

Lactate Dehydrogenase (LDH) dan prokalsitonin merupakan parameter pembeda yang lebih spesifik dan sensitif dibandingkan dengan Laju Endap Darah (LED), C-Reactive Protein (CRP), dan Alkaline Phosphatase (ALP) antara osteosarkoma dan osteomielitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

Ivander Purvance^{1*}, Putu Astawa², Made Bramantya Karna², I Ketut Siki Kawiyan²,
Ketut Gede Mulyadi Ridia², I Ketut Suyasa², I Wayan Suryanto Dusak²,
I Gede Eka Wiratnaya²

ABSTRACT

Background: It is often difficult to distinguish between the clinical presentation of osteosarcoma and osteomyelitis in the early stages. Histopathological review, requiring planning, delaying early treatment, is the golden standard diagnosis for this disorder. This research aimed to find out if it is possible to use simple laboratory examinations to distinguish these diseases. Early treatment can also be carried out, which can lead to a stronger prognosis.

Methods: A medical database of patients with reported osteosarcoma and osteomyelitis was used to collect data. Initial laboratory test results, including erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, dehydrogenase lactate, alkaline phosphatase, and procalcitonin, were obtained. Statistical analysis was then conducted to determine the most useful laboratory parameter for distinguishing these two diseases. SPSS version 21 for Windows

analyzed the results.

Results: The results showed that there was a significant difference between osteosarcoma and osteomyelitis patients' age and body mass index (BMI) ($p < 0.05$). Important variations between all test parameters were found, but the lactate dehydrogenase and procalcitonin parameters were considered to be the most sensitive and specific parameters for the distinction between the two diseases ($p < 0.05$). A sensitivity level of 92.5 % and a specificity of 100% with an AUC value of 0.963 ($P = 0.05$) were shown to have cut points of 840 U/L for LDH and 0.465 ng/mL for PCT.

Conclusion: Lactate dehydrogenase and procalcitonin have been shown to distinguish between early-stage osteomyelitis and osteosarcoma, making early treatment possible.

Keywords: Osteosarcoma, Osteomyelitis, Lactate Dehydrogenase, Procalcitonin.

Cite This Article: Purvance, I., Astawa, P., Karna, M.B., Kawiyan, I.K.S., Ridia, K.G.M., Suyasa, I.K., Dusak, I.W.S., Wiratnaya, I.G.E. 2020. Lactate Dehydrogenase (LDH) dan prokalsitonin merupakan parameter pembeda yang lebih spesifik dan sensitif dibandingkan dengan Laju Endap Darah (LED), C-Reactive Protein (CRP), dan Alkaline Phosphatase (ALP) antara osteosarkoma dan osteomielitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1372-1379. DOI: [10.15562/ism.v11i3.784](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.784)

ABSTRAK

Latar Belakang: Gambaran klinis osteosarkoma dan osteomielitis seringkali sulit dibedakan pada fase-fase awal. Pemeriksaan *gold standard* untuk kedua penyakit ini adalah dengan pemeriksaan histopatologi, namun pemeriksaan ini memerlukan persiapan yang cukup lama, sedangkan tatalaksana kedua penyakit ini optimal bila dilakukan seawal mungkin. Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah pemeriksaan laboratorium sederhana dapat membedakan kedua penyakit ini, sehingga terapi dapat dilakukan sedini mungkin, dan menghasilkan prognosis sebaik mungkin.

Metode: Dilakukan pengambilan data pasien sesuai desain

cross sectional analytics, yaitu pasien yang telah terkonfirmasi osteosarkoma dan osteomielitis dari rekam medis. Kemudian dilakukan penelusuran data laboratorium saat awal pasien masuk, yaitu laju endap darah, *C-reactive protein*, *lactate dehydrogenase*, *alkaline phosphatase*, dan *prokalsitonin*. Kemudian dilakukan analisis statistik untuk menentukan parameter manakah yang paling berperan membedakan kedua penyakit ini. Data dianalisis dengan SPSS versi 21 untuk Windows.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara usia dan Indeks Masa Tubuh (IMT) pasien

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia
²Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

*Korespondensi:

Ivander Purvance;
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;
ivander_purvance@hotmail.com

Diterima: 04-07-2020
Disetujui: 30-10-2020
Diterbitkan: 01-12-2020

kelompok osteosarkoma dengan osteomielitis ($p < 0,05$). Didapatkan perbedaan yang bermakna dari semua parameter yang diuji, namun parameter *lactate dehydrogenase* dan prokalsitonin dinilai yang paling sensitif dan spesifik dalam membedakan kedua penyakit tersebut ($p < 0,05$). Titik potong 840 U/L untuk LDH dan 0.465 ng/mL untuk PCT terbukti memiliki tingkat sensitivitas

sebesar 92.5% dan spesifisitas 100% dengan nilai AUC 0,963 ($P = 0,05$).

Kesimpulan: Pemeriksaan kadar *lactate dehydrogenase* dan prokalsitonin terbukti dapat membedakan osteomielitis dan osteosarkoma pada awal proses penyakitnya, sehingga terapi dapat dilakukan lebih dini.

Kata kunci: Osteosarkoma, Osteomielitis, *Lactate Dehydrogenase*, Prokalsitonin.

Sitasi Artikel ini: Purvance, I., Astawa, P., Karna, M.B., Kawiya, I.K.S., Ridia, K.G.M., Suyasa, I.K., Dusak, I.W.S., Wiratnaya, I.G.E. 2020. *Lactate Dehydrogenase* (LDH) dan prokalsitonin merupakan parameter pembeda yang lebih spesifik dan sensitif dibandingkan dengan Laju Endap Darah (LED), *C-Reactive Protein* (CRP), dan *Alkaline Phosphatase* (ALP) antara osteosarkoma dan osteomielitis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1372-1379. DOI: [10.15562/ism.v11i3.784](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.784)

PENDAHULUAN

Osteosarkoma dan osteomielitis merupakan dua penyakit muskuloskeletal yang memiliki penampakan yang mirip pada fase awal.¹ Osteosarkoma merupakan keganasan tulang primer yang paling sering terjadi dengan prevalensi sekitar 35% dari keseluruhan kasus, diikuti dengan kondrosarkoma (25%), dan Sarkoma Ewing (16%).¹ Osteosarkoma umumnya terjadi terutama pada pasien dibawah umur 20 tahun, tetapi juga terlihat pada pasien yang lebih tua, biasanya terkait dengan riwayat radioterapi atau penyakit Paget. Osteosarkoma umumnya muncul pada metafisis tulang panjang, secara spesifik pada femur distal, tibia proksimal, dan humerus proksimal.^{1,2}

Osteomielitis merupakan infeksi pada tulang yang bersifat progresif serta memiliki prevalensi yang tinggi pada anak-anak dan orang tua seperti halnya osteosarkoma.² Pada anak-anak osteomielitis umumnya terjadi pada metafisis dari tulang panjang, akan tetapi pada orang dewasa, lokasi terseringnya adalah vertebrae dan pelvis. Kemiripan karakteristik inilah yang sering menyulitkan klinisi membedakan kedua penyakit ini pada awal proses perjalanan penyakitnya.²

Pemeriksaan *gold standard* untuk kedua penyakit ini adalah dengan pemeriksaan histopatologi, namun pemeriksaan ini memerlukan persiapan yang cukup lama, sedangkan tatalaksana kedua penyakit ini optimal bila dilakukan seawal mungkin.³ Pemeriksaan laboratorium dapat dipertimbangkan untuk membantu diagnosis kedua penyakit ini. Beberapa pemeriksaan yang rutin dilakukan antara lain adalah laju endap darah (LED), *C-reactive protein* (CRP), *lactate dehydrogenase* (LDH), *alkaline phosphatase* (ALP), dan prokalsitonin (PCT).^{3,4}

Walaupun kadar LED, CRP, LDH, ALP, dan prokalsitonin akan meningkat pada kasus osteosarkoma maupun osteomielitis, diperkirakan terdapat perbedaan kadar peningkatannya. Perbedaan ini terjadi akibat perbedaan tingkat

kerusakan, kondisi inflamasi persisten, serta metabolisme seluler.⁵ Sebagai contohnya, kadar prokalsitonin akan meningkat lebih tinggi pada kasus-kasus infeksi, seperti pada osteomielitis dibandingkan dengan kasus keganasan.^{6,7} Berbagai parameter laboratorium di atas mungkin akan dapat membantu membedakan osteomielitis dan osteosarkoma pada tahap awal sehingga terapi dapat dilakukan sedini mungkin dan menghasilkan prognosis sebaik mungkin.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis ingin membandingkan kadar LED, CRP, LDH, ALP, dan prokalsitonin pada pasien osteosarkoma dan osteomielitis sebelum diberikan terapi dengan cara melakukan analisis terhadap masing masing parameter untuk membantu dalam mendeteksi serta membedakan kedua penyakit ini pada fase awalnya.

METODE

Penelitian ini merupakan studi perbandingan *cross sectional*. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh penderita osteomielitis dan osteosarkoma yang mendapatkan penanganan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar, Bali. Pasien yang diikutkan dalam studi ini adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi untuk osteosarkoma adalah semua pasien di RSUP Sanglah yang telah didiagnosis pasti osteosarkoma berdasarkan hasil histopatologi, tidak mempunyai luka terbuka atau infeksi sekunder, belum pernah mendapatkan prosedur kemoterapi, serta memiliki data yang lengkap pada rekam medis. Sedangkan kriteria inklusi untuk osteomielitis mencakup semua pasien di RSUP Sanglah yang telah terdiagnosis tegak osteomielitis berdasarkan hasil kultur atau histopatologi, tidak sedang dalam pengobatan antibiotik saat dilakukan pemeriksaan laboratorium, serta memiliki data yang lengkap. Kriteria eksklusi untuk kedua kelompok tersebut mencakup adanya infeksi sekunder pada osteosarkoma, pasien dengan riwayat pengobatan

sebelumnya, serta pasien dengan gangguan sistem imun (imunodefisiensi atau autoimun/peradangan kronik seperti lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, dan penyakit lainnya).

Seluruh data penelitian menggunakan data sekunder dari rekam medis penderita. Subjek dan data penelitian didapatkan melalui telusur rekam medis pasien yang mengalami osteosarkoma dan osteomielitis sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penentuan sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*. Pengambilan data penelitian dilakukan pada bulan September-Desember 2019 dan tahap pengolahan, analisis dan pelaporan data pada bulan Januari 2020. Secara keseluruhan didapatkan jumlah subjek penelitian total sebanyak 80 orang yang terdiri atas 40 orang penderita osteomielitis dan 40 orang penderita osteosarkoma. Data dari ke-80 subjek penelitian ini kemudian dicari melalui penelusuran rekam medis dan dicatat. Data demografi yang diperhatikan mencakup umur, jenis kelamin, serta indeks massa tubuh. Variabel utama yang diteliti antara lain adalah LED, kadar CRP, LDH, ALP, serta prokalsitonin (PCT). Kelima parameter tersebut di atas kemudian dibandingkan antara kelompok osteomielitis serta osteosarkoma melalui uji statistik. Adapun uji statistik yang dilakukan adalah mencakup uji normalitas data dengan uji *Kolmogorov-Smirnoff*, uji homogenitas data dengan *Levene's test*, uji T-tidak berpasangan, penentuan parameter

yang paling berpengaruh dalam membedakan osteosarkoma dan osteomielitis menggunakan analisis diskriminan, serta menentukan nilai *cut-off* dari parameter-parameter tersebut di atas dengan menggunakan *ROC curve analysis*.

Dalam penentuan analisis determinan, nilai *cut-off* matriks struktur yang dipergunakan sebesar 0,3 untuk menentukan suatu variabel berpengaruh besar atau tidak dalam membedakan osteomielitis dan osteosarkoma, sehingga variabel dengan nilai lebih rendah dari batas tersebut dapat disingkirkan dalam pertimbangan variabel yang berpengaruh, dalam penelitian ini adalah LED, CRP, dan ALP. Didapatkan pula koefisien diskriminan dari setiap variabel, yang dapat digunakan untuk secara kuantitatif membedakan osteosarkoma dengan osteomielitis. Adapun rumus yang dipergunakan adalah.

Apabila nilai masing-masing variabel dimasukkan ke dalam rumus ini, apabila D_i mendekati 1.977, kasus tersebut lebih cenderung merupakan sebuah osteosarkoma, sedangkan apabila mendekati nilai -1.977, maka kasus tersebut lebih cenderung merupakan osteomielitis, dengan nilai tengah *cut-off* adalah 0. Seluruh proses analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *SPSS Statistic 21* untuk Windows.

HASIL

Studi deskriptif menunjukkan bahwa median usia dari kelompok pasien osteosarkoma adalah 17 (6) tahun, sedangkan untuk osteomielitis, median usia adalah 42,5 (33) tahun sehingga terdapat perbedaan bermakna dari median umur kedua kelompok tersebut ($p < 0,001$) (Tabel 1). Sedangkan untuk jenis kelamin, sebagian besar responden berjenis kelamin laki-laki baik pada kelompok osteosarkoma (67,50%) dan kelompok osteomielitis (60,00%) pada adalah laki-laki, dan, 13 sampel pada kelompok osteosarkoma dan 16 sampel pada kelompok osteomielitis adalah perempuan dengan perbedaan proporsi yang tidak bermakna antar kedua kelompok ($p=0,485$). Sedangkan indeks massa tubuh sampel pada kelompok osteosarkoma

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kelompok penelitian

Variabel	Kelompok		P
	Osteosarkoma (n=40)	Osteomielitis (n=40)	
Usia (tahun), median (IQR)	17 (6)	42.5 (33)	<0.001 ^a
Jenis Kelamin, n (%)			0.485 ^b
Laki-laki	27 (67,5)	24 (60,00)	
Perempuan	13 (32,5)	16 (40,00)	
IMT (kg/m ²), rerata ± SD	18.6 ± 4.4	22.3 ± 4.9	0.001 ^c

IQR = *Interquartile Range*; IMT = Indeks Massa Tubuh; ^a=*Mann-Whitney test*; ^b=*Chi-Square test*; ^c=*Independent Student T-Test*

Tabel 2. Hasil analisis bivariat parameter laboratorium pada kelompok osteosarkoma dan osteomielitis

Variabel	Kelompok (N=80)		Beda rerata (95% IK)	p
	Osteosarkoma (N=40)	Osteomielitis (N=40)		
LED (mm/jam) (rerata±SB)	98,1±10,4	91,8±13,5	6,31 (1,00-11,60)	0,021 ^a
CRP (mg/L), median (IQR)	82,5 (14,5)	73,5 (155)	-	0,008 ^b
LDH (U/L) (rerata±SB)	901,0±120,8	812,9±66,0	88,1 (44,6-131,6)	<0,001 ^a
ALP (U/L) (rerata±SB)	199,9±22,2	187,2±14,4	12,7 (4,3-21,0)	0,003 ^a
PCT (ng/mL) (rerata±SB)	0,3±0,1	0,6±0,1	0,3 (0,2-0,3)	<0,001 ^a

^aIndependent T-test; ^bMann-Whitney; IK = Interval Kepercayaan; Nilai-p dikatakan bermakna apabila kurang dari 0,05

Tabel 3. Hasil pemeriksaan Receiver Operating Curve (ROC) dan penilaian Area Under Curve (AUC) parameter laboratorium pada kelompok osteosarkoma dan osteomielitis

Variabel	Cut-off	AUC	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
LED (mm/jam)	96,3	0,644	65,0	62,5
CRP (mg/L)	80,5	0,671	70,0	70,0
LDH (U/L)	840	0,935	85,0	82,5
ALP (U/L)	193,5	0,684	70,0	70,0
PCT (ng/mL)	0,465	0,962	85,0	90,0

Tabel 4. Struktur matriks dari setiap parameter di variabel independen

Variabel	Matriks Struktur
Procalcitonin	-.637
Lactate Dehydrogenase	.542
Alkaline Phosphatase	.171
C-reactive Protein	.160
Laju Endap Darah	.133

Tabel 5. Hasil analisis sensitivitas dan spesifisitas gabungan kadar LDH dan PCT dalam membedakan osteosarkoma dan osteomielitis menggunakan ROC curve

Variabel	AUC	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
LDH dan PCT	0,963	92,5	100,0

memiliki rerata $18,6 \pm 4,4$ kg/m² serta $22,3 \pm 4,9$ kg/m² pada kelompok osteomielitis sehingga terdapat perbedaan rerata yang bermakna ($p=0,001$). Detail data demografi subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil uji T-tidak berpasangan menunjukkan bahwa rerata nilai laju endap darah pada kelompok osteosarkoma lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok osteomielitis dan bermakna secara statistik ($p=0,021$; 95% IK=0,9593–11,6706) (Tabel 2). Untuk kadar CRP serum, hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa nilai CRP pada kelompok osteosarkoma lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok osteomielitis dan bermakna secara statistik dengan nilai ($p=0,008$) (Tabel 2). Untuk kadar LDH serum, hasil uji T-tidak berpasangan juga menunjukkan bahwa nilai LDH pada kelompok osteosarkoma lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok osteomielitis secara bermakna ($p<0,001$; 95% IK = 44,6–131,6) (Tabel 2). Hasil perbedaan bermakna dengan Uji T-tidak berpasangan antara kelompok juga ditemukan pada pemeriksaan ALP ($p=0,003$; 95% IK = 4,3–21,0) maupun PCT ($p < 0,001$; dan 95% IK = 0,2 – 0,3) (Tabel 2).

Analisis menggunakan *receiver operating characteristic curve* (ROC curve) menunjukkan nilai *cut-off* LED sebesar 96,3 mm/jam memiliki sensitivitas 65,0% dan spesifisitas 62,5% untuk membedakan kedua penyakit ini (AUC=0,644)

(Tabel 3). Pada pemeriksaan CRP diketahui bahwa penggunaan nilai *cut-off* CRP sebesar 80,5 mg/L memiliki sensitivitas 70,0% dan spesifisitas 70,0% untuk membedakan kedua penyakit ini (AUC=0,671) (Tabel 3). Titik potong (*cut-off*) untuk LDH sebesar 840 U/L (sensitivitas 85,0% dan spesifisitas 82,5%; AUC=0,935), ALP sebesar 193,5 U/L (sensitivitas 70,0% dan spesifisitas 70,0%; AUC 0,684), dan PCT sebesar 0,465 ng/mL (sensitivitas 85,0% dan spesifisitas 90,0%; AUC=0,962) dipergunakan untuk membedakan kedua penyakit ini (Tabel 3).

Selain itu, dilakukan pula analisis diskriminan terhadap kelima parameter tersebut di atas. Analisis diskriminan digunakan untuk menilai variabel yang paling berpengaruh dalam membedakan osteosarkoma dengan osteomielitis. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 4.

Dari kelima parameter yang diuji, didapatkan LDH dan PCT memiliki angka spesifisitas, sensitivitas serta AUC tertinggi dibandingkan dengan parameter yang lainnya, dan juga didukung dengan analisis diskriminan yang menggolongkan kedua parameter ini dapat membedakan osteosarkoma dan osteomielitis. Analisis menggunakan ROC curve menghasilkan tingkat sensitivitas sebesar 92,5%, dan spesifisitas 100,0% dengan AUC 0,963 (Tabel 5). Hal ini menunjukkan kombinasi parameter ini memiliki nilai AUC, sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan LDH dan PCT secara terpisah (Tabel 5).

PEMBAHASAN

Sampel yang didapatkan pada kelompok osteosarkoma adalah 40 sampel, yang terdiri dari 27 orang laki-laki, dan 13 orang perempuan dengan median usia 17 tahun (IQR 6). Persebaran jenis kelamin ini sesuai dengan gambaran osteosarkoma pada umumnya, dengan angka kejadian pada pria lebih banyak daripada pada wanita.⁸ Median usia pada penelitian ini juga mencerminkan gambaran osteosarkoma, dimana sebagian besar penderita osteosarkoma berada di kisaran usia 10-14 tahun.⁹ Indeks massa tubuh pasien dengan osteosarkoma pada kelompok ini memiliki rerata $18,6 \pm 4,4$ kg/m². Penelitian oleh Altaf S et al., menunjukkan indeks massa tubuh berkorelasi negatif dengan angka kelangsungan hidup pasien dengan osteosarkoma.¹⁰

Berdasarkan penelitian oleh Kremers HM et al., yang meneliti epidemiologi pasien osteomielitis dari tahun 1969 hingga 2009, didapatkan rerata usia penderita osteomielitis berkisar di usia 52 ± 25 tahun, dengan 58% pasien adalah laki-laki.¹¹ Hal ini sesuai dengan apa yang didapatkan pada penelitian ini, dimana median usia pasien 42,5 tahun, dan

proporsi laki-laki sebanyak 60%.

Analisis dengan uji T-tidak berpasangan menunjukkan nilai LED pada kelompok osteosarkoma lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok osteomielitis. LED merupakan suatu pemeriksaan sederhana dan relatif murah yang bertujuan untuk memeriksa respon inflamasi. Kondisi noninflamasi seperti usia, anemia, kehamilan, obat-obatan, dan obesitas juga dapat menyebabkan peningkatan LED.¹² Pada penelitian oleh Maharajan K et al., ditemukan rerata nilai LED pada kasus osteomielitis sebesar $61,85 \pm 10,55$ mm/jam.¹³ Sedangkan pada penelitian oleh Hannisdal E et al., didapatkan nilai rerata LED pada pasien dengan osteosarkoma pada saat terdiagnosis adalah 82 mm/jam, dan 98 mm/jam saat relaps.¹⁴ Sedangkan penelitian oleh Jettoo P et al. Penelitian sebelumnya menunjukkan faktor-faktor prediktif prognosis pada pasien dengan osteosarkoma apabila kadar LED di atas 22 mm/jam pada laki-laki dan 29 mm/jam pada perempuan dikorelasikan dengan prognosis yang buruk.¹⁵

Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan nilai CRP pada kelompok osteosarkoma lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok osteomielitis. CRP merupakan suatu protein yang mencerminkan reaktan fase akut karena produksinya yang cepat dengan waktu paruh yang pendek di dalam sirkulasi.¹⁶ Berdasarkan literatur yang ditulis oleh Yi JH et al., kadar CRP yang tinggi mempunyai pengaruh yang buruk terhadap tingkat survival pasien dengan osteosarkoma.¹⁶ CRP juga merupakan salah satu parameter laboratorium yang umum diperiksa dalam kasus osteomielitis.¹⁶ Dalam kasus osteomielitis yang sudah tegak, CRP dan LED dapat digunakan untuk mengukur respons terhadap terapi, akan tetapi CRP mempunyai spesifisitas yang rendah untuk mendiagnosis osteomielitis.¹⁷

Penelitian oleh Li X et al. menunjukkan kadar CRP yang meningkat dikaitkan dengan penurunan angka kelangsungan hidup pasien dengan osteosarkoma. Dikatakan pasien dengan kadar CRP ≥ 10 mg/L dikaitkan dengan peningkatan angka mortalitas dengan *hazard ratio* 2,39.¹⁸ Sedangkan penelitian oleh Jettoo P et al. menunjukkan peningkatan risiko mortalitas pada pasien dengan osteosarkoma dengan kadar CRP ≥ 5 mg/L dengan *hazard ratio* 5,95.¹⁵ Kadar CRP pada osteomielitis pada penelitian ini lebih rendah apabila dibandingkan dengan kasus osteosarkoma, yaitu di angka 73,5 mg/L. Pada penelitian oleh Ryan EC et al., didapatkan angka median kadar CRP pada pasien dengan kaki diabetes dengan osteomielitis sebesar 23 mg/L, disertai temuan sensitivitas dan spesifisitas yang rendah untuk mendiagnosis kaki diabetes dengan osteomielitis.¹⁹ Sedangkan pada

penelitian oleh van Asten SA et al., ditemukan kadar CRP yang lebih tinggi, yaitu berkisar di angka 123 mg/L.²⁰

Hasil *Independent T-Test* menunjukkan nilai kadar LDH pada kelompok osteosarkoma lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok osteomielitis. LDH merupakan salah satu enzim penanda aktivitas metabolik pada sel. Enzim ini berperan dalam proses perubahan piruvat menjadi laktat, yang kemudian digunakan sebagai sumber energi sel, khususnya dalam kondisi anaerobik.²¹ Pemeriksaan enzim ini pada kasus-kasus keganasan tulang juga dilakukan untuk memprediksi kemungkinan metastasis, baik yang belum terjadi atau yang sudah terjadi.²¹ Kadar serum LDH akan meningkat seiring meningkatnya kerusakan jaringan, sehingga sebagai konsekuensinya, kadar LDH juga akan meningkat pada kondisi infeksi.²¹ Menurut Erez A et al, kadar LDH tercatat meningkat pada kondisi infeksi yang berat.²¹ Penelitian oleh Fu Y et al., yang melakukan meta analisis terhadap dampak LDH tinggi terhadap prognosis pasien dengan osteosarkoma, didapatkan penelitian-penelitian sebelumnya menyimpulkan batas LDH yang berkisar di angka 210-300 U/L menghasilkan hubungan yang signifikan dengan perburukan prognosis pasien dengan osteosarkoma.²² Sedangkan penelitian oleh Seker et al. menunjukkan bahwa rerata kadar LDH pada pasien dengan osteosarkoma adalah pada angka 845 ± 353 U/L, sedangkan apabila disertai dengan metastasis, terjadi peningkatan yang signifikan pada rerata LDH, yaitu 924 ± 366 U/L.²³ Penelitian yang dilakukan Brozmanova E et al., didapatkan Kadar LDH meningkat pada kasus osteomielitis, pada angka 587 ± 186 U/L dan menunjukkan adanya kaitan antara peningkatan LDH dengan terjadinya osteomielitis, dimana peningkatannya jauh lebih tinggi dibandingkan pada kasus osteosarkoma pada fase-fase awal, namun masih belum bisa digunakan sendiri sebagai pembeda osteosarkoma dan osteomielitis.²⁴

Hasil *Independent student T-test* menunjukkan nilai kadar alkaline phosphatase (ALP) pada kelompok osteosarkoma lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok osteomielitis. ALP merupakan enzim yang terdapat pada semua jaringan, tetapi terutama pada hati, ginjal, plasenta, dan tulang. Pada sistem muskuloskeletal, ALP banyak terdapat pada osteoblast dan berperan dalam mineralisasi tulang baru dan penggantian/*turnover* jaringan tulang.²⁵ Studi yang dilakukan oleh Meyers PA et al., menemukan bahwa kadar ALP lebih tinggi pada pasien dengan osteosarkoma dibandingkan dengan tumor tulang jinak.²⁵ Selain karena keganasan,

peningkatan *turnover* tulang juga dapat disebabkan oleh suatu proses infeksi.²⁵ Osteomielitis dapat meningkatkan *turnover* tulang karena tulang dihancurkan melalui reaksi infeksi dan dibentuk kembali selama proses penyembuhan tulang. Studi yang dilakukan oleh Kim SH et al., menemukan bahwa kadar ALP menurun pada kasus osteomielitis dengan respon yang baik terhadap terapi.²⁶ Penelitian lain oleh Bacci G et al., mendapatkan bahwa usia ≤ 14 tahun, kadar alkali fosfatase serum yang tinggi, volume tumor > 200 mL dihubungkan dengan prognosis yang lebih buruk bagi penderita osteosarkoma.²⁷ Pada penelitian Kamal A et al., yang melakukan pengamatan terhadap 57 pasien osteosarkoma, yang sudah mendapatkan perawatan dan digunakan batas ambang kadar ALP sebagai berikut: normal (< 98 IU/L), tinggi (98-500 IU/L), sangat tinggi (>500 IU/L).²⁸ Sedangkan penelitian yang dilakukan de Graeff JJ et al., mengenai kegagalan terapi antibiotik pada pasien dengan osteomielitis vertebra mendapatkan nilai rata-rata dari kadar ALP pada 215 orang pasien dengan osteomielitis vertebra adalah 120 ± 63 IU/L, kemudian ditemukan bahwa kadar ALP bukan merupakan faktor risiko kegagalan terapi antibiotik pada pasien dengan osteomielitis vertebra.²⁹

Hasil *Independent T-Test* menunjukkan nilai kadar procalcitonin (PCT) pada kelompok osteosarkoma lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok osteomielitis. PCT adalah prohormon dari kalsitonin yang diproduksi oleh kelenjar tiroid, liver, makrofag, serta sel neuroendokrin. Selama dua dekade terakhir, terdapat beberapa studi yang menyatakan bahwa PCT mempunyai asosiasi yang tinggi terhadap infeksi bakteri, terutama dalam keadaan bakteremia.³⁰ Studi yang dilakukan oleh Matzaraki V et al., menyatakan bahwa nilai prokalsitonin dapat meningkat pada kasus tumor solid dan metastasis, tanpa disertai dengan infeksi. Selain itu, dikatakan juga bahwa prokalsitonin dapat berfungsi sebagai indikator awal untuk suatu keganasan.³⁰ Akan tetapi Chaftari AM et al., memaparkan hal yang sebaliknya, karsinoma pada stage yang berbeda, tidak mempengaruhi kadar prokalsitonin dalam darah.³¹ Hingga saat ini, masih belum ada penelitian yang mendeskripsikan kadar PCT pada pasien dengan osteosarkoma. Penelitian terdekat yang membahas hal ini adalah penelitian oleh Urbonas V et al., mendeskripsikan kadar PCT pada pasien yang terdiagnosis dengan keganasan, dimana 3 dari 37 sampel menderita osteosarkoma.³²

Kadar PCT pada pasien dengan osteomielitis dalam penelitian ini didapatkan nilai $0,6 \pm 0,1$ ng/mL. Pada penelitian oleh Cui C et al., yang meneliti nilai diagnosis awal PCT pada anak-anak dengan osteomielitis, didapatkan rerata kadar PCT dapat

mencapai $5,2 \pm 4,27$ ng/mL.³³ Sedangkan penelitian oleh van Asten SA et al., yang membahas mengenai parameter laboratorium untuk menilai kesuksesan terapi pada kaki diabetes dengan osteomielitis, didapatkan kadar PCT sebelum terapi sebesar 0,26 ng/mL, namun tidak didapatkan perbedaan signifikan dengan nilai PCT setelah 3 dan 6 minggu menjalani pengobatan.²⁰

Analisis diskriminan yang dilakukan menghasilkan nilai struktur matriks terbesar untuk variabel PCT dan LDH, yaitu sebesar 0,637 dan 0,542 secara berurutan. Variabel-variabel lain yang diteliti tidak berhasil menghasilkan angka struktur matriks lebih dari 0,3, sehingga dapat disingkirkan sebagai salah satu pembeda osteosarkoma dan osteomielitis. Selain itu, dari penelitian ini juga didapatkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas dari gabungan parameter LDH dengan *cutoff* diatas 840 U/L dan PCT dengan *cutoff* dibawah 0,47 ng/mL sebesar 92,5% dan 100,0%, dengan AUC sebesar 0,963. Hingga saat ini, penulis masih belum mendapatkan informasi dari studi terdahulu yang meneliti kemampuan parameter gabungan ini dalam membedakan osteosarkoma dan osteomielitis.

SIMPULAN

Kadar LED, CRP, LDH dan ALP, secara signifikan lebih tinggi pada kasus osteosarkoma apabila dibandingkan dengan pada kasus osteomielitis, dan kadar PCT secara signifikan lebih rendah pada kasus osteosarkoma apabila dibandingkan dengan pada kasus osteomielitis. Parameter LED, CRP, dan ALP memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang relatif rendah apabila dibandingkan dengan LDH dan PCT dalam membedakan osteosarkoma dengan osteomielitis. Kombinasi peningkatan kadar LDH yang tinggi dan peningkatan PCT yang rendah dapat digunakan sebagai pembeda kasus osteosarkoma dari osteomielitis dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, begitu pula sebaliknya.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terkait dengan materi yang dibahas dalam naskah.

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah ditinjau dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dengan Surat Keterangan Laik Etik nomor 2811/UN14.2.2.VII.14/LP/2019 serta Ijin Penelitian nomor LB.02.01/XIV.2.2.1/47203/2019.

PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan studi ini tanpa melibatkan pihak sponsor, *grant*, maupun berbagai sumber pendanaan lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Ivander Purvance bertanggung jawab dalam pencarian sampel penelitian, penelusuran rekam medis, pencatatan dan analisis data, serta penyusunan laporan dan pengerjaan revisi. Putu Astawa dan Made Bramantya Karna bertanggung jawab dalam perancangan konsep penelitian dan selaku pembimbing dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):776-790.
- Birt MC, Anderson DW, Bruce Toby E, Wang J. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. *J Orthop*. 2016;14(1):45-52.
- Harris JC, Caesar DH, Davison C, Phibbs R, Than MP. How useful are laboratory investigations in the emergency department evaluation of possible osteomyelitis?. *Emerg Med Australas*. 2011;23(3):317-330.
- Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury*. 2006;37 Suppl 2:S59-S66.
- Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Klepacka T, Chelchowska M, Laskowska-Klita T, Woźniak W. Clinical utility of biochemical bone turnover markers in children and adolescents with osteosarcoma. *Adv Med Sci*. 2010;55(2):266-272.
- Butbul-Aviel Y, Koren A, Halevy R, Sakran W. Procalcitonin as a diagnostic aid in osteomyelitis and septic arthritis. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21(12):828-832.
- Shen CJ, Wu MS, Lin KH, Lin WL, Chen HC, Wu JY, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(6):807-814.
- Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:3-13.
- Friebele JC, Peck J, Pan X, Abdel-Rasoul M, Mayerson JL. Osteosarcoma: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2015;44(12):547-553.
- Altaf S, Enders F, Krailo M, Barkauskas D, Meyers P, Arndt C. Response to "High BMI at diagnosis is associated with inferior survival in patients with osteosarcoma". *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):951.
- Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ 3rd, Huddleston PM 3rd. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(10):837-845.
- Li Y, Liu X, Zhang J, Yao W. Prognostic role of elevated preoperative systemic inflammatory markers in localized soft tissue sarcoma. *Cancer Biomark*. 2016;16(3):333-342.
- Maharajan K, Patro DK, Menon J, Hariharan AP, Parija SC, Poduval M, et al. Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. *J Orthop Surg Res*. 2013;8:19.
- Hannisdal E, Solheim OP, Theodorsen L, Høst H. Alterations of blood analyses at relapse of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Acta Oncol*. 1990;29(5):585-587.
- Jattoo P, Tan G, Gerrand CH, Rankin KS. Role of routine blood tests for predicting clinical outcomes in osteosarcoma patients. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019;27(2):2309499019838293.
- Yi JH, Wang D, Li ZY, Hu J, Niu XF, Liu XL. C-reactive protein as a prognostic factor for human osteosarcoma: a meta-analysis and literature review. *PLoS One*. 2014;9(5):e94632.
- Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. Clinical significance of pretreatment serum C-reactive protein level in soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2012;118(4):1055-1061.
- Li X, Tian F, Wang F, Li Y. Serum C-reactive protein and overall survival of patients with osteosarcoma. *Tumour Biol*. 2015;36(7):5663-5666.
- Ryan EC, Ahn J, Wukich DK, Kim PJ, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic Utility of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Osteomyelitis of the Foot in Persons Without Diabetes. *J Foot Ankle Surg*. 2019;58(3):484-488.
- van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M, La Fontaine J, Davis KE, Lavery LA. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2017;14(1):142-148.
- Erez A, Shental O, Tchebiner JZ, et al. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(7):439-443.
- Fu Y, Lan T, Cai H, Lu A, Yu W. Meta-analysis of serum lactate dehydrogenase and prognosis for osteosarcoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0741.
- Seker MM, Seker A, Aksoy S, Ozdemir N, Uncu D, Zengin N. Clinicopathologic features and prognosis of osteosarcoma in Turkish adults. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3537-3540.
- Brozmannová E, Skrovina B. Serum enzyme activity in bone tumors and osteomyelitis (LDH, GOT, GPT, CPK, CHE, ALP, AP, PP, ALD). *Neoplasma*. 1977;24(1):109-117.
- Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(4):973-989.
- Kim SH, Shin KH, Moon SH, Jang J, Kim HS, Suh JS, et al. Reassessment of alkaline phosphatase as serum tumor marker with high specificity in osteosarcoma. *Cancer Med*. 2017;6(6):1311-1322.
- Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006;106(5):1154-1161.
- Kamal A, Prasetyo R. Association between laboratory markers and oncological outcomes in patients with osteosarcoma-A review of osteosarcoma treatment in Indonesia. *Formos J Surg* 2018;51(3):111-117.
- de Graeff JJ, Paulino Pereira NR, van Wulfften Palthe OD, Nelson SB, Schwab JH. Prognostic Factors for Failure of Antibiotic Treatment in Patients With Osteomyelitis of the Spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(17):1339-1346.
- Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, Piperi C, Myrianthefs P, Malamos N, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem*. 2007;40(5-6):336-342.
- Chaftari AM, Hachem R, Reitzel R, Jordan M, Jiang Y, Yousif A, et al. Role of Procalcitonin and Interleukin-6 in Predicting Cancer, and Its Progression Independent of Infection. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130999.

32. Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine*. 2013;62(1):34-37.
33. Cui C, Fu M, Gao B. Procalcitonin and Pancreatic Stone Protein Function as Biomarkers in Early Diagnosis

of Pediatric Acute Osteomyelitis. *Med Sci Monit*. 2017;23:5211-5217.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution