

Hubungan Nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan Skor APACHE II sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Sepsis Berat di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan

M. Teguh Prihardi, Achsanuddin Hanafie, Soejat Harto

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ RSUP H. Adam Malik Medan

Abstrak

Sepsis berat merupakan kondisi umum di unit perawatan intensif (UPI) dan rawat inap yang berhubungan dengan mortalitas, morbiditas, dan biaya perawatan yang tinggi. Tujuan penelitian ini ingin mendapatkan skor alternatif yang lebih sederhana, yaitu nilai *mean platelet volume* (MPV) sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis berat selain skor APACHE II. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* pada 76 pasien sepsis berat dewasa di Rumah Sakit H. Adam Malik Medan pada Oktober 2015–Januari 2016 yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang diambil adalah nilai MPV dan skor APACHE II pada saat pertama kali terdiagnosis sepsis berat, kemudian dilihat mortalitas pasien tersebut. Uji korelasi Spearman menunjukkan bahwa terdapat korelasi lemah yang signifikan ($p=0,006$) antara MPV dan APACHE II dengan nilai r (korelasi) = 0,314. Nilai MPV pada penelitian ini tidak memiliki kemampuan dalam memprediksi mortalitas (AUC) ROC 58,2% (IK 95%: 45,1–71,2%; $p=0,223$); sedangkan skor APACHE II memiliki kemampuan yang sedang dalam memprediksi mortalitas (AUC) ROC 70,4% (IK 95%: 58,6–82,2%; $p= 0,002$). Didapatkan *cut-off point* untuk APACHE II adalah 19 dengan sensitivitas 65,9%, spesitivitas 65,7%, NPP 69,2%, dan NPN 62,2%. Simpulan penelitian ini adalah nilai MPV tidak dapat dijadikan prediktor mortalitas pada pasien sepsis berat

Kata kunci: *Mean platelet volume*, mortalitas UPI, skor APACHE II

Correlation between Mean Platelet Volume (MPV) and Apache II Score as Mortality Predictors in Severe Sepsis Patients at Haji Adam Malik General Hospital Medan

Abstract

Severe sepsis is a general condition in the Intensive Care Unit (ICU) and inpatient wards which correlates with mortality, morbidity, and high cost hospitalization. The main point of this study was to explore the possibility to use the mean platelet volume (MPV) as an easier alternative score for mortality predictor in addition to APACHE II score in severe sepsis patients. This study used cross-sectional design on 76 adult severe sepsis patients in Haji Adam Malik General Hospital Medan who met inclusion criteria during the period of October 2015 to January 2016. Data collected were MPV value and APACHE II score, which were collected the first time patient was diagnosed as having severe sepsis which was then observed for their mortality. The Spearman correlation tests showed that there was a weak yet significant correlation ($p=0.006$) between MPV and APACHE II with r (correlation) = 0.314. The MPV values in this study were unable to predict mortality (AUC) ROC 58.2% (95% CI: 45.1–71.2%, $p=0.223$), whereas the APACHE II score has a moderate ability to predict mortality (AUC) ROC 70.4% (95% CI: 58.6–82.2%, $p= 0.002$). The cut-off point of APACHE II was 19 with a sensitivity of 65.9% and a specificity of 65.7%, and a PPV of 69.2% and NPV of 62.2%. Therefore, based on this study the MPV score cannot be used as a mortality predictor in severe sepsis patients.

Key words: APACHE II score, mean platelet volume, ICU mortality

Korespondensi: M. Teguh Prihardi, dr, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP. H. Adam Malik, Jl. Bunga Lou No. 17 Medan Tuntungan Km. 12, Tlpn. 061-8368020, *Mobile* 082165495163, *Email* priharditeguh.wi@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis adalah respons berbagai sistem pada proses inflamasi sistemik dengan bukti infeksi. Sepsis berat didefinisikan sebagai disfungsi organ akut merupakan kondisi umum di unit perawatan intensif (UPI) dan rawat inap yang berhubungan dengan mortalitas, morbiditas, dan biaya perawatan yang tinggi¹.

Angka mortalitas yang tinggi mendorong beberapa peneliti untuk menemukan sistem skor sebagai prediktor kejadian mortalitas. Secara umum sistem skor yang digunakan khususnya di unit perawatan intensif dapat digolongkan menjadi sistem skor prognostik dan skor disfungsi organ. Ada empat generasi sistem skor prognostik. Generasi pertama adalah *acute physiologic and chronic health evaluation I* (APACHE I). Generasi kedua terdiri atas APACHE II, *simplified acute physiology score I* (SAPS I), dan *mortality probability model I* (MPM I). Generasi ketiga adalah APACHE III, SAPS II, dan MPM II. Generasi terakhir adalah APACHE IV, SAPS III, dan MPM III.²

Saat ini terdapat penelitian-penelitian yang menjelaskan bahwa pengukuran *mean platelet volume* (MPV) sebagai prediktor prognosis pada pasien dengan sakit kritis, namun masih sangat jarang dilakukan penelitian mengenai hubungannya dengan sepsis. Pemeriksaan MPV telah dilakukan sejak tahun 1970-an dan sekarang telah menjadi pemeriksaan rutin untuk hampir semua pasien di rumah sakit. Pemeriksaan MPV ini sangat sederhana dan tidak membutuhkan biaya yang besar. *Mean platelet volume* adalah penanda sederhana dan akurat sebagai status fungsional ukuran dari trombosit. Trombosit yang berukuran lebih besar bersifat lebih reaktif. Ukuran trombosit ini ditentukan pada tingkat sel progenitor, yaitu megakariosit. Dalam beberapa penelitian menunjukkan sitokin seperti interleukin-3 (IL-3) atau interleukin-6 (IL-6) pada pasien sepsis akan memengaruhi ploidi megakariosit serta dapat menyebabkan produksi trombosit yang lebih reaktif dan berukuran lebih besar. Oleh sebab itu, volume trombosit dinyatakan merupakan penanda tidak langsung dengan peningkatan reaktivitas trombosit pada sepsis.

Pada populasi sehat, *mean platelet volume* (MPV) mempunyai hubungan terbalik dengan jumlah trombosit, namun efek biologis, arti klinis, dan hubungannya dengan perubahan jumlah trombosit dengan sepsis masih belum dipahami dengan jelas. *Mean platelet volume* (MPV) memberi gambaran ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer. Peningkatan MPV mengindikasikan terjadinya peningkatan produksi trombosit serta terbentuk trombosit muda dengan ukuran yang lebih besar serta lebih reaktif untuk beragregasi bila dibanding dengan trombosit matang^{3,4,5}.

Skor APACHE II saat ini adalah parameter yang paling sering digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien dewasa khususnya di Unit Perawatan Intensif (UPI). Atas dasar penjelasan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan hubungan antara peningkatan MPV sebagai penanda ataupun prediktor mortalitas pasien sepsis maka peneliti tertarik untuk mengetahui korelasi peningkatan MPV dengan skor APACHE II sebagai prediktor mortalitas semua pasien sepsis berat dewasa di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan (RSUPHAM) dan tidak terbatas hanya pada pasien dewasa di Unit Perawatan Intensif (UPI). Memang ada penelitian sebelumnya yang menunjukkan korelasi signifikan antara nilai MPV dan skor APACHE II di negara lain, namun belum ada penelitian yang menilai korelasi antara kedua parameter ini di Indonesia. Penelitian ini bertujuan meninjau korelasi antara nilai MPV dan skor APACHE II di RSUPHAM. Secara teoritis parameter trombosit sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin, suku, dan lokasi geografis.⁶

Subjek dan Metode

Penelitian ini memakai desain *cross sectional* untuk menilai hubungan linear peningkatan MPV dengan skor APACHE II sebagai prediktor mortalitas. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan pada bulan Oktober 2015–Januari 2016 dengan sampel semua pasien sepsis berat yang telah memenuhi kriteria inklusi penelitian. Kriteria

inklusi adalah semua pasien >18 tahun.

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ Rumah Sakit H. Adam Malik (RSUPHAM) Medan, dilakukan penjelasan kepada keluarga pasien tentang prosedur yang akan dijalani dan menyatakan kesediaan secara tertulis. Pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, lalu dilakukan pemeriksaan darah. Pengambilan spesimen darah pasien yang sudah diseleksi dilakukan oleh tenaga paramedis laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan. Pengambilan spesimen darah untuk darah lengkap diambil dalam satu spesimen yang sama pada hari yang sama setelah pasien dinyatakan memenuhi kriteria penelitian oleh relawan. Setelah spesimen didapat lalu dianalisis, berapa nilai MPV yang diperoleh serta skor APACHE II, lalu dilihat *outcome* pasien (meninggal/tidak).

Tabel 1 Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

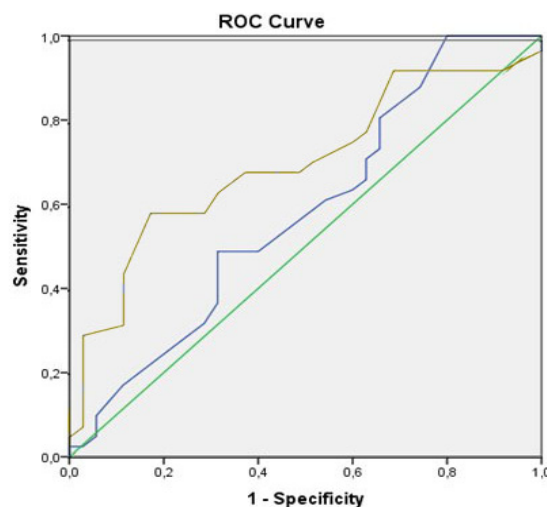
Karakteristik Demografi	n = 76
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	42 (55)
Perempuan	34 (45)
Usia, rata-rata (SB), tahun	48,58 (14,37)
Departemen, n (%)	
Bedah digestif	23 (30)
Bedah plastik	2 (3)
Bedah saraf	2 (3)
Bedah urologi	13 (17)
Interna	19 (25)
Kardiologi	4 (5)
Neurologi	3 (4)
Obgin	1 (1)
Ortopedi	1 (1)
Pulmonologi	8 (11)
Gagal ginjal akut, n (%)	
Ya	47 (62)
Tidak	29 (38)
Insufisiensi organ kronik, n (%)	
Ya	41 (54)
Tidak	35 (46)

Uji normalitas data numerik untuk melihat distribusi data dengan menggunakan Uji Kolmogorov Smirnov dengan besar sampel kurang dari 76 orang. Data berdistribusi normal jika $p > 0,05$. Analisis bivariabel untuk menguji osmolaritas plasma kedua kelompok perlakuan digunakan Uji Mann-Whitney bila data tidak berdistribusi normal dan uji-t bila data berdistribusi normal. Analisis data dilakukan dengan *statistical product and service solution* (SPSS) for windows versi 23.0 pada derajat kepercayaan 95% dengan nilai $p \leq 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil

Penelitian ini diikuti oleh sebanyak 76 subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi. Subjek laki-laki sebanyak 42 orang (55%) dengan usia rata-rata 48,58 tahun. Subjek sebagian besar berasal dari Bedah Digestif (30%). Lebih dari sebagian subjek dengan gagal ginjal akut (62%) dan dengan insufisiensi organ kronik sebanyak 41 orang (54%; Tabel 1).

Mean platelet volume (MPV) rata-rata diketahui 9,80 fL dengan nilai terendah 8 fL dan tertinggi 11,2 fL. Untuk hasil pengukuran skor APACHE II didapatkan nilai terendah adalah 8 dan tertinggi 34 dengan rata-rata 19,64. Untuk nilai MPV dan skor APACHE II didapatkan data tidak berdistribusi normal



Gambar 1 Kurva ROC MPV dan Skor APACHE II

Tabel 2 Karakteristik Klinis dan Laboratorium

Karakteristik Klinis dan Laboratorium	Rata-rata	SB	Min.-Maks.	p
MPV, rata-rata (SB), fl	9,80	0,74	8-11,2	0,029
APACHE II, rata-rata (SB)	19,64	6,6	8-34	0,026

Keterangan: nilai p dihitung berdasarkan Uji Kolmogorov-Smirnov, $p > 0,05 =$ distribusi normal

($p < 0,05$; Tabel 2).

Nilai *Mean platelet volume* (MPV) dalam studi ini tidak memiliki kemampuan untuk memprediksi mortalitas pada pasien yang mengalami sepsis berat ($p > 0,05$). Dari hasil analisis menggunakan kurva ROC diperoleh bahwa area di bawah kurva (AUC) ROC adalah 58,2% (IK 95%: 45,1-71,2%; $p = 0,223$; Gambar 1). Skor APACHE II memiliki kemampuan yang sedang (AUC=70,45%) untuk memprediksi mortalitas. Hasil analisis menggunakan kurva ROC diperoleh area di bawah kurva (AUC) ROC adalah 70,4% (IK 95%: 58,6-82,2%; $p = 0,002$; Gambar 2).

Berdasarkan pada kurva sensitivitas dan spesifisitas maka didapatkan nilai *cut-off* untuk APACHE II adalah 19. Dengan memakai *cut-off point* 19 maka didapatkan nilai sensitivitas APACHE II adalah 65,9% dan spesifisitas 65,7% (Gambar 2).

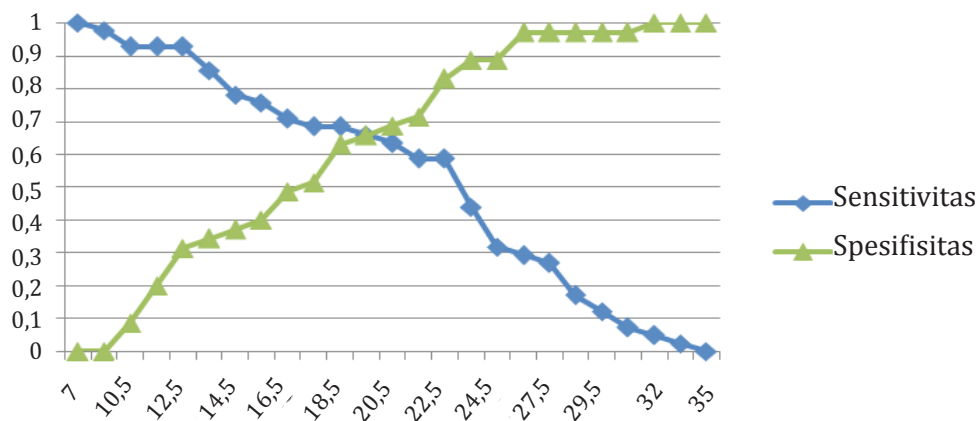
Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan korelasi lemah namun signifikan ($p = 0,006$) antara MPV dan APACHE II dengan nilai r (korelasi) = 0,314. Tanda positif pada nilai korelasi menandakan bahwa peningkatan nilai MPV diikuti dengan peningkatan skor APACHE

II.

Mean platelet volume (MPV) rata-rata pada kelompok subjek yang meninggal adalah 9,92 fl dan pada kelompok subjek yang tidak meninggal adalah 9,66 fl. Tidak ditemukan perbedaan MPV rata-rata yang signifikan antara subjek sepsis yang meninggal dan yang hidup. Hasil berbeda ditunjukkan oleh skor APACHE II. APACHE II rata-rata pada kelompok subjek yang meninggal jauh lebih tinggi, yaitu 21,76 dibanding dengan kelompok subjek sepsis yang masih hidup, yaitu 17,17. Uji Mann-Whitney menunjukkan perbedaan APACHE II rata-rata yang signifikan antara dua kelompok subjek ($p = 0,002$; Tabel 3).

Pembahasan

Dalam penelitian ini nilai MPV tidak memiliki kemampuan memprediksi terjadi mortalitas pada pasien yang mengalami sepsis berat ($p > 0,05$). Dari hasil analisis memakai kurva ROC diperoleh bahwa area di bawah kurva (AUC) ROC adalah 58,2% (IK 95%: 45,1-71,2%; $p = 0,223$). Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa nilai MPV tidak



Gambar 2 Kurva Sensitivitas dan Spesifisitas Skor APACHE II terhadap Mortalitas

Tabel 3 Perbedaan Nilai MPV dan APACHE II berdasarkan Terjadi Mortalitas

Rata-rata	Mortalitas		p
	Ya	Tidak	
MPV (SB), fl	9,92 (0,64)	9,66 (0,84)	0,222
APACHE II (SB)	21,76 (6,81)	17,17 (5,46)	0,002

keterangan: nilai p dihitung berdasarkan uji Mann-Whitney. $P < 0,05$ = bermakna

menggambarkan korelasi signifikan sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis. Hasil ini disimpulkan dalam penelitian sebelumnya karena *Mean platelet volume* (MPV) hanya potensial digunakan sebagai prediktor pada fase awal timbulnya sepsis ketika pengaktifan dari sistem koagulasi sangat dominan, namun tidak pada keadaan sepsis berat ataupun syok sepsis karena pada tahap ini faktor koagulasi banyak yang sudah mengalami deplesi atau bahkan sampai pada tahap penurunan jumlah trombosit. Oleh karena itu, sangat dibutuhkan penelitian lanjutan yang membandingkan nilai MPV pada pasien SIRS, sepsis, sepsis berat, dan juga syok sepsis.

Faktor perancu yang memengaruhi hasil *Mean platelet volume* (MPV) adalah jumlah sampel yang terbatas, perbedaan karakteristik pasien, teknik pengambilan sampel darah yang berbeda, dan alat diagnostik yang tidak dapat dihomogenisasi sesuai dengan penelitian lain yang telah memperoleh hasil signifikan. Selain dari itu, banyak faktor juga yang dapat memengaruhi peningkatan langsung MPV. Contohnya pada penderita diabetes melitus, pasien strok, kelainan infark jantung yang pernah diteliti, dan menunjukkan pengaruh terhadap nilai *Mean platelet volume* (MPV) yang signifikan. Berdasarkan alasan tersebut maka dibutuhkan kriteria eksklusi yang lebih sensitif untuk menghindarkan faktor perancu yang dapat memengaruhi nilai MPV.

Berbeda dengan penelitian Eberhardt dkk.⁹ sebagai simpulan dalam penelitian tersebut bahwa nilai MPV dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis dengan (AUC) ROC adalah 71%. Hal tersebut mungkin sangat dipengaruhi oleh jumlah sampel yang jauh lebih besar seperti yang telah dijelaskan di atas.⁷⁻¹⁰

Dalam penelitian ini skor APACHE II juga

ikut dianalisis. Skor APACHE II mempunyai kemampuan tingkat sedang (AUC=70,45%) untuk memprediksi mortalitas menurut hasil penelitian ini. Dari hasil analisis menggunakan kurva ROC diperoleh bahwa area di bawah kurva (AUC) ROC adalah 70,4% (IK 95%: 58,6–82,2%; $p=0,002$) sehingga dapat dihitung nilai sensitivitas, spesifisitas, dan *cut-off point*. Berdasarkan kurva sensitivitas dan spesifisitas yang tertera pada hasil penelitian maka diperoleh *cut-off point* untuk APACHE II adalah 19. Dengan menggunakan *cut-off point* 19 maka didapatkan nilai sensitivitas APACHE II adalah 65,9% dan spesifisitas 65,7%. Nilai prediksi positif (NPP) APACHE II sebesar 69,2% dan nilai prediksi negatif (NPN) adalah 62,2%.

Berdasarkan *cut-off* 25, sensitivitas APACHE II dalam memprediksi mortalitas didapatkan sebesar 29,3% dengan spesifisitas mencapai 97,1%. Pada penelitian sebelumnya dengan *cut-off* APACHE II >25 diperoleh sensitivitas 84,6% dan spesifisitas 74,1% dengan AUC 80,8% (IK 95%: 70,4–91,2%; $p < 0,001$). Hal tersebut juga sangat dipengaruhi oleh jumlah sampel yang terbatas, perbedaan karakteristik pasien, tidak homogenya sistem pelayanan kesehatan, dan teknik pengambilan darah serta kalkulasi yang berbeda dengan penelitian yang dilakukan serta tidak terdapat kriteria eksklusi seperti halnya untuk mendapatkan nilai MPV. Hal-hal tersebut dapat memengaruhi angka mortalitas pasien yang menggunakan standar skor APACHE II. Penelitian ini juga melihat korelasi antara nilai MPV dan skor APACHE II. Diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi lemah signifikan ($p=0,006$) antara MPV dan APACHE II dengan nilai r (korelasi)=0,314. Tanda positif nilai korelasi menandakan bahwa peningkatan nilai MPV diikuti pula dengan peningkatan skor APACHE

II. Hal tersebut sangat sesuai dengan penelitian sebelumnya yang juga menunjukkan korelasi antara MPV dan skor APACHE II ($r: 0,34$; $p < 0,05$).^{7,11-13}

Simpulan

Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa nilai MPV menunjukkan korelasi lemah dengan skor APACHE II, namun tidak dapat dijadikan alternatif untuk menggantikan skor APACHE II sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis berat yang dirawat di RSUPHAM.

Daftar Pustaka

- Schraufnagel DE. Sepsis. Breathing in America: disease, progress, and hope. USA: the American Thoracic Society; 2010.
- Breslow MJ, Badawi O. Maximizing value from outcome prediction scoring systems. *Chest*. 2012;14:518-27.
- Becchi C, Al Maylan M, Fabbri LP. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter?. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(9):749-56.
- Levi M, Lowenberg EC. Trombocytopenia in critically ill patients. *Thromb Hemost*. 2008;34:417-24.
- Oncel EK, Ozsurecki Y, Kara A, Karahan S, Cengiz AB, Ceyhan M. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Italian J Pediatr*. 2013;39:16.
- Hong J, Min Z, Bai-shen P, Jie Z, Ming-ting P, Xian-zhang H, dkk. Investigation on reference intervals and regional differences of platelet indices in healthy chinese hn adults. *J Clin Lab Anal*. 2015;29(1):21-7.
- Kukukardali Y, Onem Y, Terekeci H, Tangi F, Sahan B, Akyol A, dkk. Mean platelet volume (MPV) in Intensive Care Unit (ICU) patients: is it a useful parameter in assessing prediction for mortality?. *J Med Sci*. 2010;1:61-4.
- Sadaka F, Donnelly PL, Griffin MT, O'Brien J, Lakshmanan L. Mean platelet volume is not a useful predictor of mortality in septic shock. *J Blood Disorders Transf*. 2014;5:1-3.
- Eberhardt A, Lessig F, Schreiter K, Kellner N, Fuchs M, Sablotzki A, dkk. Mean platelet volume (MPV) is an outcome marker in sepsis patients. *Intern J Infect Dis*. 2013;41:12.
- Kodiatte TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TN, Reddy M, Lingaiah HKM, dkk. Mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians*. 2012;4(1):5-9.
- Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2015;30:144-7.
- Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and there indices. *Afr Health Sci*. 2013;13(2):333-8.
- Agrawal BK, Manchanda B, Garg A, Mittal A, Mahajan NC, Agrawal U. Mean platelet volume in acute myocardial infarction: a case-controlled study. *J Cardiovasc Res*. 2015;1(1):4.