibitor*
- TLR4 : *Toll Like Receptor-4*
- TNF alpha : *Tumor Necrosis Factor Alpha*
- vWF : *Von Willebrand Factor*



BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Sepsis merupakan masalah kesehatan global yang menyerang jutaan orang setiap tahunnya. Diperkirakan secara global, insiden sepsis mencapai 19,4 juta kasus pertahun dan 5,3 juta meninggal dunia dikarenakan sepsis setiap tahunnya. Data ini diambil dari sepsis yang dirawat di rumah sakit di negara berkembang (Giesen dan Singer, 2018). Insiden sepsis berat di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 300 kasus tiap 100.000 populasi dan 1 dari 4 penderita sepsis meninggal di rumah sakit. Sedangkan syok sepsis memiliki prognosis paling buruk, yaitu 50 persen dari pasien syok sepsis meninggal dunia (Mayr et al., 2013).

Penelitian pada tahun 2009 di 150 ruang perawatan intensif pada 16 negara (termasuk Indonesia) menunjukkan sepsis berat dan syok sepsis menduduki 10,9% dari diagnosis perawatan intensif dengan angka kematian mencapai 44,5%. Pengamatan selama 1 bulan pada tahun 2012 di ruang rawat intensif Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta menunjukkan sepsis berat dan syok sepsis ditemukan pada 23 dari 84 kasus perawatan intensif, dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% dan angka kematian pada fase dini mencapai 34,7%. Data Koordinator Pelayanan Masyarakat Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM menunjukkan jumlah pasien yang dirawat dengan diagnosis sepsis sebesar 10,3 % dari keseluruhan pasien yang dirawat di ruang rawat penyakit dalam. Syok sepsis merupakan penyebab kematian tertinggi selama 3 tahun berturut-turut (2009-2011), yaitu 49% kasus

kematian pada tahun 2009 dan meningkat menjadi 55% pada tahun 2011

(Kemenkes RI, 2017).

Pada tahun 2016 diperkenalkan definisi sepsis terbaru, yaitu disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat regulasi respon tubuh yang tidak sesuai terhadap infeksi. Dalam pengertian yang baru ini, istilah sepsis berat yang sebelumnya menjadi kriteria tersendiri ketika terdapat gagal organ selama perjalanan sepsis, kini menjadi diagnosis dari sepsis itu sendiri. Dan syok sepsis menjadi subset dari sepsis ketika masalah ketidaknormalan sirkulasi, seluler, dan metabolik lebih mengancam nyawa dari sepsis itu sendiri. Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 digunakan sebagai kriteria klinik yang spesifik untuk mengidentifikasi sepsis (Giesen dan Singer, 2018).

Dilihat dari tingginya insiden dan angka mortalitasnya, maka diagnosis dini dan penentuan prognosis sepsis sangat diperlukan. Sepsis sangat berhubungan dengan ketidaknormalan sistem pembekuan darah. Pada sepsis terjadi inflamasi sistemik yang tidak teratur yang mengakibatkan penurunan produksi trombosit, peningkatan penggunaan trombosit dan penghancuran trombosit. Aktivasi sistem pembekuan darah yang berlebihan dapat dilihat dari turunnya jumlah trombosit dan memanjangnya waktu pembekuan dan dapat berakhir dengan ditemukannya *Disseminated Intravaskular Coagulation* (DIC) yang ditandai dengan mikrovaskular trombotis dan pendarahan di berbagai tempat (Giesen dan Singer, 2018). Mayoritas pasien sepsis mengalami trombositopenia dimana jumlah trombosit akan turun pada empat hari pertama setelah masuk rumah sakit.

Keparahan dari pasien sepsis sangat berhubungan dengan penurunan jumlah trombosit (Levi, 2018). Jumlah trombosit juga merupakan salah satu kriteria yang

digunakan dalam penentuan skor *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA).

Indeks trombosit merupakan biomarker untuk melihat aktivasi platelet, diantaranya *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Plateletcrit*. *Plateletcrit* adalah jumlah volume yang diisi oleh trombosit dalam darah dan memiliki satuan persentase (%) (Budak et al., 2016). Sedangkan MPV adalah nilai rata-rata ukuran trombosit yang ditemukan di dalam darah. MPV dapat digunakan untuk melihat adanya gangguan dalam produksi trombosit di sumsum tulang atau masalah penghancuran trombosit. Nilai MPV akan meningkat jika terdapat peningkatan penghancuran trombosit, seperti pada penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dan *Immune Thrombocytopenic Purpura* (ITP) (Khan et al, 2017). Pada pasien sepsis ditemukan penurunan jumlah trombosit karena produksi bermacam-macam sitokin, kerusakan endotel dan penekanan produksi pada sumsum tulang. Sedangkan pada pasien syok sepsis, peningkatan MPV mengindikasikan prognosis yang kurang baik (Budak et al., 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Wang menyatakan terdapat korelasi negatif antara jumlah trombosit dengan mortalitas pasien sepsis dan terdapat korelasi positif antara MPV dengan mortalitas pasien sepsis (Wang et al., 2015). Nilai MPV $\geq 10,5$ fL pada saat awal masuk rumah sakit atau tiga hari pertama dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis (Afyon dan Artuk, 2016).

Pada penelitian yang dilakukan Gao juga didapatkan nilai MPV $\geq 10,5$ fL dapat digunakan sebagai *cut-off* untuk memprediksi prognosis pada pasien syok sepsis (Gao et al., 2014).

Jumlah trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dapat diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap yang merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium rutin. Tetapi,

informasi tentang penggunaan trombosit, MPV dan *Plateletcrit* sebagai biomarker untuk menentukan prognosis pada pasien sepsis masih kurang. Oleh karena itu diperlukan penelitian untuk mengetahui hubungan jumlah trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dengan mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr Saiful Anwar.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara jumlah Trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara jumlah Trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan jumlah Trombosit terhadap mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
2. Mengetahui perbedaan MPV terhadap mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
3. Mengetahui perbedaan *Plateletcrit* terhadap mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
4. Mengetahui hubungan antara jumlah Trombosit dengan mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
5. Mengetahui hubungan antara MPV dengan mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
6. Mengetahui hubungan antara *Plateletcrit* dengan mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

7. Mengetahui peran trombosit, MPV dan *Plateletcrit* sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut tentang peran jumlah Trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dalam patogenesis dan pengembangan monitoring sepsis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Jumlah Trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dapat digunakan sebagai pemeriksaan laboratorium untuk monitoring prognosis pada pasien sepsis.

Sehingga dapat menentukan kelanjutan terapi pada pasien sepsis.



BAB 2

TINJAUAN PUSAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi Sepsis

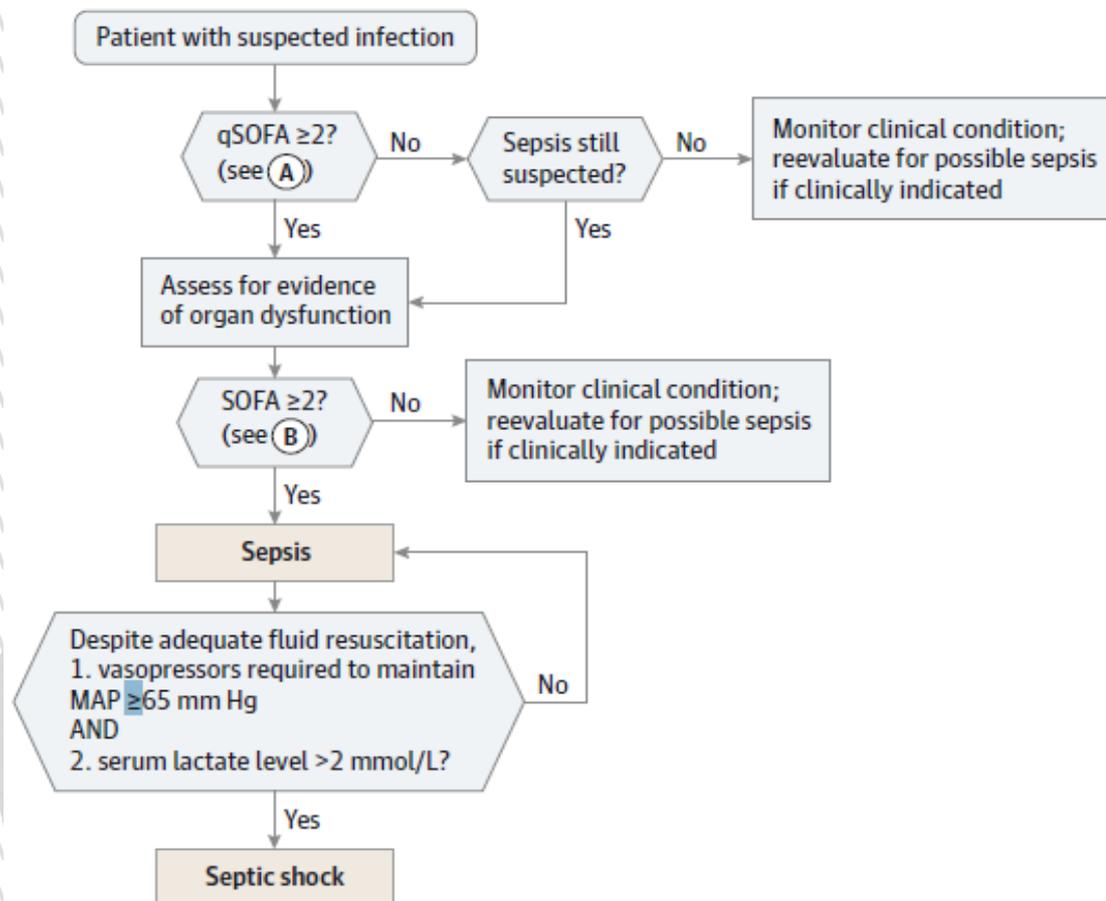
Sepsis adalah suatu sindrom ketidaknormalan fisiologi, patologi dan biokimia yang diinduksi oleh infeksi (Singer, et al., 2016). Infeksi dapat diartikan terdapatnya mikroorganisme di rongga tubuh atau cairan tubuh yang normalnya steril (Levy, 2010). Pada tahun 2016 diperkenalkanlah definisi sepsis terbaru, yaitu disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan karena disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Sepsis dapat ditegakkan jika terdapat infeksi atau terduga infeksi disertai skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 . Dalam pengertian yang baru ini, istilah sepsis berat yang sebelumnya menjadi kriteria tersendiri ketika terdapat gagal organ selama perjalanan sepsis, kini menjadi diagnosis dari sepsis itu sendiri. Dan syok sepsis menjadi bagian dari sepsis ketika masalah ketidaknormalan sirkulasi, seluler, dan metabolik lebih mengancam nyawa dari pada sepsis itu sendiri (Giesen dan Singer, 2018).

2.1.2 Diagnosis Sepsis

Menurut hasil Konsensus Sepsis Internasional Ketiga pada tahun 2016, telah ditetapkan bahwa skor SOFA adalah kriteria diagnosis paling baik dan sederhana untuk mencerminkan kondisi klinis pasien sepsis, dengan sensitivitas 79,9% dan spesifisitas 78,5%. Pada konsensus ini ditetapkan kriteria sepsis, yaitu penambahan akut dua atau lebih nilai SOFA sebagai akibat infeksi. Untuk menegakkan diagnosis syok sepsis, minimal harus didapatkan skor SOFA ≥ 2 disertai hipotensi dengan pemberian vasopressor dan kadar asam laktat >2

mmol/L. Skor SOFA menggunakan beberapa kriteria seperti fungsi pernafasan, pemeriksaan koagulasi, fungsi hati, fungsi jantung dan sistem saraf pusat untuk mendiagnosis penderita sepsis di ruang intensif.

Walaupun skor SOFA efektif untuk menggambarkan kegagalan fungsi organ pada penderita sepsis, tetapi beberapa metode penilaiannya membutuhkan uji laboratorium yang membutuhkan waktu lama, sehingga relatif mengakibatkan keterlambatan penegakan diagnosis. Maka dalam keadaan yang membutuhkan penanganan segera, dilakukan metode *quick* SOFA (qSOFA) terlebih dahulu, yaitu rangkuman dari tiga aspek skor SOFA. Spesifisitas qSOFA cukup tinggi, akan tetapi sensitivitasnya rendah (sensitivitas 29,7%, spesifisitas 96,1%), sehingga qSOFA tidak dapat berdiri sendiri dalam menegakkan diagnosis sepsis. *Quick* SOFA direkomendasikan untuk mendiagnosis penderita sepsis di ruang intensif atau luar ICU dengan parameter pernafasan ≥ 22 kali/menit, perubahan status mental dan tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg (Giesen dan Singer, 2018). Walaupun penggunaan qSOFA kurang lengkap dibandingkan penggunaan skor SOFA di ICU, qSOFA tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium dan dapat dilakukan secara cepat dan berulang. Penggunaan qSOFA diharapkan dapat membantu klinisi dalam mengenali kondisi disfungsi organ dan dapat segera memulai atau mengeskalasi terapi (Irvan et al., 2018). Algoritma diagnosis sepsis dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Algoritma Diagnosis Sepsis (Konsensus Sepsis Internasional Ketiga, 2016).

Keterangan: Baseline skor SOFA diasumsikan senilai “no” kecuali jika pasien memiliki disfungsi organ (akut/kronik) sebelumnya. SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*; qSOFA, *quick SOFA*; MAP, *Mean Arterial Pressure* (Konsensus Sepsis Internasional Ketiga, 2016).

2.1.3 Komplikasi Sepsis

Beberapa organ dapat terkena komplikasi dari sepsis, seperti paru-paru (penyakit paru-paru akut, hipoksemia), sistem kardiovaskular (syok, hiperlaktatemia), ginjal (oliguria dan gagal ginjal), hati (gangguan pembekuan darah, *jaundice*), otak (kebingungan, agitasi), dan sistem pembekuan darah. (Cilliers, et al., 2010).

Sepsis juga dapat berkembang menjadi syok sepsis ketika terdapat hipoperfusi walau telah dilakukan resusitasi cairan. Syok terjadi ketika terdapat

ketidakseimbangan antara banyaknya oksigen yang tersedia dengan yang dibutuhkan. Ketika syok terjadi kadar serum laktat akan meningkat sebagai tanda terjadinya respirasi anaerob. Beberapa tanda dari syok sepsis dapat ditentukan dengan tekanan sistolik <90 mmHg, *Mean blood pressure* <65 mmHg dan kadar laktat >4 mmol/l (Daniels, 2010). Diagnosis dari syok sepsis dapat ditegakkan apabila setelah resusitasi cairan tetap memerlukan vasopressor untuk mempertahankan *Mean Arterial Pressure* (MAP) ≥ 65 mmHg dan kadar serum laktat > 2 mmol/L (Giesen dan Singer, 2018).

Walau ditemukan disfungsi organ pada sepsis, tetapi hanya sedikit sel yang mengalami kematian. Penemuan ini mengarahkan pada hipotesis bahwa disfungsi organ merupakan suatu respon protektif, seperti hibernasi secara fungsional untuk mencegah kerusakan lebih lanjut. Semakin banyak disfungsi organ semakin buruk prognosis dari sepsis (Giesen dan Singer, 2018).

2.1.4 Epidemiologi

Sepsis merupakan masalah kesehatan global yang menyerang jutaan orang setiap tahunnya. Diperkirakan secara global, insiden sepsis mencapai 19,4 juta kasus pertahun dan 5,3 juta/tahun orang meninggal dunia dikarenakan sepsis.

Data ini diambil dari sepsis yang dirawat di rumah sakit di negara berkembang (Giesen dan Singer, 2018). Tempat yang paling sering menjadi sumber infeksi adalah paru-paru, lalu disusul oleh abdomen, saluran kemih, pembuluh darah dan kulit. Bakteri merupakan penyebab paling sering infeksi pada sepsis dengan 35-45% bakteri gram negatif dan 30-40% bakteri gram positif (Prescott, 2018). Jamur, virus, atau protozoa juga dilaporkan dapat menimbulkan sepsis dengan kekerapan lebih jarang (Kemenkes RI, 2017). Kasus kematian akibat sepsis semakin

menurun, tetapi 30-40% orang yang bertahan hidup masuk kembali ke rumah sakit setelah 90 hari karena *recurrent sepsis* (Prescott, 2018).

Penelitian pada tahun 2009 di 150 ruang perawatan intensif pada 16 negara (termasuk Indonesia) menunjukkan sepsis berat dan syok sepsis menduduki 10,9% dari diagnosis perawatan intensif dengan angka kematian mencapai 44,5%. Pengamatan selama 1 bulan pada tahun 2012 di ruang rawat intensif Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta menunjukkan sepsis berat dan syok sepsis ditemukan pada 23 dari 84 kasus perawatan intensif, dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% dan angka kematian pada fase dini mencapai 34,7%. Data Koordinator Pelayanan Masyarakat Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM menunjukkan jumlah pasien yang dirawat dengan diagnosis sepsis sebesar 10,3 % dari keseluruhan pasien yang dirawat di ruang rawat penyakit dalam. Syok sepsis merupakan penyebab kematian tertinggi selama 3 tahun berturut-turut (2009-2011), yaitu pada 49% kasus kematian pada tahun 2009 dan meningkat menjadi 55% pada tahun 2011 (Kemenkes RI, 2017).

2.1.5 Faktor Risiko Sepsis

Sepsis memiliki berbagai faktor risiko seperti usia, status kesehatan, genetik dan faktor pemberat tertentu. Imunitas yang rendah berkaitan dengan tingginya angka sepsis, seperti akibat obat-obatan, *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), kanker, trauma dan malnutrisi. Selain itu faktor imun juga dipengaruhi oleh usia, seperti anak-anak dan orang tua mempunyai fungsi imun yang kurang optimal. Jumlah penderita sepsis ditemukan paling sedikit pada usia anak-anak dan dewasa muda (<5 per 1000 orang), meningkat pada bayi (5 per

1000 orang) dan meningkat secara eksponen pada usia 50 keatas (Giesen dan Singer, 2018).

Banyak faktor yang mempengaruhi peningkatan insiden sepsis, seperti peningkatan harapan hidup bagi penderita kanker atau peningkatan penggunaan terapi immunosupresi dan banyaknya prosedur medis yang invasif. Peningkatan insiden sepsis juga terjadi pada kelompok pasien yang memiliki kanker, AIDS, diabetes, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD), pasien yang menggunakan terapi immunosupresi dan pasien dengan hemodialisis (Prescott, 2018).

2.1.6 Patogenesis

Beberapa teori mengatakan bahwa sepsis terjadi karena terdapat inflamasi yang tidak terkontrol. Bakteri atau mikroorganisme yang menyebabkan infeksi tersebut lebih bersifat seperti *bystanders* dan respon dari tubuh kita yang menyebabkan sepsis. Sistem pertahanan kita lebih kuat dari pada bakteri itu sendiri sehingga kita lebih rawan terhadap sistem pertahanan kita sendiri (Hotchkiss, 2003). Sepsis didefinisikan sebagai respon yang tidak terkontrol terhadap infeksi yang mengakibatkan disfungsi organ yang mengancam nyawa.

Keseimbangan dari inflamasi terganggu dan gagal untuk kembali pada homeostasis. Pada sepsis terjadi hiperinflamasi dan supresi imun yang mengganggu keseimbangan tubuh (Engelen et al., 2018).

Setelah patogen berhasil menembus *barrier* mukosa, patogen yang masuk dapat menyebabkan sepsis bergantung pada jumlah patogen dan tingkat virulensinya. Komponen *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) seperti *lipopolysaccharide*, *peptidoglycan*, *lipopeptides*, *lipoteichoic acid*, *flagellin*, *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) bakteri akan dideteksi dan berikatan dengan *Pattern*

Recognition Receptors (PRRs) seperti *LPS-Binding Protein* (LPB), CD14 dan *Toll-Like Receptors* (TLRs) yang dimiliki oleh sel imun. Stimulasi reseptor PRRs memicu proses intraseluler sehingga terjadi aktivasi gen yang mengkode sitokin proinflamasi (aktivasi leukosit). Selain itu, aktivasi PRRs akan meningkatkan mediator inflamasi yang mengakibatkan pengaktifan sistem koagulasi dan penurunan mekanisme antikoagulasi. *Tissue Factor* (TF) merupakan inisiator yang paling utama pada sistem koagulasi penderita sepsis. TF dapat diproduksi oleh makrofag dan monosit dan dapat ditingkatkan oleh sitokin proinflamasi. Sehingga terjadi peningkatan aktivasi trombosit (Engelen et al., 2018).

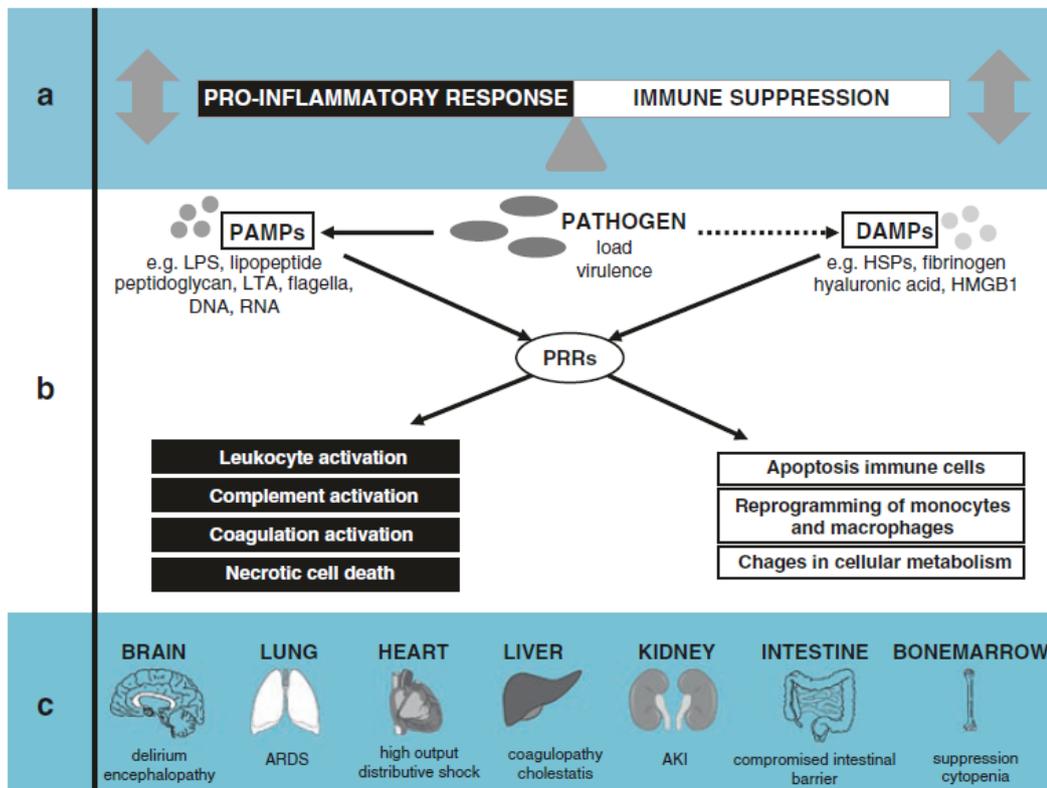
Mediator inflamasi yang berlebih tidak hanya dapat menyerang patogen tetapi juga dapat menyerang sel tubuh, sehingga dapat terjadi nekrosis sel. Sel yang terluka mengeluarkan molekul endogen (DAMPs atau alarmin) seperti fibrinogen, *hyaluronic acid*, and *High-Mobility Group Box-1 protein* (HMGB-1) yang dapat menstimulasi PRRs, sehingga akan terjadi aktivasi siklus mediator proinflamasi yang berulang sampai terjadi inflamasi sistemik. Kerusakan endotel juga merangsang aktivasi trombosit (Engelen et al., 2018). Selain itu, terjadi reaksi endotel, dimana terjadi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas yang menyebabkan edema dan pembukaan kanal kolateral. Sehingga, terjadi penurunan tekanan perfusi dan aliran darah menuju kapiler. Kombinasi kanal kolateral, peningkatan viskositas dan mikrovaskular trombosis mengakibatkan gangguan aliran darah menuju kapiler sehingga organ menjadi hipoksia yang nantinya akan terjadi disfungsi organ. NO juga memiliki efek langsung yang mengganggu proses oksigen transport di mitokondria. Katekolamin menstimulasi terjadinya supresi imun dan mengubah respon dari T *helper*. Dari beberapa penelitian, limfosit T dari pasien yang menderita sepsis berada pada tahap *non-*

responsiveness (Mitchell dan Whitehouse, 2010). Supresi imun ditandai dengan banyaknya apoptosis dan deplesi dari sel imun, pemrograman ulang monosit dan makrofag menuju kondisi penurunan pelepasan sitokin proinflamasi serta terjadi ketidakseimbangan proses metabolik seluler. Sepsis didefinisikan sebagai penyakit dengan gagal organ dengan manifestasi klinis yang heterogen. Kematian sel tidak terjadi saat sepsis. Disfungsi organ terjadi karena terdapat “cell hibernation” atau “cell stunning” seperti pada *ischemic myocardial*. Sepsis mengaktifkan mekanisme pertahanan yang merangsang proses *housekeeping* (Engelen et al., 2018).



UNIVERSITAS BRAWIJAYA





Gambar 2.2 Patogenesis Sepsis (Engelen et al., 2018).

Keterangan: (a) Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi sistem imun terhadap infeksi. Pada pasien sepsis terdapat hiperinflamasi dan supresi imun yang berhubungan dengan patogenesis sepsis. (b) Patogen yang menembus mukosa dapat mengakibatkan sepsis bergantung pada jumlah dan tingkat virulensinya. Sistem pertahanan tubuh dapat mengenali dan berikatan dengan komponen molekul patogen (PAMPs) melalui reseptor khusus (PRRs). Stimulasi PRRs memiliki konsekuensi hiperinflamasi dan supresi imun. Stimulasi PRRs akan mengaktifkan gen yang mengkode sitokin proinflamasi (aktivasi leukosit), peningkatan penggunaan komplemen, aktivasi sistem koagulasi, penurunan regulasi jalur antikoagulasi dan mengakibatkan kerusakan sel. Sel yang mengalami kerusakan akan mengeluarkan molekul endogen (DAMPs), yang nantinya dapat menstimulasi PRRs sehingga terjadi siklus hingga berkembang menjadi sepsis. Supresi imun ditandai dengan apoptosis sel imun, pemrograman ulang monosit dan makrofag sehingga terjadi penurunan sekresi sitokin proinflamasi dan terganggunya proses metabolisme seluler. (c) Sepsis didefinisikan sebagai penyakit dengan gagal organ. ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*; AKI, *Acute Kidney Injury*; DAMPs, *Danger associated Molecular Patterns*; DNA, *Deoxyribonucleic Acid*; HMGB1, *High-Mobility Group Box-1 Protein*; HSPs, *Heat Shock Proteins*; LPS, *Lipopolysaccharide*; LTA, *Lipoteichoic Acid*; PAMPs, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*; PRRs, *Pattern Recognition Receptors*; RNA, *Ribonucleic Acid* (Engelen et al., 2018).

2.2 Skor SOFA

2.2.1 Definisi Skor SOFA

Skor *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA) adalah suatu sistem penilaian yang digunakan untuk menilai derajat kerusakan organ pada

orang yang menderita sepsis (Giesen dan Singer, 2018). Pasien dengan nilai skor SOFA lebih dari sama dengan 2 memiliki risiko kematian di rumah sakit sebesar 10%, dan ketika memenuhi kriteria syok sepsis maka risiko kematiannya meningkat hingga 42% (Levi, 2018).

2.2.2 Penilaian Skor SOFA

Peningkatan skor sebanyak 2 poin atau lebih dapat merepresentasikan adanya gagal organ. Dalam peniaian SOFA skor, terdapat beberapa organ yang dinilai, seperti:

1. Sistem Respirasi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$), mmHg(kPa);
2. Sistem Koagulasi (Jumlah trombosit $\times 10^3$);
3. Hati (Bilirubin, mg/dl);
4. Sistem Kardiovaskular (MAP);
5. Sistem Saraf Pusat (GCS);
6. Ginjal (Kreatinin,mg/dL dan *urine output* mL/d) (Giesen dan Singer, 2018)

Untuk penilaian dan besar skor dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Penilaian SOFA (Giesen dan Singer, 2018)

Sistem	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respirasi PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Koagulasi platelet x 10 ³ /mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepar bilirubin mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20– 32)	2.0–5.9 (33– 101)	6.0–11.9 (102– 204)	>12.0 (204)
Kardiovaskular (dosis μg/ kg/min)	MAP >70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 atau dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1– 15 atau epinephrine <0.1 atau norepinephrine <0.1	Dopamine >15 atau epinephrine >0.1 atau norepinephrine >0.1
Sistem Saraf Pusat <i>Glasgow Coma Scale</i>	15	13–14	10–12	6–9	<6
Ginjal Kreatinin, mg/ dL (μmol/L), atau urine output, mL/hari	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110– 170)	2.0–3.4 (171– 299)	3.5–4.9 (300– 440) <500	>5.0 (440) <200

Keterangan: MAP, Mean Arterial Pressure; FiO₂, Fraction of Inspired Oxygen; PaO₂, Partial Pressure of Oxygen. Dosis Catecholamine diberikan dalam μg/kg/min minimal selama 1 jam. Skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) berkisar antara 3-15.

2.3 Sistem Hemostasis dan Pembekuan Darah

Hemostasis berarti pencegahan hilangnya darah akibat cedera atau ruptur.

Pada keadaan normal terdapat keseimbangan antara jalur prokoagulasi dan antikoagulasi. Ketidakseimbangan sistem koagulasi dapat terjadi pada saat operasi atau saat terdapat penyakit kritis (Palta et al., 2014). Hemostasis terjadi melalui beberapa cara: (1) kontriksi pembuluh darah, (2) pembentukan sumbat trombosit, (3) pembentukan bekuan darah, dan (4) pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah. Segera setelah pembuluh darah terpotong atau ruptur, dinding pembuluh darah yang rusak itu akan menyebabkan otot polos dinding pembuluh darah berkontraksi sehingga aliran darah akan berkurang. Kontraksi tersebut sebagai akibat dari spasme miogenik lokal, factor autokoid lokal dari jaringan yang luka dan trombosit dan berbagai reflek saraf. Spasme ini dapat

berlangsung beberapa menit sampai jam, dan selama itu berlangsung proses pembentukan sumbat trombosit dan pembekuan darah (Hall dan Guyton, 2016).

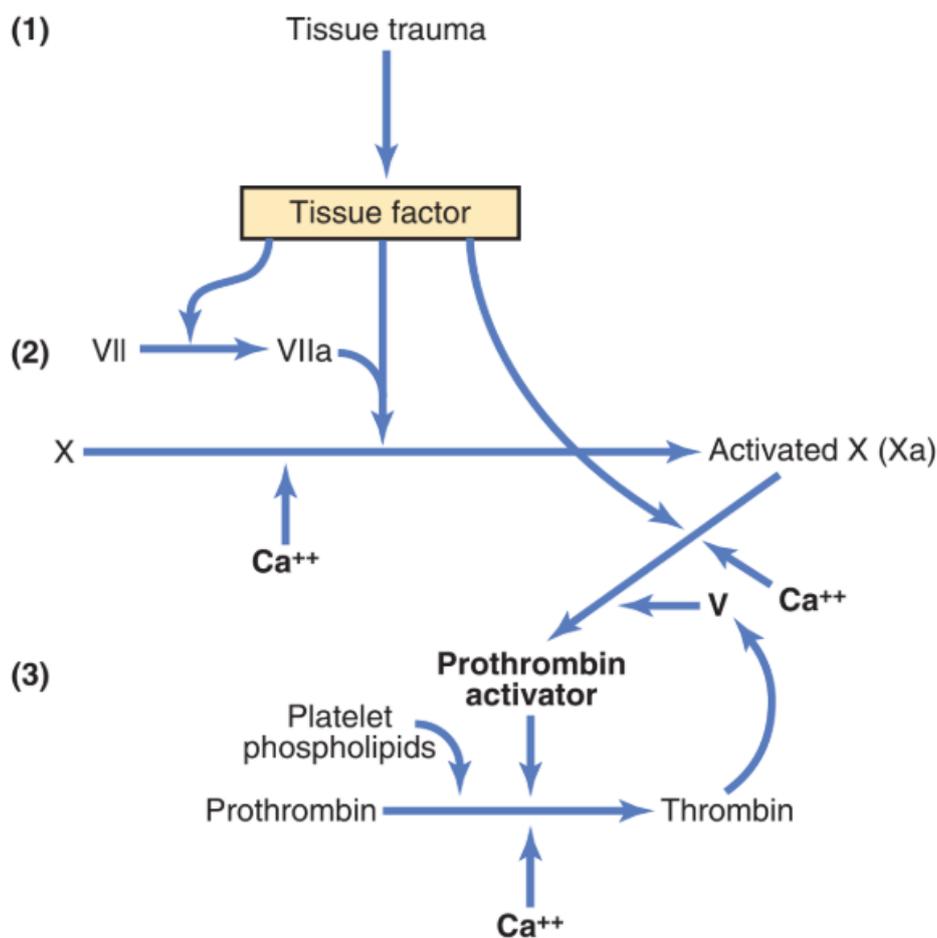
Pada waktu trombosit bersinggungan dengan permukaan pembuluh darah yang rusak, terutama dengan serabut kolagen, sifat-sifat trombosit akan berubah.

Trombosit akan membengkak dan menjadi ireguler dengan tonjolan yang mencuat dari permukaan. Protein kontraktile pada trombosit akan berkontraksi dan menyebabkan pelepasan granula yang mengandung faktor aktif. Trombosit akan melekat pada kolagen jaringan dan pada faktor *von Willebrand*. Selanjutnya, trombosit akan menyekresikan ADP dan *tromboksan A2* yang nantinya akan mengaktifkan trombosit yang berdekatan sehingga akan melekat pada trombosit yang semula sudah aktif (Hall dan Guyton, 2016). Interaksi antara trombosit, pembuluh darah dan protein-protein adhesif yang membentuk *platelet plug* dapat disebut sebagai hemostasis primer (Palta et al., 2014).

Zat-zat aktivator dari dinding pembuluh darah yang rusak, dari trombosit dan protein-protein darah yang melekat pada dinding pembuluh darah yang rusak akan mengawali proses pembekuan darah. Pada pembuluh darah yang terluka akan terjadi aktivasi dari prokoagulan sehingga melebihi aktivitas dari antikoagulan. Pembekuan terjadi melalui tiga tahap utama yaitu pembentukan kompleks aktivator protrombin, katalisasi protrombin menjadi trombin dan trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Aktivator protrombin dapat dibentuk melalui jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik (Hall dan Guyton, 2016).

Mekanisme ekstrinsik dimulai dengan dinding pembuluh darah atau jaringan ekstravaskular yang rusak kontak dengan darah. Jaringan yang cedera akan melepaskan *Tissue Factor* (TF) dan *tromboplastin*. Faktor ini terdiri atas fosfolipid dan kompleks lipoprotein. Kompleks lipoprotein dan TF bergabung

dengan Faktor VII dan, bersamaan dengan ion kalsium, faktor ini bekerja sebagai enzim terhadap Faktor X untuk membentuk Faktor X yang teraktivasi (Xa). Faktor Xa berikatan dengan fosfolipid jaringan yang merupakan bagian TF, atau dengan fosfolipid tambahan yang dilepaskan dari trombosit, juga dengan Faktor V dibantu ion kalsium, untuk membentuk suatu senyawa yang disebut aktivator protrombin. Aktivator protrombin akan memecah protrombin menjadi trombin dan berlangsunglah proses pembekuan. Faktor V pada kompleks aktivator protrombin bersifat inaktif, tetapi ketika trombin terbentuk akan mengaktifkan Faktor V yang akan menjadi akselerator dalam pengaktifan protrombin (Hall dan Guyton, 2016).



Gambar 2.3 Jalur ekstrinsik yang memulai pembekuan darah (Hall dan Guyton, 2016).

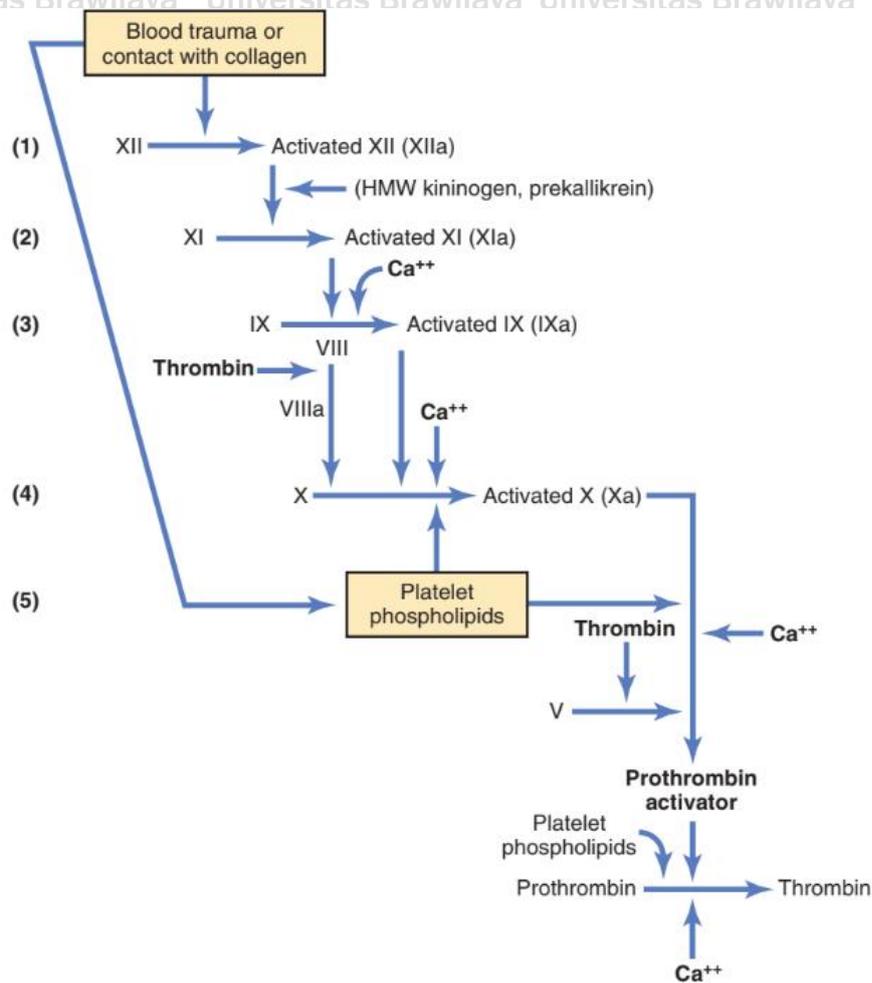


Keterangan: Jalur ekstrinsik dimulai dengan dinding pembuluh darah atau jaringan ekstrasvaskular yang rusak mengalami kontak dengan darah dan mengeluarkan *Tissue Factor* (TF). TF bersama dengan Faktor VII dan ion kalsium akan mengaktifasi Faktor X. Faktor X yang teraktivasi akan berikatan dengan fosfolipid dari TF atau trombosit dan Faktor V membentuk kompleks aktivator protrombin yang nantinya akan mengubah protrombin menjadi trombin dengan bantuan ion kalsium (Hall dan Guyton, 2016).

Mekanisme intrinsik dimulai ketika terjadi trauma terhadap darah atau darah berkontak dengan kolagen pada dinding pembuluh darah yang rusak.

Selanjutnya akan terjadi aktivasi Faktor XII dan pelepasan berbagai fosfolipid trombosit yang mengandung lipoprotein, yang disebut faktor 3 trombosit. Faktor XIIa bekerja secara enzimatik terhadap Faktor XI dan juga mengaktifkannya.

Reaksi ini memerlukan *kininogen High-Molecular-Weight* (BMW), dan dipercepat oleh *prekalikrein*. Faktor XIa bekerja secara enzimatik terhadap Faktor IX dan mengaktifkannya. Faktor IXa bekerja sama dengan Faktor XIIIa dan dengan fosfolipid dan faktor 3 trombosit untuk mengaktifkan Faktor X. Faktor Xa akan bergabung dengan Faktor V dan trombosit atau fosfolipid jaringan untuk membentuk kompleks aktivator protrombin (Hall dan Guyton, 2016).



Gambar 2.4 Jalur intrinsik yang memulai pembekuan darah (Hall dan Guyton, 2016).

Keterangan: Jalur intrinsik dimulai dengan terjadinya trauma terhadap darah atau darah berkontak dengan kolagen pada dinding pembuluh darah yang rusak. Kemudian proses berlangsung melalui serangkaian kaskade hingga terbentuk kompleks aktivator protrombin. Kompleks aktivator protrombin akan mengubah protrombin menjadi trombin (Hall dan Guyton, 2016).

Aktivator protrombin, dengan adanya ion kalsium dalam jumlah yang cukup, akan menyebabkan perubahan protrombin menjadi trombin. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer yang nanti akan berpolimerasi dengan molekul fibrin yang lain untuk membuat benang fibrin. Setelah itu, jalinan fibrin akan diperkuat dengan cara meningkatkan ikatan silang fibrin yang perantara oleh faktor stabilisasi fibrin yang terdapat dalam plasma dan trombosit

yang terperangkap dalam bekuan. Bekuan darah terdiri atas jaringan benang fibrin yang menjerat sel-sel darah, trombosit, dan plasma. Dalam waktu beberapa menit setelah bekuan terbentuk, terjadi retraksi bekuan yang diperantari oleh trombosit. Bekuan darah akan memulai suatu umpan balik positif untuk mendorong pembekuan lebih lanjut (Hall dan Guyton, 2016). Pembentukan jaringan fibrin akan menstabilkan bekuan darah dan biasa disebut sebagai hemostasis sekunder (Palta et al., 2014).

2.4 Trombosit

2.4.1 Definisi Trombosit

Trombosit adalah sel berbentuk diskus yang diproduksi di sumsum tulang belakang oleh megakariosit yang merupakan sel hematopoietik. Kadar normal trombosit dalam darah adalah 150.000 – 300.000 per mikroliter. Permukaan membran trombosit diselubungi oleh *glycoprotein* sehingga trombosit tidak akan menempel pada endotel yang normal tetapi akan menempel pada dinding pembuluh darah yang terluka. Dan pada membran trombosit terkandung banyak fosfolipid yang akan berperan mengaktifkan proses pembekuan darah. Trombosit merupakan struktur aktif yang memiliki waktu paruh di darah selama 8 – 12 hari dan kemudian akan dieliminasi oleh makrofag. Kondisi kurangnya trombosit dalam darah disebut trombositopenia. Orang dengan gangguan trombositopenia cenderung mudah terjadi pendarahan terutama pada vena kecil dan kapiler. Sehingga muncul gambaran bintik pendarahan di semua jaringan tubuh. Pendarahan biasanya terjadi bila kadar trombosit dalam darah kurang dari 50.000/mikroliter dan menjadi letal ketika kurang dari 10.000/mikroliter (Hall dan Guyton, 2016). Secara umum, jumlah trombosit pada pasien sepsis akan turun dalam empat hari setelah masuk rumah sakit (Kim et al., 2015).

2.4.2 Trombosit pada Sepsis

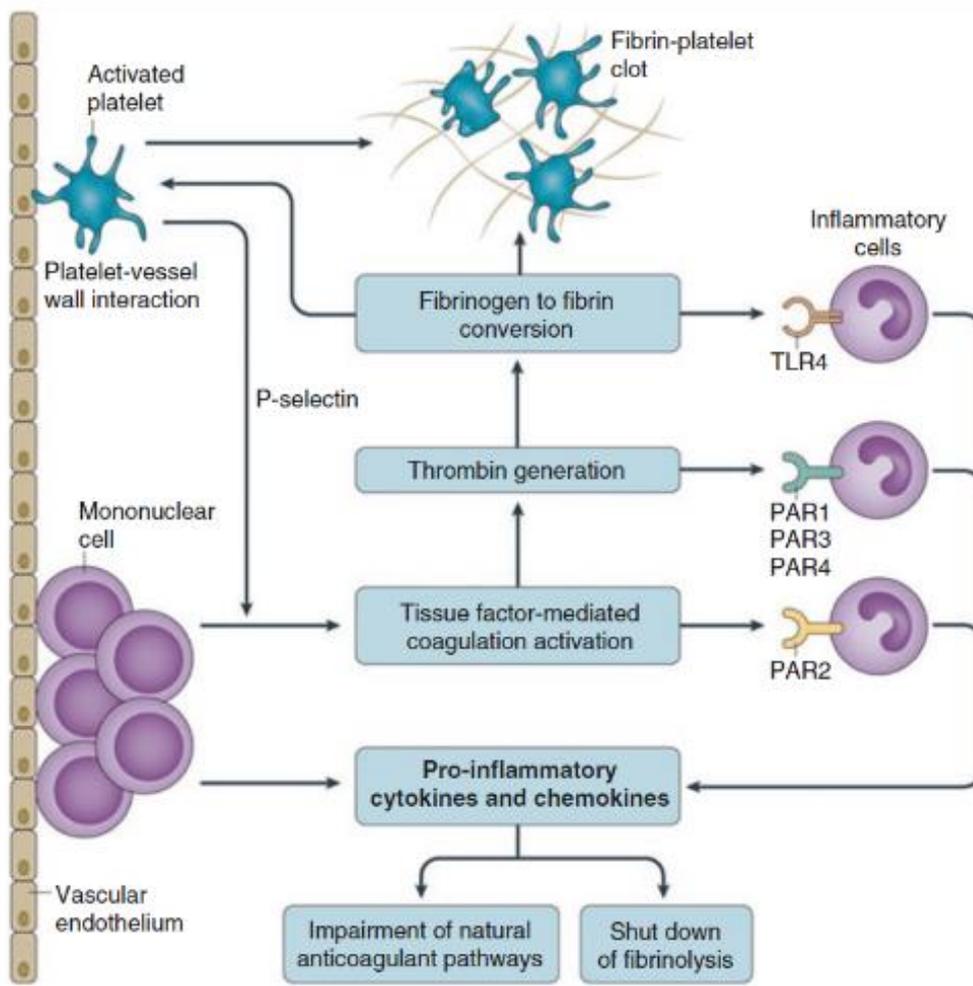
Faktor yang menyebabkan trombositopenia pada penderita sepsis antara lain penurunan produksi trombosit, peningkatan penggunaannya atau peningkatan penghancuran trombosit (Levi, 2018). Aktivasi dari PRRs meningkatkan mediator inflamasi yang berakibat pada respon inflamasi sistemik, termasuk juga aktivasi sistem koagulasi dan penurunan regulasi jalur anti koagulasi. Abnormalitas koagulasi dapat bermanifestasi dari yang ringan sampai yang mengancam jiwa, seperti *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dimana terdapat mikrovaskular trombotis dan peningkatan konsumsi faktor pembekuan dan trombosit (Engelen et al., 2018). Faktor utama yang menyebabkan masalah pada sistem koagulasi pada sepsis adalah sitokin. Terdapat *cross-talk* antara inflamasi dan koagulasi, di samping inflamasi dapat mengaktifkan koagulasi tetapi koagulasi juga dapat mempengaruhi aktifitas inflamasi (Levi, 2018).

Aktivasi, konsumsi dan penghancuran trombosit terjadi pada permukaan endotel dikarenakan banyaknya interaksi platelet-endotel pada sepsis (Levi, 2018). Inisiator utama trombin pada sepsis adalah *Tissue Factor* (TF). Produksi TF didominasi oleh makrofag dan monosit dan ditingkatkan oleh sitokin proinflamasi. Dan TF dapat menetap pada mikro partikel yang dibentuk oleh sel hematopoietik dan endotel (Engelen et al., 2018). Peningkatan aktivasi trombosit juga di pengaruhi oleh faktor *von Willebrand* (vWB) yang meningkat pada endotel yang terluka (Levi, 2018). Peningkatan aktivasi vWB ditambah dengan penurunan ADAMTS13 yang merupakan enzim proteolitik untuk multimer vWB akan menghasilkan multimer vWB yang sangat besar pada tempat yang luka, sehingga terjadi peningkatan konsumsi dari trombosit (Engelen et al., 2018). Peningkatan konsumsi trombosit diduga sebagai akibat dari peningkatan aktivasi trombosit

karena pembentukan trombin yang terus menerus ataupun karena mediator proinflamasi seperti *platelet activating factor* (Levi, 2018).

Pada orang sehat, sistem koagulasi dikontrol oleh tiga jalur antikoagulasi: antitrombin, *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI), dan *Activated Protein C* (APC). Pada pasien sepsis, ketiga sistem antikoagulasi mengalami gangguan fungsi karena terjadi disfungsi endotel, sintesis yang terganggu dan konsumsi yang terus menerus. Pada tahap awal inflamasi, aktivator *plasminogen* dikeluarkan untuk mengurai fibrin. Namun, pada sepsis terjadi peningkatan *Plasminogen Activator Inhibitor type 1* (PAI-1) sehingga mudah terjadi mikrovaskular trombosis. Penurunan produksi *glycosaminoglycan* pada permukaan endotel juga menghambat fungsi dari antitrombin dan TFPI. Pada orang sehat, APC diproduksi oleh sel endotel dari protein C melalui interaksi antara trombin dan *thrombomodulin* (reseptor yang diekspresikan sel endotel), yang dipercepat *Endothelial Protein C Receptor* (EPCR). Namun, pada pasien sepsis terjadi gangguan produksi *thrombomodulin* dan EPCR sehingga APC tidak dapat menginaktivasi faktor Va dan VIIIa (Engelen et al., 2018).

Secara teori, penurunan jumlah produksi megakariosit di sumsum tulang tidak sesuai dengan tingginya mediator pro-inflamasi yang merangsang produksi trombosit seperti TNF alfa dan *interleukin* serta meningkatnya *thrombopoietin*. Namun, pada penderita sepsis terjadi hemofagositosis termasuk fagositosis prekursor trombosit oleh sel monosit dikarenakan terjadi peningkatan *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF) (Levi, 2018).



Gambar 2.5 Interaksi antara inflamasi dengan koagulasi pada sepsis (Levi, 2018).

Keterangan: Ekspresi *Tissue Factor* (TF) pada monosit dan paparan pada darah akan mengaktifkan sistem koagulasi yang menghasilkan trombin diikuti perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Interaksi pembuluh darah dan trombosit akan menghasilkan bekuan darah. *P-selectin* yang dihasilkan trombosit akan meningkatkan ekspresi TF. TF dan trombin dapat berikatan dengan *Protease-Activated Receptors* (PARs) sedangkan fibrin dapat berikatan dengan *Toll-Like Receptor* (TLR) 4 pada sel imun yang nantinya akan meningkatkan inflamasi dengan cara meningkatkan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi (Levi, 2018).

2.5 Mean Platelet Volume (MPV)

2.5.1 Definisi Mean Platelet Volume (MPV)

Mean Platelet Volume atau MPV adalah ukuran dari besarnya trombosit dan merupakan indikator yang baik untuk melihat aktivitas trombosit (Kokacya et al., 2015). Pada seseorang yang sehat, rata-rata volume dari trombosit yang



beredar di pembuluh darah adalah 7.2–11.7 fL (Budak et al., 2016). Peningkatan ukuran trombosit menggambarkan adanya suatu trombosis atau inflamasi, dimana MPV dapat digunakan sebagai suatu penanda biologi dari fungsi dan aktivasi trombosit (Kim et al., 2015).

2.5.2 *Mean Platelet Volume (MPV) pada Sepsis*

Pada pasien sepsis ditemukan jumlah trombosit yang rendah dan MPV yang tinggi dibandingkan dengan kontrol dan nilai MPV diindikasikan lebih tinggi pada sepsis berat atau *non-survivor*. Ukuran trombosit dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti pembentukan oleh megakariosit dalam merespon trombositopenia atau pelepasan granul pada aktivasi trombosit. Produksi trombosit yang besar merupakan konsekuensi dari penurunan jumlah trombosit karena penghancurannya sehingga terdapat hubungan yang terbalik antara jumlah trombosit dengan MPV (Afyon dan Artuk, 2016). MPV dapat digunakan sebagai prediktor pemulihan trombositopenia yang disebabkan oleh penekanan sumsum tulang pada sepsis, dan dapat mendeteksi gangguan trombosit lebih awal walaupun jumlah trombosit masih normal, serta dapat membedakan penyebab trombositopenia (Rosari et al., 2018). Dari penelitian terakhir, ditemukan bahwa trombosit yang lebih besar memiliki granul kompleks lebih aktif secara enzimatis dan metabolik (Kokacya et al., 2015). Ukuran dari MPV ditentukan oleh sel progenitornya, megakariosit di susum tulang belakang. Ukuran atau volume dari trombosit dipengaruhi oleh beberapa sitokin seperti *thrombopoietin*, *interleukin-6*, dan *interleukin-3*. Sitokin tersebut mempengaruhi *ploid* dari megakariosit dan jumlah trombosit sehingga terjadi produksi trombosit dengan ukuran yang lebih besar. Ketika produksi trombosit menurun, trombosit muda menjadi lebih besar dan lebih aktif sehingga MPV meningkat (Budak et al., 2016). MPV sudah diteliti

sebagai biomarker dari inflamasi dalam beberapa penyakit seperti *rheumatoid arthritis*, *scleroderma*, deman rematik dan COPD (Khan et al., 2017). MPV ditemukan meningkat dalam kondisi inflamasi berat dan diperkirakan karena terdapat peningkatan penggunaan trombosit di area terjadinya inflamasi (Budak et al., 2016).

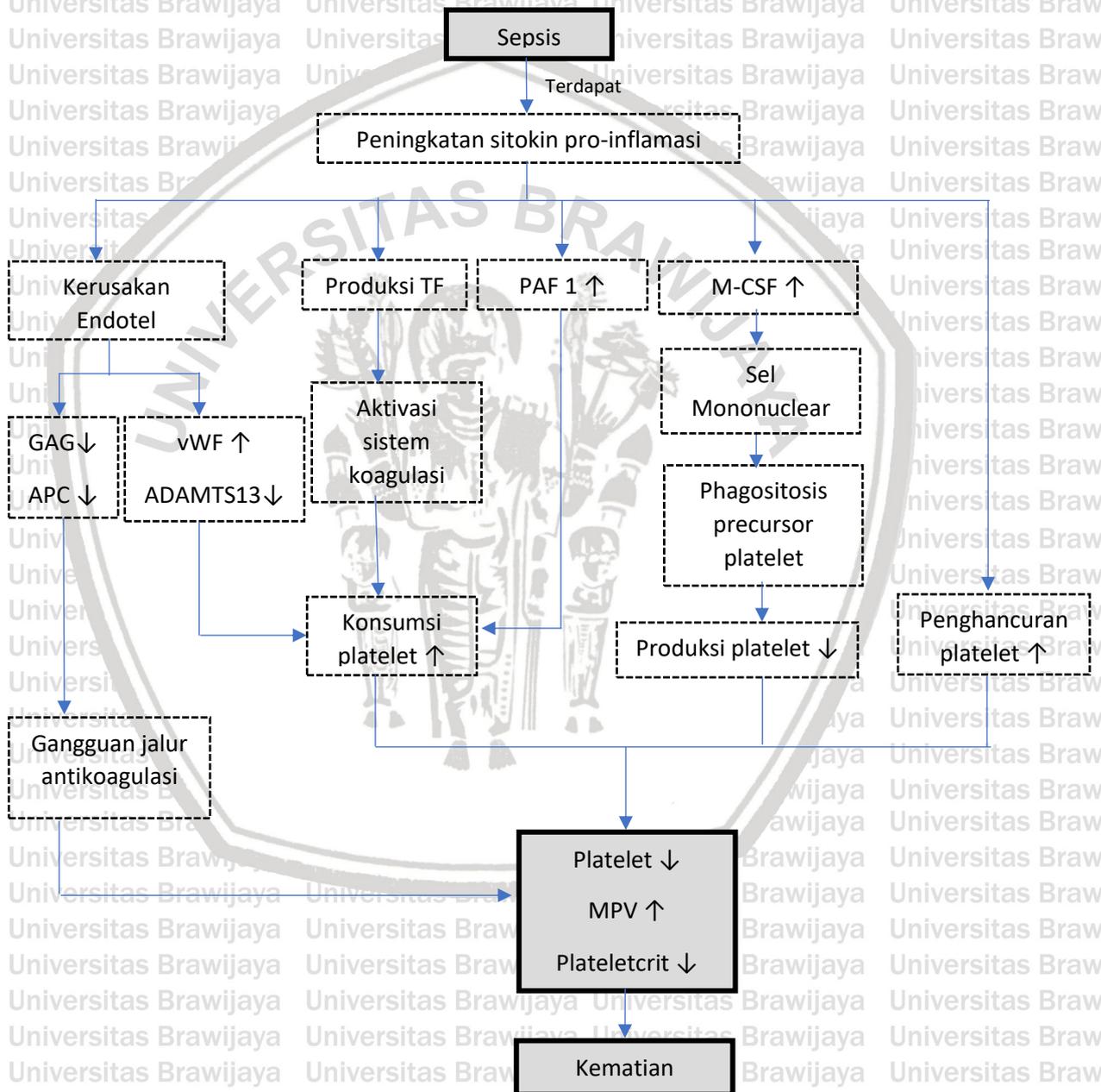
2.6 Plateletcrit (PCT)

Plateletcrit (PCT) merupakan salah satu indeks trombosit yang dapat menjadi biomarker untuk mengetahui aktivitas trombosit. PCT merupakan jumlah volume yang ditempati oleh trombosit dalam darah dan dituliskan dalam bentuk persentase (%). PCT dapat diukur dengan rumus $PCT = \frac{\text{jumlah trombosit} \times MPV}{10.000}$. Range normal PCT adalah 0,22% - 0,24% (Budak et al., 2016). Nilai dari *Plateletcrit* dipengaruhi oleh jumlah dan ukuran dari trombosit dan memiliki hubungan positif dengan jumlah trombosit (Gao et al., 2014). Penurunan dari PCT dan jumlah trombosit dapat mengindikasikan terjadinya peningkatan penggunaan atau aktivasi trombosit pada pasien sepsis (Atri et al., 2019).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



□ : Tidak diteliti
■ : Variabel yang diteliti

- M-CSF : macrophage colony-stimulating factor
- Sitokin proinflamasi seperti tissue necrosis factor (TNF), Interleukin-6 dan Interleukin-1
- TF : *Tissue Factor*
- vWF : *Von Willebrand*
- ADAMTS13 : enzim proteolitik untuk vWF, sehingga dapat mengontrol adhesi dan mencegah terbentuknya vWF multimer.
- GAG : Glycosaminoglycans
- APC : Activated protein C

Keterangan:

Sepsis adalah suatu kondisi dimana terjadi disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respon imun tubuh yang tidak teregulasi akibat suatu infeksi. Pada kondisi sepsis terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi yang memiliki efek pada sistem koagulasi. Ekspresi *Tissue Factor* (TF) yang merupakan inisiator pembentukan trombin ditingkatkan oleh sitokin pro inflamasi. Peningkatan produksi trombin mengakibatkan konversi fibrinogen menjadi fibrin yang akan meningkatkan aktivasi trombosit dan penggunaannya. Trombosit juga dapat diaktivasi secara langsung oleh mediator proinflamasi seperti *platelet-activating factor*. Sitokin proinflamasi yang berlebihan juga dapat melukai jaringan seperti endotel. Endotel yang terluka mengaktivasi faktor *von Willebrand* yang meningkatkan adhesi trombosit terhadap endotel. Disfungsi endotel juga mengakibatkan terganggunya jalur antikoagulasi sehingga secara tidak langsung dapat meningkatkan konsumsi trombosit.

Walau terdapat peningkatan mediator proinflamasi yang merangsang pembentukan trombosit, produksi trombosit menurun karena terdapat peningkatan *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF). Sehingga terjadi hemofagositosis pada sumsum tulang belakang yang merupakan prekursor platelet. Pada sepsis juga terjadi peningkatan sequestrasi di limfa. Faktor-faktor

tersebut akan mempengaruhi jumlah trombosit yang beredar dalam darah. Ketika produksi trombosit menurun, produksi trombosit muda yang lebih besar dan lebih aktif akan meningkat sehingga ukuran trombosit atau MPV meningkat. Oleh karena itu jumlah trombosit, nilai MPV dan nilai *Plateletcrit* diperkirakan dapat memprediksi mortalitas pada pasien sepsis.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan antara jumlah Trombosit dengan mortalitas pada pasien sepsis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
2. Terdapat hubungan antara MPV dengan mortalitas pada pasien sepsis yang dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
3. Terdapat hubungan antara *Plateletcrit* dengan mortalitas pada pasien sepsis yang dirawat di Rumar Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cohort prospective* mengenai hubungan jumlah trombosit, *Mean Platelet*

Volume (MPV) dan *Plateletcrit* terhadap mortalitas pasien sepsis di Rumah Sakit

Saiful Anwar Malang pada bulan November 2018 sampai April 2019 yang diikuti

untuk dilakukan pengamatan (terjadinya kematian) selama 28 hari..

4.2 Populasi dan Subjek Penelitian

4.2.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah penderita baru yang didiagnosis sebagai sepsis oleh dokter yang bertugas di Ruang *Intensive Care Unit* (ICU) Rumah Sakit

Saiful Anwar Malang.

4.2.2 Subjek

4.2.2.1 Estimasi Besar Subjek

Metode pemilihan subjek adalah *consecutive sampling*, karena setiap subjek yang datang dan memenuhi kriteria dimasukkan ke dalam penelitian hingga waktu tertentu, sampai jumlah yang diinginkan terpenuhi. Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien sepsis dalam kurun waktu November 2018 sampai April 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Sesuai dengan perhitungan rumus uji korelasi, maka jumlah subjek minimal yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

$$N = \left\{ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln(1+r)/(1-r)} \right\}^2 + 3$$

Keterangan :

N = Jumlah subjek

$Z\alpha$ = Nilai Z untuk tingkat kepercayaan 95% (1,96)

$Z\beta$ = Nilai Z untuk *power test* 80% (0,842)

r_1 = korelasi antara jumlah trombosit dan mortalitas sepsis yang didapatkan dari penelitian sebelumnya adalah -0,61

r_2 = korelasi antara MPV dan mortalitas sepsis yang didapatkan dari penelitian sebelumnya adalah 0,53

$$N_1 = \left\{ \frac{1,96+0,842}{0,51n(1-0,61)/(1+0,61)} \right\}^2 + 3$$

Dari perhitungan tersebut, didapatkan hasil 19,01. Sehingga jumlah subjek minimal untuk uji trombosit yang dibutuhkan adalah 19 pasien.

$$N_2 = \left\{ \frac{1,96+0,842}{0,51n(1+0,53)/(1-0,53)} \right\}^2 + 3$$

Dari perhitungan tersebut, didapatkan hasil 25,5. Sehingga jumlah subjek minimal untuk uji MPV yang dibutuhkan adalah 26 pasien.

4.2.2.2 Kriteria Inklusi

Seluruh pasien di RS Saiful Anwar Malang dari November 2018 sampai April 2019 yang telah diperiksa secara klinis dan laboratorium serta terdapat data trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dan memenuhi kriteria:

1. Dewasa, usia > 18 tahun.
2. Terdiagnosis/terduga infeksi.
3. Memenuhi kriteria SOFA ≥ 2 .
4. Mempunyai data rekam medis lengkap.

4.2.2.3 Kriteria Eksklusi

1. Pasien sepsis dengan penyakit *Immune Thrombocytopenia*.
2. Pasien sepsis dengan penyakit *Multiple Myeloma*.

3. Pasien sepsis dengan penyakit Leukemia.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Sentral Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pada bulan November 2018 – April 2019.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas (Independent)

1. Jumlah trombosit pada pasien sepsis.
2. Nilai MPV pada pasien sepsis.
3. Nilai *Plateletcrit* pada pasien sepsis.

4.4.2 Variabel Tergantung (dependent)

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah mortalitas dari pasien sepsis yaitu meninggal atau hidup.

4.5 Instrumen Penelitian

1. *Hematology Analyzer Sysmex XN-1000*.
2. Rekam medis pasien di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

4.6 Definisi Operasional

1. Sepsis adalah adalah disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat respon tubuh yang tidak sesuai terhadap infeksi.

- Alat ukur: Skor SOFA.
- Cara penegakan diagnosis : Sepsis dapat ditegakkan jika ditemukan infeksi atau terduga infeksi disertai skor *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* ≥ 2 .

2. Skor SOFA adalah suatu sistem penilaian yang digunakan untuk menilai derajat kerusakan organ pada orang yang menderita sepsis.

3. Jumlah trombosit, nilai MPV dan nilai *Plateletcrit* diperoleh dari pemeriksaan yang dilakukan oleh Laboratorium Sentral RS Saiful Anwar Malang menggunakan Hematology Analyzer Sysmex XN-1000.

- Alat ukur: *Hematology Analyzer Sysmex XN-1000*.
- Cara pengukuran: Diukur dengan sampel untuk darah lengkap dengan volume minimal 1 ml yang dimasukkan ke dalam tabung EDTA kemudian dianalisis menggunakan *Hematology Analyzer Sysmex XN-1000*.
- Skala: Rasio.

4. Pencatatan data dari rekam medis dilakukan pada *dummy table*.

5. Mortalitas yaitu meninggal atau hidup. Mortalitas merupakan luaran pasien yang ditandai dengan henti jantung dan hilangnya aktivitas batang otak.

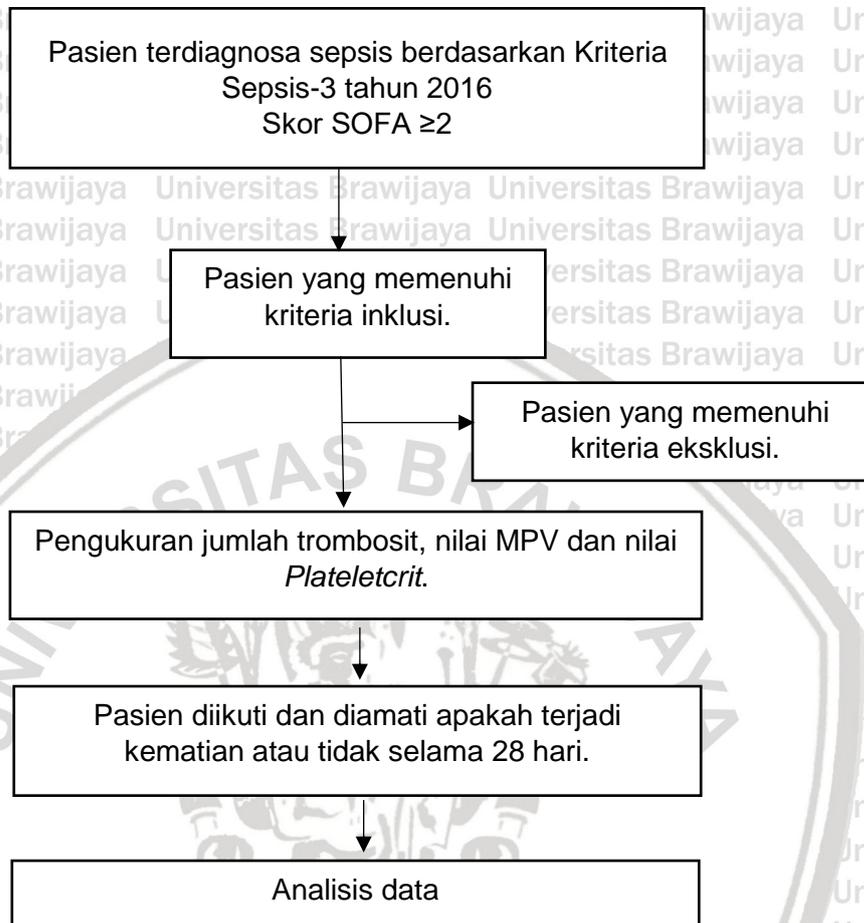
- Alat ukur: Rekam Medis.
- Cara pengukuran: berdasarkan catatan pada rekam medis bagian *outcome* pasien.
- Skala: Nominal.

Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel Penelitian

No.	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Data
1.	Sepsis	Sepsis adalah penderita dengan tanda dan gejala infeksi dan memenuhi kriteria klinis sepsis berdasarkan kriteria sepsis tahun 2016. Penderita infeksi atau terduga infeksi dengan skor SOFA \geq 2	Skor SOFA	Rasio
2.	Jumlah Trombosit	Jumlah trombosit per mikroliter darah pada awal terdiagnosis sepsis.	Hematology Analyzer Sysmex XN-1000	Rasio
3.	Mean Platelet Volume	Nilai rata-rata ukuran trombosit yang ditemukan di dalam darah pada awal terdiagnosis sepsis.	Hematology Analyzer Sysmex XN-1000	Rasio
4.	Plateletcrit	Jumlah volume yang diisi oleh trombosit dalam darah pada awal terdiagnosis sepsis.	Hematology Analyzer Sysmex XN-1000	Rasio
5.	Mortalitas	Mortalitas/kematian diidentifikasi selama 28 hari. Pada akhir pengamatan, subjek dibagi menjadi 2 kelompok: a. Hidup b. Meninggal	Rekam Medis	Nominal
	a. Hidup	Subjek yang masih hidup di akhir pengamatan	-	Nominal
	b. Meninggal	Subjek yang mengalami kematian di akhir pengamatan	-	Nominal



4.7 **Prosedur Penelitian**



4.8 Analisis Data

Data-data yang telah dikelompokkan dan ditabulasi kemudian dianalisis dengan menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 24.0 untuk *Windows* dengan tingkat signifikansi atau nilai probabilitas 0,05 ($p = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Analisis data penelitian ini terkait dengan jumlah trombosit, nilai MPV dan nilai *Plateletcrit* terhadap mortalitas pada pasien sepsis.

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Selanjutnya dilakukan uji beda untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan antara jumlah trombosit, nilai MPV dan nilai *Plateletcrit* terhadap mortalitas pasien sepsis. Apabila data berdistribusi normal maka uji beda yang dilakukan adalah T-Test tidak berpasangan, apabila distribusi data tidak normal maka dilakukan uji alternatif menggunakan uji *Mann Whitney*. Selanjutnya dilakukan uji korelasi untuk mengetahui kekuatan dan arah korelasi. Uji korelasi *Pearson* digunakan apabila data berdistribusi normal, sedangkan apabila distribusi data tidak normal maka dilakukan uji alternatif menggunakan uji korelasi *Spearman*. Kemudian pada variabel yang memiliki hubungan bermakna, dilakukan penentuan *cut-off* menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan dilakukan analisis untuk mengetahui besarnya *Relative Risk* (RR). Untuk mengetahui nilai RR dilakukan analisis dengan tabel 2x2.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional untuk mengetahui hubungan antara jumlah trombosit, *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Plateletcrit* dengan mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. Berdasarkan hasil *consecutive sampling*, didapatkan subjek penelitian yang memenuhi persyaratan sejumlah 52 orang yang kemudian dijabarkan pada tabel 5.1. Distribusi subjek penelitian dibuat berdasarkan usia, jenis kelamin, dan sebaran infeksi yang disesuaikan dengan jumlah pasien sepsis dengan luaran hidup dan meninggal.

Tabel 5.1 menunjukkan informasi bahwa fokus infeksi yang paling banyak ditemukan adalah infeksi pada sistem respirasi yang paling banyak disebabkan oleh Pneumonia. Perbedaan yang signifikan ditemukan pada nilai MPV dan infeksi pada sistem urogenital pada pasien yang hidup dan meninggal. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara jenis kelamin, usia, kelompok usia pada kelompok hidup dan meninggal pasien sepsis.

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Luaran		p
	Hidup n = 14 (26,92%)	Meninggal n = 38 (73,07%)	
Jenis Kelamin (n(%))			
Laki-laki	10 (19,23)	23 (44,32)	0,469
Perempuan	4 (7,69)	15 (28,85)	
Usia (mean ± SD)			
<60 (tahun)	9	23	0,805
≥60 (tahun)	5	15	
Fokus Infeksi (n(%))			
Respirasi	8 (28,57%)	20 (71,42%)	0,772
Urogenital	9 (69,23%)	4 (30,77%)	0,000*
Kardiovaskular	2 (22,22%)	7 (77,78)	0,727
Saraf	1 (33,33%)	2 (66,67%)	0,797
Integumen	1 (16,67)	5 (83,33)	0,547
Pencernaan	0 (0%)	3 (100%)	0,279
Muskuloskeletal	0 (0%)	1 (100%)	0,540
Tidak diketahui	1 (16,67)	5 (83,33)	0,547
Jumlah Trombosit, Nilai MPV dan Nilai <i>Plateletcrit</i> (Rata-rata ± SD)			
Jumlah Trombosit	232.428 ± 99.746	245.947 ± 125.902	0,719
Nilai MPV	9,89 ± 0,76	10,62 ± 0,91	0,011*
Nilai <i>Plateletcrit</i>	0,23 ± 0,09	0,25 ± 0,12	0,412

Data disajikan dengan rata-rata ± standar deviasi atau n(%).

p merupakan signifikansi hasil uji beda antara kelompok hidup dan meninggal.

*, terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok hidup dan meninggal ($p < 0,5$).

5.2 Analisis Hasil

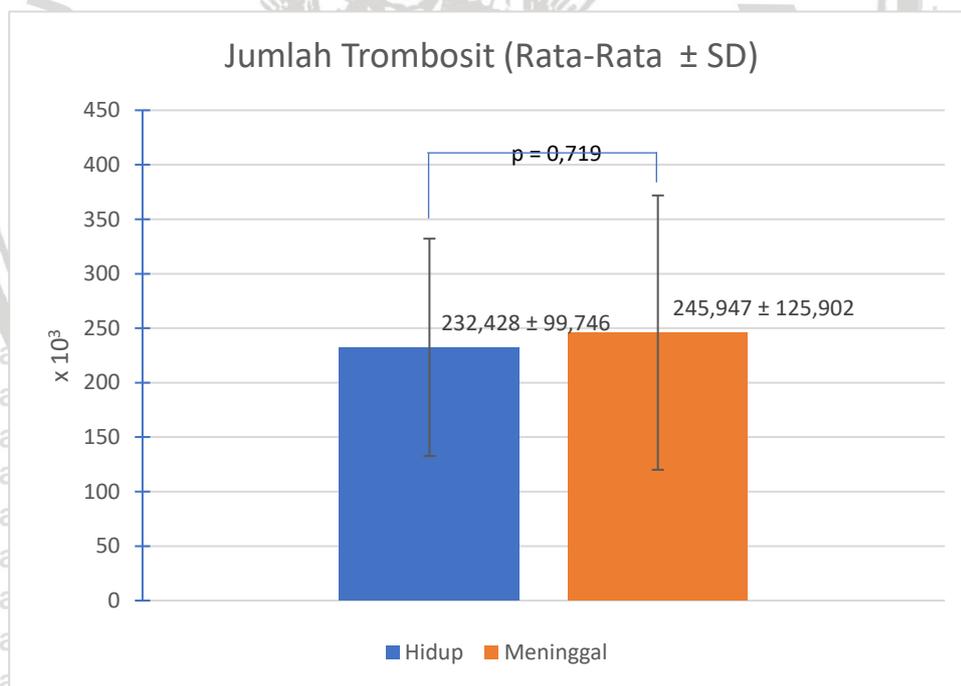
5.2.1 Uji Normalitas Data

Uji normalitas yang dilakukan adalah uji *Shapiro-Wilk*, karena jumlah subjek pada masing-masing kategori hidup dan meninggal kurang dari 50. Pada uji *Shapiro-Wilk*, didapatkan signifikansi Trombosit, MPV dan *Plateletcrit* pada pasien dengan kategori luaran hidup secara berurutan adalah $p = 0,292$, $p = 0,585$ dan $p = 0,141$. Sedangkan uji *Shapiro-Wilk* pada kategori luaran meninggal, didapatkan signifikansi Trombosit, MPV dan *Plateletcrit* secara berurutan adalah

$p = 0.607$, $p = 0,695$ dan $p = 0,653$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sampel trombosit, MPV dan *Plateletcrit* memiliki distribusi normal.

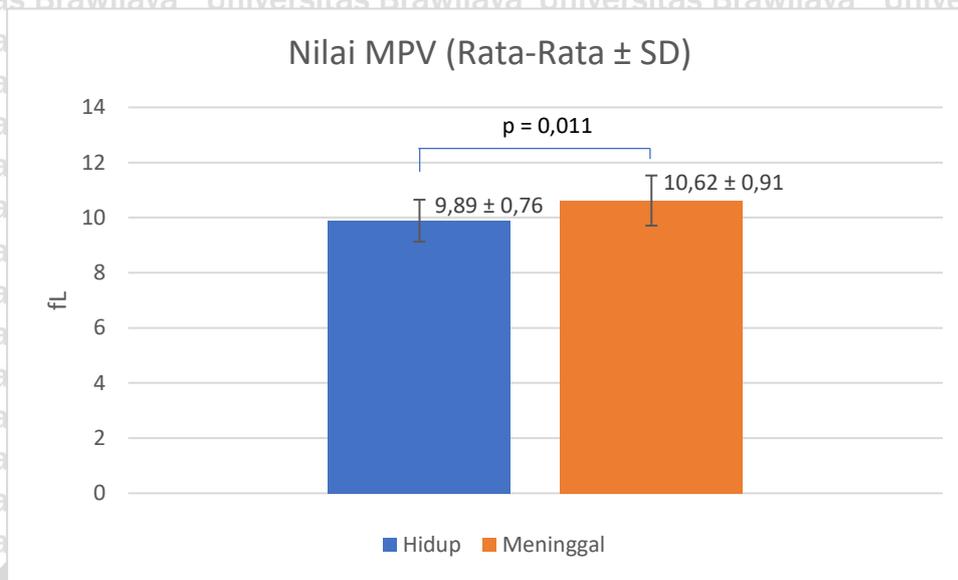
5.2.2 Uji Beda T-Test tidak berpasangan

Uji T-Test tidak berpasangan dipilih sebagai uji statistik untuk mengetahui perbedaan antara 2 variabel yang tidak berpasangan dengan distribusi data normal. Berdasarkan uji T-Test tidak berpasangan, diperoleh signifikansi perbedaan jumlah trombosit, MPV dan *Plateletcrit* terhadap mortalitas pasien secara berturut-turut adalah $p = 0,778$; $0,011$ dan $0,464$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai MPV terhadap mortalitas pasien sepsis. Namun, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah trombosit dan *Plateletcrit* terhadap mortalitas pasien sepsis.



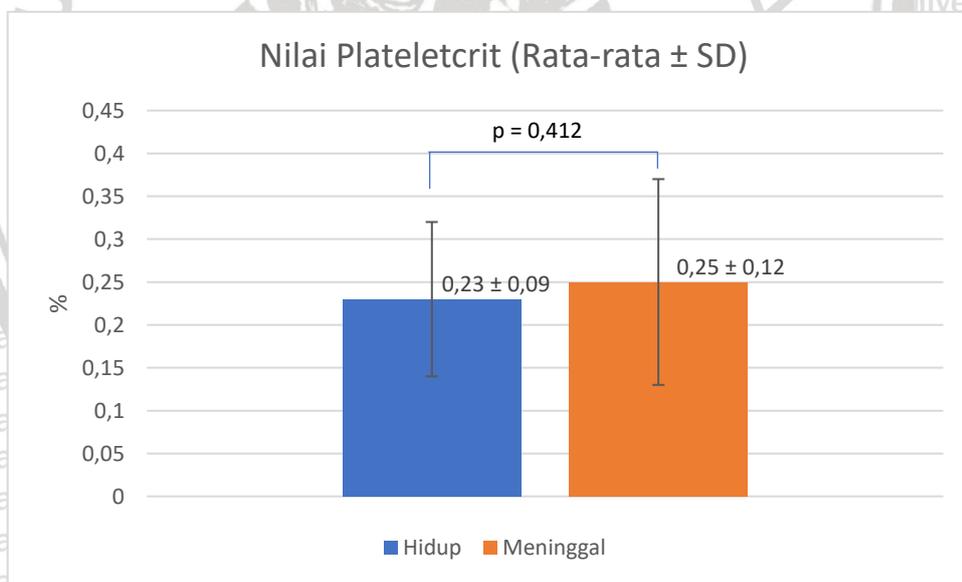
Gambar 5.1 Grafik rata-rata \pm SD jumlah trombosit berdasarkan luaran.

Keterangan: Uji T-Test tidak berpasangan; Rerata jumlah trombosit pada pasien sepsis hidup 232.428; pasien sepsis meninggal 245.947; Hidup vs Meninggal $p=0,073$. SD, Standar Deviasi; p , signifikansi hasil uji beda.



Gambar 5.2 Grafik rata-rata ± SD Nilai MPV berdasarkan luaran.

Keterangan: MPV, *Mean Platelet Volume*; Uji T-Test tidak berpasangan; Rerata nilai MPV pada pasien sepsis hidup 9,89 fL; pasien sepsis meninggal 10,62 fL; Hidup vs Meninggal p=0,011. SD, Standar Deviasi; p, signifikansi hasil uji beda.



Gambar 5.3 Grafik rata-rata ± SD nilai *Plateletcrit* berdasarkan luaran.

Keterangan: Uji T-Test tidak berpasangan; Rerata nilai *Plateletcrit* pada pasien sepsis hidup 0,23%; pasien sepsis meninggal 0,25%; Hidup vs Meninggal p=0,412. SD, Standar Deviasi; p, signifikansi hasil uji beda.

5.2.3 Uji Korelasi *Pearson*

Uji korelasi *Pearson* dipilih pada penelitian ini untuk melihat kekuatan dan arah korelasi antara jumlah trombosit, MPV dan *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis dengan sebaran data berdistribusi normal. Berdasarkan hasil uji tersebut, nilai signifikansi (p) dalam menguji korelasi antara jumlah trombosit dengan mortalitas pasien sepsis adalah 0,719 ($p > 0,05$) dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,051. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang sangat lemah dan tidak bermakna antara jumlah trombosit dengan mortalitas pasien sepsis.

Selanjutnya berdasarkan uji korelasi *Pearson* antara MPV dengan mortalitas pasien sepsis didapatkan nilai $p = 0,011$ dan $r = 0,349$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif yang lemah dan bermakna antara MPV dengan mortalitas pasien sepsis.

Selanjutnya berdasarkan uji korelasi *Pearson* antara *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis didapatkan nilai $p = 0,412$ dan $r = 0,116$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif yang sangat lemah dan tidak bermakna antara nilai *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis.

Tabel 5.2 Hasil analisis korelasi *Pearson* antara jumlah trombosit, nilai MPV dan nilai *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis.

Variabel	Luaran	
	r	p
Trombosit	0,051	0,719
MPV	0,349	0,011*
<i>Plateletcrit</i>	0,116	0,412

Uji korelasi *Pearson*; r , koefisien korelasi.

*, terdapat korelasi yang bermakna.

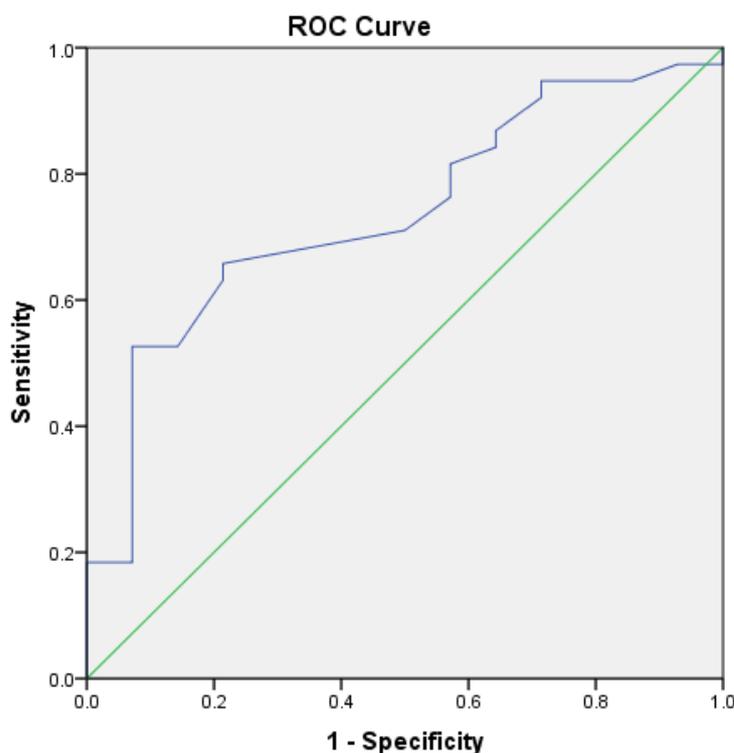


5.2.4 Penentuan *Cut-off* dan *Relative Risk*

Penentuan *cut-off* jumlah trombosit, nilai MPV dan nilai *Plateletcrit* menggunakan kurva *Receiver Operation Characteristic* (ROC) dengan memperhatikan sensitivitas dan spesifisitas yang terbaik. Dikarenakan hanya nilai MPV yang memiliki hubungan bermakna dengan mortalitas pasien sepsis, maka penentuan ROC, *cut-off* dan *Relatif Risk* (RR) akan dilakukan pada variabel MPV.

Berdasarkan kurva ROC untuk nilai MPV yang telah dibuat, didapatkan *Area Under the Curve* (AUC) sebesar 73,7% (95% CI : 0,592 s/d 0,881 p = 0.009).

Nilai *cut-off* nilai MPV yang dipilih oleh peneliti yaitu 10,55 fL dengan sensitivitas 52,6 % dan spesifisitas 92,9%.



Diagonal segments are produced by ties.

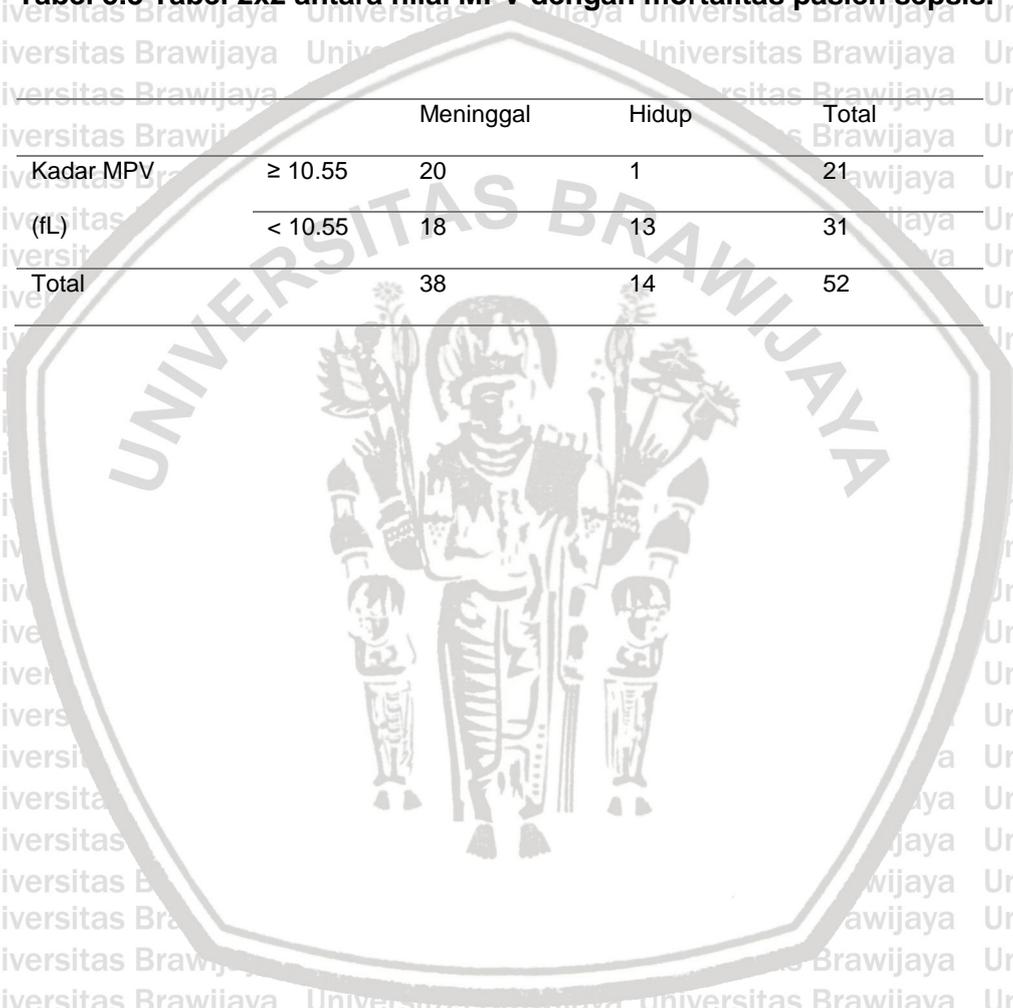
Gambar 5.4 Kurva ROC nilai MPV.

Area Under the Curve (AUC) dari MPV adalah 0,737.

Kemudian setelah dilakukan analisis *Relative Risk* (RR) didapatkan nilai RR MPV sebesar 1,64 (95% CI : 1,198 – 2,245) yang menunjukkan bahwa pasien sepsis yang memiliki nilai MPV $\geq 10,55$ fL berisiko 1,64 kali mengalami kematian dengan RR yang signifikan.

Tabel 5.3 Tabel 2x2 antara nilai MPV dengan mortalitas pasien sepsis.

		Meninggal	Hidup	Total
Kadar MPV (fL)	$\geq 10,55$	20	1	21
	$< 10,55$	18	13	31
Total		38	14	52



BAB 6**PEMBAHASAN****6.1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Pada penelitian ini, didapatkan jumlah subjek penelitian yang memenuhi persyaratan sebesar 52 pasien dimana terdapat 38 (73,07%) pasien meninggal.

Jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari pada perempuan, dengan jumlah 33 pasien (63,46%) laki-laki dan 19 pasien (36,54%) perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Guclu pada tahun 2013, persebaran pasien sepsis pada laki-laki lebih banyak dari pada perempuan dengan persentase sebesar 57,9% (Guclu et al., 2013). Pada penelitian ini juga didapatkan pasien yang hidup memiliki rata-rata usia yang lebih rendah dibandingkan dengan yang meninggal, yaitu 56,36 tahun. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada kelompok usia dan jenis kelamin pada kelompok pasien hidup dan meninggal.

Fokus infeksi terbanyak pada penelitin ini terdapat pada sistem respirasi dengan total 28 pasien (53,84%) yang sebagian besar disebabkan oleh Pneumonia. Fokus infeksi terbanyak pada pasien sepsis dengan luaran meninggal terdapat pada sistem respirasi sejumlah 20 pasien. Sementara itu, pasien sepsis dengan penyebab infeksi urogenital memiliki luaran yang lebih baik, ditunjukkan dengan jumlah pasien sepsis yang hidup dengan infeksi urogenital sebanyak 9 pasien dari 13 pasien. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Chan Ho Kim dimana pasien sepsis yang meninggal didominasi oleh fokus infeksi pada paru-paru dengan jumlah sebanyak 16 pasien (45,7%), sedangkan pasien yang hidup didominasi dengan fokus infeksi pada saluran kencing 85 (27,4%) (Kim et al., 2015). Berdasarkan semua data karakteristik subjek, hanya nilai MPV dan fokus

infeksi pada urogenital yang memiliki perbedaan yang signifikan antara pasien sepsis hidup dan meninggal.

6.2 Hubungan Jumlah Trombosit dengan Mortalitas Pasien Sepsis

Berdasarkan uji T-Test tidak berpasangan tidak didapatkan perbedaan jumlah trombosit terhadap mortalitas pasien sepsis ($p = 0,719$). Berdasar uji korelasi antara jumlah trombosit dengan mortalitas pada pasien sepsis, diperoleh nilai $p = 0,719$ yang menunjukkan bahwa korelasi antara jumlah trombosit dengan mortalitas pasien sepsis tidak bermakna. Nilai korelasi *Pearson* (r) sebesar $0,051$ menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Bin Wang yang menyatakan bahwa terdapat korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang kuat antara jumlah trombosit dengan mortalitas pasien sepsis ($r = -0,61$ dan $p < 0,05$) (Wang et al., 2015).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rocky Wilar pada pasien sepsis neonatorum, dimana tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara jumlah trombosit dengan mortalitas sepsis neonatorum dengan $p = 0,589$ (Wilar, 2010). Dari hasil penelitian Yanxia Gao, juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara jumlah trombosit pasien syok sepsis pada kelompok meninggal dan hidup dengan $p = 0,44$ (Gao et al., 2014). Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Astrid Vivianni dan Nur Farhana pada tahun 2016. Dari hasil penelitian mereka, didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara jumlah trombosit dengan kematian pada pasien sepsis ($p = 0,574$) (Vivianni dan Farhana, 2016).

Mayoritas pasien sepsis mengalami trombositopenia dimana jumlah trombosit akan turun pada empat hari pertama setelah masuk rumah sakit (Levi,

2018). Kompleks platelet/neutrofil akan meningkat pada fase awal sepsis dan menurun pada sepsis dengan komplikasi, yang mungkin menandakan terjadinya sequestrasi dan konsumsi pada perifer atau trombositopenia terkait sepsis. Dan adanya endotoksin pada manusia mengakibatkan peningkatan agregat platelet/neutrofil yang bersirkulasi dan diikuti dengan penurunannya (Dewitte et al, 2017). Pada pasien sepsis dapat terjadi *relative thrombocytopenia*, dimana terdapat penurunan jumlah trombosit dalam empat hari pertama. Perubahan jumlah trombosit pada sepsis sering bersifat bifasik, terjadi penurunan pada empat hari pertama diikuti dengan peningkatan jumlah trombosit. Tidak adanya atau kurangnya respon bifasik mengarah pada *persistent thrombocytopenia*, yang berhubungan prognosis yang buruk dan meningkatkan risiko kematian. Penurunan jumlah trombosit pada awal sepsis tidak dapat membedakan kelompok hidup dan meninggal, tetapi trombositopenia lanjut lebih dapat memprediksi mortalitas (Assinger et al., 2019). Tidak terdapatnya hubungan yang signifikan ini mungkin disebabkan karena data yang diambil merupakan data pertama kali terdiagnosis sepsis atau yang paling dekat, sehingga belum terjadi penurunan jumlah trombosit yang bermakna.

Reaktif trombotosis dapat terjadi pada keadaan infeksi, inflamasi atau keganasan. Keadaan ini dapat terjadi karena terdapat produksi berlebih dari sitokin proinflamasi seperti *interleukin-6* dan *interleukin-11* (Krisnan, 2018). Pada penelitian yang dilakukan oleh Stacey R. Rose, infeksi pada kulit dan sistem pernafasan merupakan penyebab yang paling sering terjadinya reaktif trombotosis, disusul dengan infeksi pada sistem urinaria dan sistem pencernaan.

Dari 421 pasien dengan infeksi akut, didapatkan 32 pasien (7,6%) mengalami reaktif trombotosis (Rose et al., 2012). Kemungkinan kedua, pada beberapa

pasien penelitian ini terjadi suatu reaktif trombositosis. Dari penelitian ini didapatkan 5 pasien mengalami reaktif trombositosis dan semuanya memiliki luaran meninggal.

6.3. Hubungan *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan Mortalitas Pasien Sepsis

Berdasarkan uji T-Test tidak berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna antara MPV terhadap mortalitas pasien sepsis ($p = 0,011$). Berdasarkan uji korelasi antara MPV dengan mortalitas pada pasien sepsis, diperoleh nilai $p = 0,011$ yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara MPV dengan mortalitas pasien sepsis yang bermakna. Nilai korelasi *Pearson* (r) sebesar 0,349 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang lemah. Berdasarkan perhitungan *Relatif Risk* (RR) menggunakan tabel 2x2, dengan menggunakan nilai *cut-off* MPV = 10,55 fL didapatkan RR sebesar 1,64 (95% CI : 1,198 – 2,245) yang memiliki arti bahwa pasien sepsis yang memiliki nilai MPV lebih dari sama dengan 10,55 fL memiliki risiko 1,64 kali mengalami kematian.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Chan Ho Kim, bahwa pasien sepsis yang meninggal memiliki MPV baseline yang lebih tinggi dari pada pasien yang hidup ($p = 0.001$). MPV mengalami peningkatan yang signifikan dalam 72 jam pada kelompok meninggal ($p = 0,001$) dan hidup ($p < 0,001$) dan peningkatannya memiliki beda yang bermakna antar kedua kelompok ($p = 0,003$). Didapatkan juga *Area Under the Curve* (AUC) MPV baseline dan Δ MPV secara berurutan sebesar 0,653 dan 0,698. Berdasarkan analisis *multivariate*, didapatkan perubahan Δ MPV dalam 72 jam dapat menjadi faktor risiko kematian dengan HR = 1,90 (95% CI : 1,36 – 2,66, $p < 0,001$) (Kim et al., 2015). Pada penelitian yang dilakukan Yanxia Gao juga didapatkan hasil MPV

pada hari pertama memiliki perbedaan yang bermakna antara kelompok hidup dan meninggal ($p = 0,01$). Berdasarkan analisis kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), didapatkan AUC MPV sebesar 0,81 dan didapatkan *cut-off* sebesar 10,5 fL dengan sensitivitas 81,81% dan spesifisitas 65,71% (Gao et al., 2014). Afron dan Artuk mengatakan bahwa terdapat peningkatan nilai MPV yang lebih tinggi pada grup meninggal dari pada yang hidup. Nilai MPV $\geq 10,5$ fL pada waktu datang ke rumah sakit atau tiga hari pertama pada pasien syok sepsis dapat menjadi prediktor yang baik dalam memprediksi kematian (Afyon dan Artuk, 2016).

Peningkatan nilai MPV menandakan bahwa terdapat banyak trombosit baru (berukuran besar) yang bersirkulasi dalam darah. MPV dapat menjadi biomarker dari aktivasi trombosit. Pada penderita sepsis, terjadi peningkatan aktivasi trombosit dikarenakan banyak terjadi kerusakan endotel, aktivasi oleh sitokin proinflamasi dan tidak berfungsinya jalur antikoagulasi, sehingga didapatkan peningkatan nilai MPV sebagai respon kompensasi. Kegagalan *thrombopoiesis* dan peningkatan penghancuran serta pembengkakan dari trombosit pada lingkungan yang kaya akan *activating agent* dapat mempengaruhi hubungan antara jumlah trombosit dengan MPV. Perubahan yang cepat (menit-jam) pada indeks trombosit termasuk peningkatan MPV, mungkin terjadi sebagai hasil sintesis agen protrombi dan proinflamasi pada trombosit, degranulasi *alpha granule*, dan pengeluaran trombosit yang reaktif dari penyimpanannya yaitu liem (Gasparyan et al., 2011). Yanxia Gao mengatakan peningkatan MPV biasanya mengindikasikan terjadinya kompensasi produksi oleh sumsum tulang karena terjadinya peningkatan penghancuran trombosit. Peningkatan MPV juga menandakan bahwa terdapat infeksi invasif, sistemik dan tidak terkontrol yang

menggambarkan keparahan dari penyakit sehingga menimbulkan mortalitas yang tinggi pada sepsis (Gao et al., 2014).

6.4 Hubungan *Plateletcrit* dengan Mortalitas Pasien Sepsis

Berdasarkan uji T-Test tidak berpasangan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara *Plateletcrit* terhadap mortalitas pasien sepsis ($p = 0,412$).

Berdasar uji korelasi antara nilai *Plateletcrit* dengan mortalitas pada pasien sepsis, diperoleh nilai $p = 0,412$ yang menunjukkan bahwa korelasi antara *Plateletcrit* dengan mortalitas pasien sepsis tidak bermakna. Nilai korelasi *Pearson* (r) sebesar 0,116 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah. Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Subbiah M. Sriram dimana terdapat perbedaan yang signifikan antara *Plateletcrit* pasien sepsis anak-anak yang meninggal dan hidup ($p = 0,004$) (Sriram et al., 2018). Namun, hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Yanxia Gao dimana nilai *Plateletcrit* pada kelompok hidup dan meninggal tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p = 0,75$) (Gao et al., 2014). Pada penelitian yang dilakukan oleh Atri didapatkan nilai *Plateletcrit* tidak memiliki perbedaan yang bermakna antara kelompok yang hidup dan meninggal pada pasien sepsis ($p = 0,1$) (Atri et al., 2019).

Plateletcrit merupakan hasil dari perhitungan aritmatika antara jumlah trombosit dengan rata-rata volume trombosit. Nilai *Plateletcrit* dapat ditentukan dengan rumus jumlah trombosit \times MPV / 10.000, sehingga nilai *Plateletcrit* sangat bergantung dengan nilai MPV dan jumlah trombosit. Hubungan yang berkebalikan antara jumlah trombosit dengan MPV pada fisiologi normal maupun patologi mencerminkan kecenderungan untuk menjaga hemostasis dengan cara mempertahankan masa trombosit secara konstan. Hubungan terbalik ini juga biasa terlihat pada penyakit inflamasi, dimana peningkatan trombopoiesis

meningkatkan jumlah trombosit yang bersirkulasi dan banyak trombosit yang berukuran besar serta reaktif yang bermigrasi menuju tempat inflamasi, dimana trombosit nanti akan “dikonsumsi”. Salah satu alasan *Plateletcrit* pada penelitian ini memiliki korelasi positif terhadap luaran, karena jumlah trombosit pada penelitian ini memiliki korelasi yang positif juga dan pada penelitian ini hanya menggunakan data saat pertama kali terdiagnosis sepsis.

6.5 Implikasi Hasil Penelitian

Jumlah trombosit dan *Plateletcrit* tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas pasien sepsis, tetapi MPV memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas pasien sepsis. Sehingga nilai MPV $\geq 10,55$ fL pada pasien sepsis dapat digunakan sebagai *cut-off* untuk mengetahui risiko pasien 1,6 kali lebih tinggi mengalami kematian dari pada pasien sepsis dengan nilai MPV $< 10,55$ fL.

6.6 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian ini memiliki jumlah sampel yang relatif kecil jika dibandingkan dengan penelitian lain yang menganalisis hubungan atau faktor risiko, walau pada penelitian ini sudah memenuhi syarat berdasarkan perhitungan rumus sampel uji korelasi.
2. Penelitian ini hanya menggunakan data pada saat hari pertama pasien terdiagnosis sepsis atau yang paling mendekati. Akan lebih baik bila dilakukan penelitian serial dengan waktu tertentu.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Tidak terdapat perbedaan jumlah trombosit dan *Plateletcrit* terhadap mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
2. Terdapat perbedaan MPV terhadap mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
3. Tidak terdapat hubungan antara jumlah trombosit dan *Plateletcrit* dengan mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
4. Terdapat hubungan yang lemah dan berarah positif antara MPV dengan mortalitas pada pasien sepsis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.
5. Pasien sepsis dengan nilai MPV $\geq 10,55$ fL memiliki risiko 1,64 kali lebih besar mengalami kematian.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan melakukan analisis serial hubungan jumlah trombosit, nilai MPV dan nilai *plateletcrit* pada saat terdiagnosis, setelah 36 jam dan setelah 72 jam serta peningkatan atau penurunannya dengan mortalitas pasien sepsis.
2. Pada penelitian selanjutnya, disarankan untuk menentukan populasi yang lebih luas, sehingga dapat diperoleh sampel yang lebih banyak.

Hal ini diharapkan dapat mempermudah generalisasi hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Afyon, M. and Artuk, C., 2016. Could mean platelet volume be a useful marker for infectious diseases? a review of literature. *Medicine Science*, 5(4), pp.1059-1062.

Assinger, A., Schrottmaier, W.C., Salzman, M. and Rayes, J., 2019. Platelets in sepsis: an update on experimental models and clinical data. *Frontiers in immunology*, 10, p.1687.

Atri S.K.R., Chhabra S., Singla V., Mohini, Rathee G., Priya L., 2019. Evaluation of Platelet Count and Indices in Patients of Sepsis. *International Journal of Medicine Research*, 4(2), pp.12-15.

Budak, Y.U., Polat, M. and Huysal, K., 2016. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia medica: Biochemia medica*, 26(2), pp.178-193.

Cilliers, H., Whitehouse, T., Tunnicliffe, B., 2010. Serious Complications of Sepsis In R. Daniels, T. Nutbeam, (Eds), *ABC of Sepsis*, pp. 15-19.

Daniels, R., 2010. Defining the Spectrum of Disease In R. Daniels, T. Nutbeam, (Eds), *ABC of Sepsis*, pp. 5-9.

Dewitte, A., Lepreux, S., Villeneuve, J., Rigother, C., Combe, C., Ouattara, A. and Ripoche, J., 2017. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients?. *Annals of intensive care*, 7(1), p.115.

Engelen, T.S.T., Wiersinga, W.J., Poll, T., 2018. Pathogenesis of Sepsis In W. J. Wiersinga, C. W. Seymour, (Eds), *Handbook of Sepsis*, pp. 3-12.

Gao, Y., Li, Y., Yu, X., Guo, S., Ji, X., Sun, T., Lan, C., Lavergne, V., Ghannoum, M. and Li, L., 2014. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One*, 9(8), p.e103761.

Giesen, L. dan Singer, M., 2018. What Is Sepsis? In W. J. Wiersinga, C. W. Seymour, (Eds), *Handbook of Sepsis*, pp. 3-12.

Guclu, E., Durmaz, Y. and Karabay, O., 2013. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African Health Sciences*, 13(2), pp.333-338.

Hall, J. and Guyton, A., 2016. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Philadelphia: Elsevier. pp. 447-458.

Hotchkiss, R.S. and Karl, I.E., 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 348(2), pp.138-150.

Khan, A., Haider, I., Ayub, M. dan Khan, S., 2017. Mean Platelet Volume (MPV) as an indicator of disease activity and severity in lupus. *F1000Research*, 6, p.126.

Kim, C.H., Kim, S.J., Lee, M.J., Kwon, Y.E., Kim, Y.L., Park, K.S., Ryu, H.J., Park, J.T., Han, S.H., Yoo, T.H. and Kang, S.W., 2015. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*, 10(3), p.e0119437.

Kokacya, M.H., Copoglu, U.S., Kivrak, Y., Ari, M., Sahpolat, M. and Ulutas, K.T., 2015. Increased mean platelet volume in patients with panic disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, p.2629.

Krisnan, K., 2019. Secondary Thrombocytosis: Background, Pathophysiology, Epidemiology. [online] Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/206811-overview> [Accessed 18 August. 2019].

Levi, M., 2010. Introduction In R. Daniels, T. Nutbeam, (Eds), *ABC of Sepsis*, pp. 1-4.

Levi, M., 2018. The Coagulation System in Sepsis. In W. J. Wiersinga, C. W. Seymour, (Eds), *Handbook of Sepsis*, pp. 45-55.

Machado, F.R., Cavalcanti, A.B., Bozza, F.A., Ferreira, E.M., Carrara, F.S.A., Sousa, J.L., Caixeta, N., Salomao, R., Angus, D.C., Azevedo, L.C.P. and Zajac, S.R., 2017. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(11), pp.1180-1189.

Mayr, F.B., Yende, S. and Angus, D.C., 2014. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1), pp.4-11.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis.

Mitchell, E. dan Whitehouse, T., 2010. The Pathophysiology of Sepsis In R. Daniels, T. Nutbeam, (Eds), *ABC of Sepsis*, pp. 20-24.

Palta, S., Saroa, R. and Palta, A., 2014. Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), p.515.

Prescott, H.C. and Angus, D.C., 2018. Enhancing recovery from sepsis: a review. *Jama*, 319(1), pp.62-75.

Iskandar, A., de Rosari, M.A. and Yulianto, S., 2018. Nilai Diagnosis dan Prognosis Jumlah dan Indeks Trombosit, Mean Platelet Volume (MPV) dan Plateletcrit (PCT) Pada Penderita Sepsis Neonatorum. *Majalah Kesehatan FKUB*, 5(1), pp.33-41.

- Rose, S.R., Petersen, N.J., Gardner, T.J., Hamill, R.J. and Trautner, B.W., 2012. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes. *Journal of clinical medicine research*, 4(6), p.415.
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.D., Cooper-Smith, C.M. and Hotchkiss, R.S., 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), pp.801-810.
- Sriram, S., Aroor, S., Kini, P., Kanaparthi, S.K. and Konda, K., 2018. Platelet indices in children with sepsis and their relation to the outcome. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 47(4), pp.301-305.
- Vivianni, A. dan Farhanah, N. 2016. Faktor – Faktor Prediktor Mortalitas Sepsis dan Syok Sepsis di ICU RSUP dr Karyadi. *JKD* 5(4), p.504-517.
- Wang, B., Zheng, Y., Guo, Z. and Qinggang, G.E., 2015. Correlation between changes of platelet-related parameter and prognosis of septic patients. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 24(12), pp.1379-1383.
- Wilar, R., Antolis, Y., Tatura, S.N. and Gunawan, S., 2016. Jumlah Trombosit dan Mean Platelet Volume Sebagai Faktor Prognosis pada Sepsis Neonatorum. *Sari Pediatri*, 12(1), pp.53-57.
- Yuri Gasparyan, A., Ayzazyan, L., P Mikhailidis, D. and D Kitas, G., 2011. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. *Current pharmaceutical design*, 17(1), pp.47-58.
- Zampieri, F.G., Ranzani, O.T., Sabatoski, V., de Souza, H.P., Barbeiro, H., da Neto, L.M.C., Park, M. and da Silva, F.P., 2014. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Annals of intensive care*, 4(1), p.20.