

Peran *Delta Neutrophil Index* sebagai Prediktor Sepsis pada Anak

Lucky Yogasatria Natasukma, Pudjiastuti, Sri Martuti
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Latar belakang. Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi. Dalam keadaan stres atau infeksi, neutrofil imatur dilepas ke sirkulasi. *Delta Neutrophil Index* (DNI) dapat mencerminkan jumlah granulosit imatur di sirkulasi. Di Indonesia, belum ada penelitian manfaat DNI pada populasi anak.

Tujuan. Untuk mengetahui peran DNI sebagai prediktor sepsis pada anak.

Metode. Penelitian observasional analitik dengan menggunakan studi potong lintang. Subjek penelitian adalah anak usia 1 bulan-18 tahun yang dirawat di PICU dan HCU anak, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, dengan kecurigaan infeksi antara bulan Januari sampai November 2018. Setiap subjek diukur kadar DNI dan dikategorikan sepsis atau tidak sepsis. Kemampuan diagnosis DNI dinyatakan sebagai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, rasio kemungkinan positif, rasio kemungkinan negatif, akurasi dan *post-test probability*.

Hasil. *Cut-off* DNI $\geq 2,7\%$ didapatkan peningkatan risiko 33 kali untuk seseorang terkena sepsis, dengan sensitivitas 84,6%, spesifitas 85,7%, nilai duga positif positif 78,6%, nilai duga negatif sebesar 90%, rasio kemungkinan positif 5,9, sedangkan rasio kemungkinan negatif 0,2 serta akurasi 82,3%, dengan *post test probability* meningkat 26,8%.

Kesimpulan. Delta neutrofil indeks dapat digunakan sebagai prediktor sepsis pada anak. **Sari Pediatri** 2019;21(2):115-20

Kata kunci: sepsis, neutrofil, DNI, anak

Delta Neutrophils Index as a Sepsis Predictor in Children

Lucky Yogasatria Natasukma, Pudjiastuti, Sri Martuti

Background. Sepsis is a life threatening multiple organ dysfunction due to immune system dysregulation caused by infection. Under stress or infection, immature neutrophils will be released to blood circulation. Delta Neutrophils Index (DNI) could determine the presence of immature granulocytes in circulation. In Indonesia, research pertaining DNI role as sepsis predictor in children has not been done.

Objective. To find out the role of DNI as a predictor of sepsis in children.

Methods. observational analytic research using cross sectional model. The research subjects are from age 1 month to 18 years old who received treatment at PICU and HCU at Dr. Moewardi Regional State Hospital Surakarta suspected having infection, between Januari November 2018. DNI rate of every subject were measured and categorized whether it is sepsis or not. DNI diagnostic significance as sepsis predictor are stated as sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive probability ratio, negative probability ratio, accuracy, and post test probability.

Result. With DNI cut-off rate of $\geq 2.7\%$, there were 33 times increased chance for patient getting sepsis with sensitivity of 84,6%, specificity 85,7%, positive predictive value 78,6%, negative predictive value 90%, positive probability ratio 5,9 negative probability ratio 0,17 accuracy of 82,3%, with post test probability increasing 26,8%.

Conclusion. Delta neutrophils index can be used as sepsis predictor in children. **Sari Pediatri** 2019;21(2):115-20

Keywords: sepsis, neutrophyle, DNI, children

Alamat korespondensi: Lucky Yogasatria Natasukma. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNS. Email: dr.luckyyoga@gmail.com

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan (*life-threatening organ dysfunction*) yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi.¹ Pada unit perawatan intensif anak di seluruh dunia, prevalensi sepsis 8,2%.² Di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), sejumlah 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%. Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok septik dengan angka mortalitas relatif tinggi.³

Langkah pertama untuk penegakan diagnosis sepsis adalah identifikasi faktor predisposisi infeksi, yaitu usia, status nutrisi, status imunisasi, keadaan komorbid (penyakit kronis, keganasan, kelainan bawaan, transplantasi) dan riwayat terapi (steroid, antibiotik, tindakan invasif). Kriteria diagnosis dari sepsis ditegakkan berdasarkan adanya (1) infeksi, meliputi (a) faktor predisposisi infeksi, (b) tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung dan (2) tanda disfungsi atau gagal organ. Kecurigaan infeksi jika didapatkan dua atau lebih dari keadaan suhu lebih $>38^{\circ}$ atau $<36^{\circ}$ C aksilar, takikardi, takipneu, hitung leukosit >12.000 /mm³, <4.000 / mm³ atau ditemukan $>10\%$ sel darah putih. Sementara disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor ≥ 11 (atau ≥ 7 pada RS tipe B-C).

Normalnya, hampir semua neutrofil yang dilepas ke sirkulasi dari sumsum tulang dalam bentuk neutrofil segmen. Namun, dalam stres atau infeksi, neutrofil yang kurang matang dilepas ke sirkulasi, termasuk neutrofil batang. Keadaan ini meningkatkan neutrofil kurang matang (*immature*) yang disebut pergeseran ke kiri atau *left-shift*, yang didefinisikan sebagai peningkatan rasio *immature granulocytes*/ total granulosit. Pergeseran kiri yang lebih besar mengindikasikan konsumsi neutrofil yang lebih besar pada lokasi yang terinfeksi dan produksi neutrofil yang lebih besar di sumsum tulang. Parameter DNI diukur dengan alat hematologi otomatis yang mencerminkan jumlah granulosit imatur di sirkulasi.⁴ Beberapa penelitian di Indonesia mengenai manfaat DNI masih sangat terbatas. Penelitian manfaat DNI pada populasi anak masih belum ada sehingga mendorong penulis peneliti untuk meneliti hal tersebut,

Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik

dengan studi potong lintang yang dilakukan di RS Dr. Moewardi Surakarta dari bulan Januari sampai dengan November 2018. Sampel penelitian adalah pasien yang dirawat di Ruang PICU dan HCU anak Rumah Sakit Dr. Moewardi yang memenuhi kriteria inklusi serta tidak memenuhi kriteria eksklusi sampai besar sampel minimal terpenuhi. Sebelumnya, orangtua/wali menandatangani lembar persetujuan mengikuti penelitian. Kriteria inklusi, antara lain, anak yang berusia 1 bulan-18 tahun yang dirawat di PICU dan HCU anak, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta dengan kecurigaan infeksi. Kriteria eksklusi, antara lain, pasien penderita keganasan hematologi, seperti leukemia, pasien yang mendapatkan terapi *granulocyte colony stimulating factors*, pasien pasien defisiensi imunitas baik oleh infeksi *Human immunodeficiency virus* (HIV) atau pasien yang mendapatkan terapi prednisolone dengan dosis 2mg/kg/hari selama paling sedikit 1 minggu, atau dengan dosis 1mg/kgbb/hari selama 1 bulan atau terapi immunosupresan lain maksimal 3 bulan sebelum penelitian dimulai dan pasien atau orang tua menolak ikut penelitian.

Karakteristik dasar subyek penelitian (usia, jenis kelamin, penyakit dasar, tanda vital, GCS, refleks pupil, nilai DNI, nilai laktat, kreatinin, PaO₂, PaCO₂) menggunakan data rerata. Akurasi DNI dengan titik potong dianalisis dengan menggunakan uji diagnostik. Baku emas diagnosis sepsis digunakan kriteria sepsis. Penentuan titik potong DNI digunakan hasil penelitian sebelumnya oleh Seok dkk,⁵ yaitu 2,7%. Analisis data digunakan program SPSS 20.0. Uji hipotesis digunakan uji koperatif kategorik tidak beraturan berupa *chi-square*, dengan uji *alternated* dengan *Fischer exact test* bila syarat *chi-square* tidak terpenuhi. Hasil disebut bermakna jika $p \leq 0,05$. Kemampuan diagnosis DNI akurasi dinyatakan sebagai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, rasio kemungkinan positif, rasio kemungkinan negatif, akurasi dan *post-test probability*. Penelitian ini sudah memperoleh kelaikan etik dan dinyatakan layak etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RS Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Hasil

Penelitian ini menggunakan data dari 34 sampel yang masuk dalam kriteria inklusi maupun eksklusi. Karakteristik dan demografi penelitian tertera pada

Tabel 1. Karakteristik demografi subjek penelitian

	N	(%)	Rerata	±SD
Jenis kelamin				
Laki-laki	21	(61,8)		
Perempuan	13	(38,2)		
Usia			44,71	±9,94
BB			12,28	±1,93
Skor PELOD			6,62	±0,84
Sepsis				
Sepsis	13	(38,2)		
Tidak sepsis	21	(61,8)		
Nilai DNI			2,83	±2,67
Tertinggi	8,787			
Terendah	0,002			
<2,7%	20	(58,8)		
≥2,7%	14	(41,2)		
Luaran				
Hidup	20	(58,8)		
Meninggal	14	(41,2)		

Tabel 2. Crosstable antara DNI dengan kejadian sepsis

	Sepsis	Tidak sepsis	Total
DNI tinggi ≥2,7%	11 (32,4)	3 (8,8)	14 (41,2)
DNI rendah <2,7%	2 (5,9)	18 (52,9)	20 (58,8)
Total (%)	13 (38,2)	21 (61,8)	34 (100,0)

Tabel 1. Sampel penelitian ini mayoritas berkelamin pria (61,8%). Rerata skor PELOD dari seluruh sampel tersebut sebesar 6,62. Mayoritas sampel (21) dinyatakan tidak sepsis. Nilai DNI 58% dari semua sampel berada di bawah *cut-off* sepsis, dan angka mortalitas dari seluruh populasi 58,8%.

Data DNI dan diagnosis sepsis yang sudah didapat dijabarkan melalui *crosstable* 2x2 untuk mempermudah interpretasi. Pada 13 orang subyek sepsis didapatkan, 11 di antaranya memiliki angka DNI ≥2,7% sesuai dengan kriteria *cut-off* DNI yang digunakan, sedangkan 2 subyek memiliki angka DNI rendah <2,7%. Pada 21 pasien yang didiagnosis tidak sepsis sesuai kriteria PELOD, 18 di antaranya memiliki angka DNI yang rendah <2,7% dan 3 di antaranya memiliki nilai DNI yang tinggi ≥2,7%. *Crosstable* penelitian tertera pada Tabel 2.

Berdasarkan hasil penghitungan *chi-square* menunjukkan $p=0,001$ dengan interval kepercayaan 95%. Hal tersebut berarti terdapat perbedaan signifikan pada variasi angka DNI antara kelompok subyek

sepsis dan non sepsis. Analisis dilanjutkan dengan penghitungan odd rasio untuk melihat keterkaitan DNI dengan risiko kejadian sepsis. Hasil penghitungan menunjukkan data yang signifikan secara statistik. Peningkatan risiko 33 kali untuk seseorang terkena sepsis apabila angka DNI ≥2,7% dengan $p=0,001$ dan tingkat kepercayaan 95% terletak antara 4,7-229,6, dengan sensitivitas 84,6%, spesifitas 85,7%, nilai duga positif positif 78,6%, nilai duga negatif sebesar 90%, rasio kemungkinan positif 5,9, sedangkan rasio kemungkinan negatif 0,2 serta akurasi 82,3% dengan *post-test probability* meningkat 26,8%.

Pembahasan

Penelitian ini merupakan uji diagnostik untuk melihat nilai sensitivitas, spesifitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, rasio kemungkinan positif, rasio kemungkinan negatif serta akurasi DNI untuk menentukan diagnosis sepsis pada anak.

Hasil penghitungan odd ratio menunjukkan kemungkinan terjadinya sepsis sebanyak 33 kali. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai DNI pada kelompok subyek non sepsis dengan subyek sepsis.⁵

Pada uji diagnostik yang dilakukan pada DNI dalam memprediksi sepsis memiliki hasil yang baik, yaitu sensitivitas 84,6% dan spesifitas 85,7%. Hasil sensitivitas dan spesifitas DNI dalam memprediksi sepsis ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan Nahm dkk,⁶ yaitu dengan *cut-off* DNI 2,7% memiliki sensitivitas 96,8% spesifitas 93,5% serta akurasi 94%. Sementara Seok dkk⁵ melaporkan sensitivitas 73,4% serta spesifitas 97,9%.

Nilai sensitivitas dan spesifitas pada uji kali ini lebih rendah dibanding dengan uji pendahulu yang dilakukan oleh Nahm dkk⁶ dan Seok dkk⁵ diduga dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor pertama yang mungkin menyebabkan perbedaan hasil sensitivitas adalah nilai *cut-off* diagnostik yang digunakan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Nahm dkk,⁶ digunakan nilai *cut-off* DNI yang bermakna berpengaruh terhadap kejadian sepsis pada 5%. Nilai *cut-off* yang lebih tinggi ini akan memengaruhi jumlah subjek *true positive* karena jumlah *false positive* yang mungkin terdiagnosis sepsis menjadi terminimalisir. Namun, apabila nilai *cut-off* yang digunakan sebagai standar diagnostik sepsis ditingkatkan akan meningkatkan jumlah *false negative* yang mungkin menjadi tidak masuk dalam diagnosis sepsis. Sementara dalam perkembangan penyakitnya, keterlambatan dalam melakukan diagnosis awal dan pengobatan yang tepat untuk pasien sepsis dapat berakibat prognosis dan komplikasi yang lebih buruk. Dengan demikian, titik *cut-off* yang seimbang untuk mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifitas paling optimal perlu ditinjau kembali.

Faktor lain yang mungkin memengaruhi perbedaan hasil perhitungan sensitivitas dan spesifitas DNI adalah usia dan respon inflamasi subjek. Pada penelitian pendahulu yang dilakukan oleh Nahm dkk dan Seok dkk, subjek yang digunakan adalah subjek dewasa dengan rata-rata usia 59 dan 56 tahun, sedangkan pada studi ini berusia 1 bulan -18 tahun dengan rata-rata usia subjek adalah 44 bulan. Usia subjek akan berpengaruh pada kematangan sistem imun tubuh dan respon imunitas terhadap inflamasi sistemik yang terjadi saat sepsis. Diduga, terjadi perbedaan indeks pergeseran granulosit meskipun penelitian yang ditujukan untuk

membandingkan DNI pada kelompok usia bayi, anak, dan dewasa belum pernah dilakukan sebelumnya.⁷

Hasil dari nilai duga positif adalah 78,57%, sedangkan nilai duga negatif sebesar 90%. Nilai duga positif dan nilai duga negatif dipengaruhi oleh prevalensi penyakit. Oleh karena itu, kedua nilai ini akan berbeda jika dilakukan pada populasi dengan prevalensi penyakit yang berbeda. Penghitungan rasio kemungkinan adalah ukuran yang sangat berguna untuk menilai akurasi diagnostik. Rasio kemungkinan menyatakan bahwa besarnya kemungkinan subyek yang sakit akan mendapat suatu uji diagnostik tertentu dibagi kemungkinan subyek tidak sakit akan mendapat hasil uji yang sama.⁸ Rasio kemungkinan tergantung pada sensitivitas dan spesifitas. Namun begitu, rasio kemungkinan tidak dipengaruhi oleh prevalensi penyakit sehingga bermanfaat mengukur perubahan probabilitas penyakit dari hasil tes diagnostik negatif. Sementara rasio kemungkinan positif merupakan parameter yang tidak dipengaruhi oleh prevalensi penyakit.

Hasil dari penelitian ini didapatkan rasio kemungkinan positif adalah 5,92 sedangkan rasio kemungkinan negatif 0,17. Hasil penelitian ini tidak berbeda jauh dengan hasil penelitian lain pada populasi dewasa oleh Maisuritadevi dkk,⁹ dengan menggunakan *cut-off* yang sama yaitu DNI 2,7%, memiliki rasio kemungkinan positif 6,9 serta rasio kemungkinan negatif 0,11. Pada umumnya, nilai rasio kemungkinan positif di atas 10 dan rasio kemungkinan negatif di bawah 0,1 dianggap mempunyai nilai diagnostik yang baik.^{8,10}

Suatu studi prevalensi internasional pada tahun 2015 mendapatkan prevalensi global sepsis pada unit perawatan intensif anak 8,2%,² data ini dapat digunakan sebagai *pre-test probability* atau prevalensi. Setelah mengetahui prevalensi, rasio kemungkinan uji diagnostik, dapat diketahui *post-test probability* (kemungkinan adanya penyakit setelah uji diagnostik). Perhitungan ini dapat dilakukan dengan bantuan normogram Fagan, tertera pada Gambar 1.

Pemeriksaan *post-test* probabilitas menggunakan normogram Fagan menunjukkan probabilitas positif 35%, yang berarti terjadi peningkatan nilai kemungkinan 26,8% pasien menderita sepsis. Sementara itu, *post-test* probabilitas negatif sebesar 1,7%.

Pemeriksaan DNI dapat memberikan gambaran fraksi granulosit kurang matang di dalam sirkulasi darah tepi. Normalnya, hampir semua neutrofil yang dilepas ke sirkulasi dari sumsum tulang dalam bentuk neutrofil segmen. Namun, dalam stres atau

infeksi, neutrofil yang kurang matang dilepas ke sirkulasi, termasuk neutrofil batang, dan keadaan ini meningkatkan neutrofil kurang matang (*immature*) yang disebut pergeseran ke kiri atau *left-shift*, yang didefinisikan sebagai peningkatan rasio *immature granulocyte* / total granulosit. Pergeseran ke kiri yang lebih besar akan terbaca sebagai peningkatan nilai DNI.¹³ Hasil penelitian ini menunjukkan DNI memiliki rasio kemungkinan positif 5,92 dan rasio kemungkinan negatif 0,17. Namun begitu, DNI dapat menjadi prediktor kejadian sepsis yang berguna karena dapat diukur dengan mudah juga dihitung bersamaan dengan pemeriksaan darah rutin sehingga tidak membutuhkan biaya tambahan.¹⁴ Pemeriksaan yang cepat dan murah untuk memprediksi sepsis pada pasien di unit gawat darurat ataupun ruang intensif serta diikuti pemberian terapi yang cepat akan memberikan luaran yang lebih baik.

Kelemahan penelitian ini adalah jumlah sampel yang sangat terbatas, yaitu hanya 34 subjek

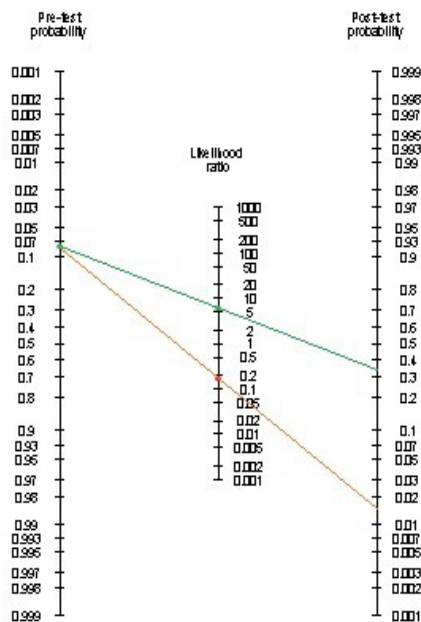
penelitian sesuai perhitungan sampel minimal dan hanya dilaksanakan pada satu pusat penelitian. Kelemahan lain dari penelitian ini adalah rancangan penelitian yang berbentuk studi potong lintang. Rancangan studi ini tidak bisa menggambarkan perjalanan penyakit dan prognosis.

Kesimpulan

Peningkatan DNI lebih dari 2,7 meningkatkan kemungkinan terjadinya sepsis sehingga DNI dapat digunakan sebagai prediktor kejadian sepsis pada anak.

Daftar pustaka

1. Hadinegoro SR, Chairulfatah A, Latief A, Pudjiadi AH, Karyanti M, Setiabudi D, dkk. Diagnosis dan tata laksana sepsis pada diagnosis dan tata laksana sepsis pada anak.



Gambar 1. Normogram Fagan. Garis hijau: RKN¹¹; garis merah: RKN¹¹

Tabel 3. Dampak rasio kemungkinan terhadap kemungkinan terjadinya penyakit¹²

Rasio kemungkinan positif	Rasio kemungkinan negatif	Kesan
10	0,1	Sangat baik
6	0,2	Baik
2	0,5	Cukup
1	1	Tidak berguna

- Dalam: Hadinegoro SR, Chairulfatah A, Latief A, Pudjiadi A, Malisie R, Alam A, penyunting. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta: UKK ERIA dan Infeksi dan Penyakit Tropik IDAI; 2016.h.1-8.
2. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodriguez-Nunez A, Hsing DD, dkk. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care* 2015;19:325.
 3. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, dkk. Pediatric Severe Sepsis in U.S. Children's Hospitals*. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:798-805.
 4. Cho HY, Jung I, Kwon J-Y, Kim SJ, Park YW, Kim Y-H. The delta neutrophil index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study. *PLoS One* 2017;12:1-11.
 5. Seok Y, Choi JR, Kim J, Kim YK, Lee J, Song J, dkk. Delta neutrophil index: a promising diagnostic and prognostic marker for sepsis. *Shock* 2012;37:242-6.
 6. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:241-6.
 7. Brakenridge SC, Efron PA, Stortz JA, Ozrazgat-Baslanti T, Ghita G, Wang Z, dkk. The impact of age on the innate immune response and outcomes after severe sepsis/septic shock in trauma and surgical intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;85:247-55.
 8. Sastroasmoro A, Ismael S. Telaah kritis makalah kedokteran. Dalam: S S, Ismael S, penyunting. Dasar dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Sagung Seto; 2002.h.341-4.
 9. Maisuritadevi E. Penampilan diagnosis delta neutrophil index (DNI) dalam menegakkan diagnosis sepsis. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press; 2014.
 10. Knottnerus J. Evidence based of clinical diagnosis. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002;324:477-80.
 11. Akobeng A. Understanding diagnostic tests 2: Likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2007;96:487-91.
 12. Salkić NN. Objective assessment of diagnostic tests validity : a short review for clinicians and other mortals. Part II. *Acta Med Acad* 2008;39-42.
 13. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med* 2002;22:101-36.
 14. Lee CH, Kim J, Park Y, Park YC, Kim Y, Yoon KJ, dkk. Delta neutrophil index discriminates true bacteremia from blood culture contamination. *Clin Chim Acta* 2013;427:11-4.