

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 SEPSIS**

##### **2.1.1 Definisi:**

Demam atau hipotermi, leukositosis atau leukopeni, takipneu, dan takikardi adalah tanda utama atau respon sistemik, yang kemudian dinamakan sebagai *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Penyebab SIRS mungkin infeksi ataupun tidak terdapat infeksi. Jika penyebabnya adalah infeksi atau ditemukan adanya suatu infeksi bakteri, maka pasien menderita penyakit yang dinamakan *sepsis*. Ketika sepsis berhubungan dengan kerusakan organ yang jauh dari tempat infeksi, maka dinamakan *severe sepsis*.<sup>8</sup>

Sepsis adalah, respon sistemik tubuh terhadap infeksi yang menyebabkan sepsis berat (disfungsi organ akut sekunder untuk dicurigai adanya infeksi) dan syok septik (sepsis berat ditambah hipotensi tidak terbalik dengan resusitasi cairan). Sepsis berat dan syok septik masalah kesehatan utama, yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia setiap tahun, membunuh satu dari empat (dan sering kali lebih), dan kejadiannya masih meningkat. Mirip dengan politrauma, infark miokard akut, atau stroke, kecepatan dan ketepatan terapi diberikan dalam jam awal setelah sepsis berat berkembang cenderung mempengaruhi hasil.<sup>25</sup>

Kriteria diagnosis dari Sepsis itu sendiri masih terus di perbaharui, berikut kriteria terbaru tentang diagnosis sepsis:

Gejala Umum:

1. Demam ( $>38,3^{\circ}\text{C}$ )
2. Hipotermia (suhu pusat tubuh  $< 36^{\circ}\text{C}$ )
3. Heart rate  $> 90$ /menit atau lebih dari dua standar deviasi diatas nilai normal usia
4. Takipneu
5. Perubahan status mental
6. Edema signifikan ataukeseimbangan cairan positif ( $> 20 \text{ mL/Kg}$  lebih dari 24 jam)
7. Hiperglikemia (glukosa plasma  $> 140\text{mg/dL}$  atau  $7,7 \text{ mmol/L}$ ) dan tidak diabetes

Inflamasi:

1. Leukositosis (Hitung sel darah putih  $> 12.000 \mu\text{L}^{-1}$ )
2. Leukopeni (Hitung sel darah putih  $< 4000 \mu\text{L}^{-1}$ )
3. Hitung sel darah putih normal dengan lebih dari 10% ditemukan bentuk imatur
4. C-reactive protein plasma lebih dari dua standar deviasi diatas nilai normal
5. Prokalsitonin plasma lebih dari dua standar deviasi diatas nilai normal

**Hemodinamik:**

Hipotensi arteri (tekanan darah sistolik < 90mmHg, MAP < 70 mmHg, atau tekanan darah sistolik turun > 40mmHg pada dewasa atau lebih rendah dua standar deviasi dibawah nilai normal umur)

**Disfungsi Organ:**

1. Hipoksemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
2. Oliguria akut (jumlah urin < 0,5 mL/Kg/jam selama minimal 2 jam meskipun resusitasi cairan adekuat)
3. Peningkatan kreatinin > 0,5 mg/dL atau 44,2  $\mu\text{mol/L}$
4. Koagulasi abnormal (INR > 1,5 atau aPTT > 60 s)
5. Ileus (tidak terdengar suara usus)
6. Trombositopeni (hitung trombosit < 100.000  $\mu\text{L}^{-1}$ )
7. Hiperbilirubinemia (bilirubin plasma total > 4mg/dL atau 70  $\mu\text{mol/L}$ )

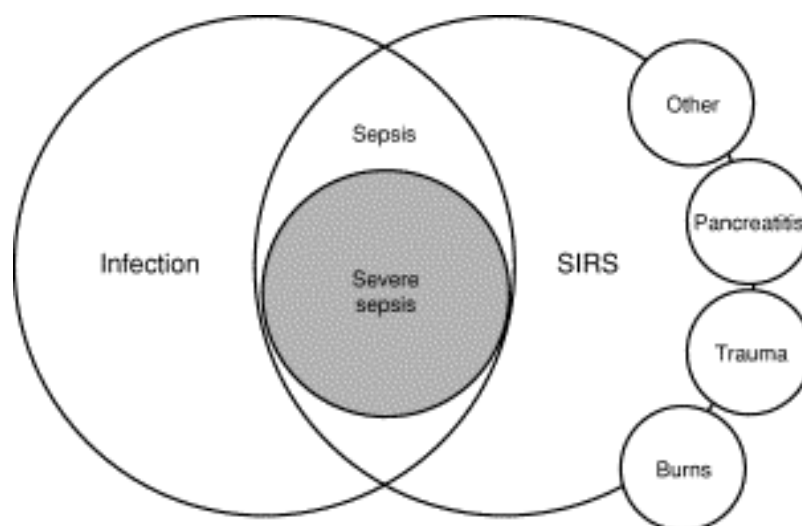
**Perfusi Jaringan:**

1. Hiperlaktatemia (> 1 mmol/L)
2. Penurunan kapiler refil

Kemudian mengenai kriteria Sepsis berat adalah sebagai berikut:

1. Sepsis-induced hipotensi
2. Laktat diatas batas atas nilai normal laboratorium
3. Jumlah urin < 0,5 mL/kg/jam selama lebih dari 2 jam walaupun resusitasi cairan adekuat

4. *Acute Lung Injury* dengan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  dengan tidak adanya pneumonia sebagai sumber infeksi
5. *Acute Lung Injury* dengan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  dengan adanya pneumonia sebagai sumber infeksi
8. Kreatinin  $> 2,0$  mg/dL ( $176,8 \mu\text{mol/L}$ )
9. Bilirubin  $> 2$  mg/dL ( $34,2 \mu\text{mol/L}$ )
10. Hitung platelet  $< 100.000 \mu\text{L}$
11. Koagulopati (*international normalized ratio*  $> 1,5$ )



**Gambar 1.** Hubungan antara Sepsis dengan SIRS<sup>13</sup>

### 2.1.2 Etiology :

Sepsis bisa disebabkan oleh banyak kelas mikroorganisme. Mikroba yang masuk ke peredaran darah tidak esensial, sampai terjadi inflamasi lokal dan juga adanya kerusakan organ yang jauh serta hipotensi. Pada kenyataannya kultur

darah terdapat bakteri atau jamur hanya sekitar 20-40% dari kasus severe sepsis dan 40-70% pada kasus syok sepsis.<sup>8</sup>

Penyebab dari sepsis terbesar adalah bakteri gram (-) dengan prosentase 60-70% dari kasus, yang menghasilkan berbagai macam produk yang dapat menstimulasi sel imun. Sel tersebut kemudian dipacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting dalam sepsis adalah lipopolisakarida (LPS). LPS berfungsi merangsang peradangan pada jaringan, demam dan syok pada pasien yang terinfeksi. Bakteri gram positif lebih jarang menyebabkan sepsis jika dibandingkan bakteri gram negatif. Angka kejadiannya hanya berkisar 20-40% dari keseluruhan kasus.

Peptidoglikan diketahui dapat menyebabkan agregasi trombosit. Eksotoksin berbagai kuman juga dapat menjadi faktor penyebab karena dapat merusak integritas membran sel imun secara langsung. Dari semua faktor tersebut yang terpenting adalah LPS endotoksin gram negatif yang dinyatakan sebagai penyebab sepsis terbanyak. LPS tidak mempunyai sifat toksik, tetapi merangsang pengeluaran mediator inflamasi yang bertanggung jawab terhadap sepsis.

Makrofag mengeluarkan polipeptida yang disebut *tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin (IL-1), IL-6 dan IL-8 yang merupakan mediator kunci dan sering meningkat sangat tinggi pada penderita *immunocompromise* yang mengalami sepsis.

### 2.1.3 Patogenesis:

Penderita sepsis sebagian besar menunjukkan adanya suatu infeksi fokal jaringan sebagai sumber bakteriemia, hal inilah yang kemudian disebut sebagai bakteremia sekunder. Bakteri gram negatif merupakan bakteri komensal normal dalam tubuh yang kemudian dapat menyebar ke organ yang dekat seperti pada kejadian peritonitis setelah perforasi apendik, atau bisa berpindah dari perineum ke urethra atau kandung kemih. Fokus primer dari sepsis gram negatif bisa terdapat pada saluran genitourinarium, saluran empedu dan saluran gastrointestinal. Pada kejadian sepsis gram positif, biasanya ditimbulkan dari infeksi kulit, saluran respirasi, dan juga bisa berasal dari luka terbuka, misalnya luka bakar.

Inflamasi merupakan respon tubuh untuk berbagai macam stimulasi imunogen dari luar. Sitokin sebagai mediator inflamasi tidak berdiri sendiri, tetapi masih banyak sistem imun tubuh yang berperan dalam proses inflamasi. TNF, IL-1, Interferon ( $\text{IFN-}\gamma$ ) merupakan sitokin pro inflamasi yang bekerja menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi tubuh. Sedangkan, Interleukin 1 reseptor antagonis (IL-1ra), IL-4, IL-10 merupakan sitokin yang bersifat antiinflamasi yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi atau repressi terhadap respon yang berlebihan.

Penyebab sepsis dan syok sepsis yang paling banyak adalah stimulasi toksin baik endotoksin maupun eksotoksin. LPS dapat langsung membentuk LPSab (Lipo Poli Sakarida Antibodi) bersama dengan antibodi serum darah. LPSab dalam serum kemudian bereaksi dengan makrofag melalui (Toll Like

Receptors 4) TLRs4 sebagai reseptor transmembran dengan reseptor CD 14+ yang kemudian makrofag mengaktifkan imuno modulator.

Pada bakteri gram positif eksotoksin dapat merangsang langsung terhadap makrofag dengan melalui TLRs2 tetapi ada juga eksotoksin sebagai super antigen. Pada kondisi sepsis tubuh akan berusaha bereaksi dengan cara merangsang limfosit T mengeluarkan imuno modulator. Sehingga pada keadaan sepsis akan terjadi peningkatan IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  pada serum penderita. IL-1 $\beta$  nantinya akan merangsang ICAM-1 (*inter cellular adhesion molecule-1*) yang kemudian menyebabkan neutrofil yang tersensitasi oleh GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) akan mudah mengadakan adhesi. Neutrofil yang beradhesi dengan endotel akan mengeluarkan lisosim yang akan menyebabkan dinding endotel lisis, sehingga endotel menjadi terbuka. Kerusakan endotel tersebut akan menyebabkan gangguan vaskuler sehingga menyebabkan kerusakan multi organ. Trombosis dan koagulasi dari pembuluh darah kecil bisa mengakibatkan syok septik yang bisa berakhir pada kematian.

#### **2.1.4 Gejala Klinik:**

Sepsis mempunyai gejala klinis yang tidak spesifik, seperti demam, menggigil, dan gejala konstitutif seperti lelah, malaise, gelisah atau kebigungan. Tempat terjadinya infeksi paling sering adalah: paru, traktus digestifus, traktus urinarius, kulit, jaringan lunak dan saraf pusat. Gejala sepsis akan menjadi lebih berat pada penderita usia lanjut, diabetes, kanker, gagal organ utama, dan pasien

dengan granulosiopenia. Tanda-tanda MODS yang sering diikuti terjadinya syok septik adalah MODS dengan komplikasi: ARDS, koagulasi intravaskuler, gagal ginjal akut, perdarahan usus, gagal hati, disfungsi sistem saraf pusat, dan gagal jantung yang semuanya akan menimbulkan kematian.

### **2.1.5 Diagnosis Klinis**

Diagnosis klinis harus dilakukan secara menyeluruh karena memerlukan indeks dugaan yang tinggi, pengambilan riwayat medis harus cermat, pemeriksaan fisik, laboratorium dan tindak lanjut status hemodinamik harus segera ditegakkan.<sup>1</sup> Beberapa tanda terjadinya sepsis antara lain:

1. Demam atau tanda yang tak ter jelaskan disertai keganasan atau instrumentasi
2. Hipotensi, oliguria atau anuria
3. Takipnea atau hiperpnea, hipotermia tanpa penyebab jelas
4. Perdarahan.<sup>1</sup>



## **2.2 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)**

### **2.2.1 Definisi:**

ARDS merupakan sindrom yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas membran alveolar-kapiler terhadap air, larutan dan protein plasma, disertai kerusakan alveolar difus, dan akumulasi cairan yang mengandung protein dalam parenkim paru. Dasar definisi dipakai konsensus Komite Konferensi ARDS Amerika-Eropa tahun 1994 tdd:

1. Gagal napas (respiratory failure/distress) dengan onset akut
2. Rasio tekanan oksigen pembuluh arteri berbanding dengan fraksi oksigen yang diinspirasi ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ )  $<200$  mmHg-hipoksemia berat.
3. Radiografi torak: infiltrat alveolar bilateral yang sesuai dengan edema paru
4. Tekanan baji kapiler pulmoner  $<18$  mmHg, tanpa tanda klinis adanya hipertensi atrial kiri atau tanpa adanya gagal jantung kiri.<sup>2,18</sup>

ARDS adalah sindrom dengan beberapa faktor risiko yang memicu timbulnya akut insufisiensi pernapasan. Mekanisme patogenik bervariasi tergantung pada faktor pemicu, tapi seperti yang ditunjukkan pada temuan otopsi, ada sejumlah fitur umum paru patologis, seperti peningkatan permeabilitas yang tercermin edema alveolar karena kerusakan sel epitel dan endotel, dan infiltrasi neutrofil pada fase awal ARDS.<sup>18</sup>

Kriteria ARDS terbaru adalah konferensi Berlin tahun 2011, ada beberapa modifikasi (oksigenasi, waktu onset akut, X-ray thoraks, dan kriteria tekanan baji)

di Berlin yang di lebur dengan definisi AECC.<sup>18</sup> Pada definisi di Berlin, ARDS di klasifikasikan menjadi ringan, sedang dan berat berdasarkan rasio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Yang penting nilai rasio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  dianggap hanya dengan CPAP atau nilai PEEP minimal 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

Definisi ARDS menurut konferensi Berlin 2011:

1. Waktu

Dalam waktu 1 minggu terdiagnosis klinis atau gejala pernafasan baru atau memburuk

2. Gambaran thoraks

Radio opak bilateral, tak sepenuhnya seperti efusi, lobus/paru kolaps, atau nodul

3. Asal edema

Gagal nafas yang tidak berhubungan dengan gagal jantung atau cairan yang berlebihan

Dibutuhkan penilaian yang obyektif (misalnya echocardiography) untuk menyingkirkan edema hidrostatik jika tidak ada faktor resiko

4. Oksigenasi

Ringan :  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  with PEEP or CPAP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Sedang :  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  with PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Berat :  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  with PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

#### 4.2.1 Etiologi:

Penyebab spesifik ARDS masih belum pasti, banyak faktor penyebab yang dapat berperan pada gangguan ini menyebabkan ARDS tidak disebut sebagai penyakit tetapi sebagai sindrom. Sepsis merupakan faktor risiko yang paling tinggi, mikroorganisme dan produknya (terutama endotoksin) bersifat sangat toksik terhadap parenkim paru dan merupakan faktor risiko terbesar kejadian ARDS, insiden sepsis menyebabkan ARDS berkisar antara 30-50%.<sup>3</sup>

Faktor risiko lain yang dapat mengakibatkan ARDS adalah cedera paru langsung (paling sering aspirasi lambung) merupakan penyebab non sistemik dari ARDS. Selain itu beberapa faktor risiko lain seperti bakteriemia, trauma, fraktur, terbakar, pneumonia, overdosis obat, TBC milier, luka berat, transfusi berulang, dan juga *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*.<sup>2,10</sup>

#### 4.2.2 Patogenesis

Epitelium alveolar dan endotelium mikrovaskular mengalami kerusakan pada ARDS. Kerusakan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas barier alveolar dan kapiler sehingga cairan masuk ke dalam ruang alveolar. Terdapat tiga fase kerusakan alveolus:

1. Fase eksudatif: ditandai dengan edema interstisial dan alveolar, nekrosis sel pneumosit tipe I dan denudasi/terlepasnya membran basalis, pembengkakan sel endotel dengan pelebaran *intercellular junction*, terbentuknya membran hialin pada duktus alveolar dan ruang

udara, dan inflamasi neutrofil. Juga ditemukan hipertensi pulmoner dan berkurangnya *compliance* paru.

2. Fase proliferaatif: paling cepat timbul setelah 3 hari sejak onset, ditandai proliferaatif sel epitel pneumosit tipe II,
3. Fase fibrosis: kolagen meningkat dan paru menjadi padat karena fibrosis.<sup>2</sup>

Derajat kerusakan epithelium alveolar ini menentukan prognosis. Epithelium alveolar normal terdiri dari 2 tipe sel, yaitu sel pneumosit tipe I dan sel pneumosit tipe II. Permukaan alveolar 90% terdiri dari sel pneumosit tipe I berupa sel pipih yang mudah mengalami kerusakan. Fungsi utama sel pneumosit tipe I adalah pertukaran gas yang berlangsung secara difusi pasif. Sel pneumosit tipe II meliputi 10% permukaan alveolar terdiri atas sel kuboid yang mempunyai aktivitas metabolik intraselular, transport ion, memproduksi surfaktan dan lebih resisten terhadap kerusakan. Kerusakan epithelium alveolar yang berat menyebabkan kesulitan dalam mekanisme perbaikan paru dan menyebabkan fibrosis. Kerusakan pada fase akut terjadi pengelupasan sel epitel bronkial dan alveolar, diikuti dengan pembentukan membran hialin yang kaya protein pada membran basal epitel yang gundul. Neutrofil memasuki endotel kapiler yang rusak dan jaringan interstitial dipenuhi cairan yang kaya akan protein. Keberadaan mediator anti inflamasi, *interleukin-1-receptor antagonists*, *soluble tumor necrosis factor receptor*, auto antibodi yang melawan Interleukin/IL-8 dan IL-10 menjaga keseimbangan alveolar.

### 4.2.3 Patofisiologi

Perubahan patofisiologi yang terjadi pada ARDS adalah edema paru interstitial dan penurunan kapasitas residu fungsional (KRF) karena atelektasis kongestif difus. Keadaan normal, filtrasi cairan ditentukan oleh hukum Starling yang menyatakan filtrasi melewati endotel dan ruang interstitial adalah selisih tekanan osmotik protein dan hidrostatik :

$$Q = K (P_c - P_t) - D (c - t)$$

Q : kecepatan filtrasi melewati membran kapiler

P<sub>t</sub> : tekanan hidrostatik interstitial

K : koefisien filtrasi

c : tekanan onkotik kapiler

D : koefisien refleksi

t : tekanan onkotik interstitial

P<sub>c</sub> : tekanan hidrostatik kapiler

Perubahan tiap aspek dari hukum Starling akan menyebabkan terjadinya edema paru. Tekanan hidrostatik kapiler (P<sub>c</sub>) meningkat akibat kegagalan fungsi ventrikel kiri akan menyebabkan peningkatan filtrasi cairan dari kapiler ke interstitial. Cairan kapiler tersebut akan mengencerkan protein interstitial sehingga tekanan osmotik interstitial menurun dan mengurangi pengaliran cairan ke dalam vena.

Kerusakan endotel kapiler atau epitel alveoli atau keduanya pada ARDS menyebabkan peningkatan permeabilitas membran alveoli-kapiler (terutama sel pneumosit tipe I) sehingga cairan kapiler merembes dan berkumpul didalam jaringan interstitial, jika telah melebihi kapasitasnya akan masuk ke dalam rongga alveoli (*alveolar flooding*) sehingga alveoli menjadi kolaps (mikroatektasis) dan *compliance* paru akan lebih menurun. Merembesnya cairan yang banyak mengandung protein dan sel darah merah akan mengakibatkan perubahan tekanan osmotik. Cairan bercampur dengan cairan alveoli dan merusak surfaktan sehingga paru menjadi kaku, keadaan ini akan memperberat atelektasis yang telah terjadi.

Mikroatektasis akan menyebabkan shunting intrapulmoner, ketidakseimbangan (*mismatch*) ventilasi-perfusi (VA/Q) dan menurunnya KRF, semua ini akan menyebabkan terjadinya hipoksemia berat dan progresivitas yang ditandai dengan pernapasan cepat dan dalam. *Shunting* intrapulmoner menyebabkan curah jantung akan menurun 40%. Hipoksemia diikuti asidemia, mulanya karena pengumpulan asam laktat selanjutnya merupakan pencerminan gabungan dari unsur metabolik maupun respiratorik akibat gangguan pertukaran gas. Penderita yang sembuh dapat menunjukkan kelainan faal paru berupa penurunan volume paru, kecepatan aliran udara dan khususnya menurunkan kapasitas difusi.<sup>3</sup>

#### **4.2.4 Diagnosis Klinis:**

Onset akut umumnya berlangsung 3-5 hari sejak adanya diagnosa kondisi yang menjadi faktor risiko ARDS. Tanda pertama adalah takipnea, retraksi

intercostal, adanya ronkhi basah kasar yang jelas. Dapat ditemui hipotensi, febris. Pada auskultasi ditemukan ronkhi basah kasar. Gambaran hipoksia/sianosis yang tak respon dengan pemberian oksigen. Sebagian kasus disertai disfungsi/gagal organ ganda yang umumnya juga mengenai ginjal, hati, saluran cerna, otak dan sistem kardiovaskular.<sup>2</sup>

### 4.3 Mortalitas

Mortalitas pasien sepsis bervariasi sesuai tingkat keparahan kekurangan oksigen. Walaupun tingkat keparahan oksigenasi merupakan faktor penyebab kematian, tetapi pada umumnya pasien meninggal dikarenakan gagal multi organ atau penyakit yang mendasari progresivitasnya. Beberapa faktor penentu dalam prognosis ARDS adalah umur, keparahan penyakit, dan kondisi predisposisi dari ARDS. Contohnya, trauma yang menginduksi ARDS memiliki prognosis lebih baik dari kondisi yang lain. Faktor resiko klinis penyebab mortalitas ARDS termasuk oksigenasi yang buruk dan pengembangan paru yang buruk walaupun tidak terbukti bahwa hanya pengembangan paru yang mempunyai pengaruh yang signifikan pada oksigenasi. Prediksi lain pada kasus mortalitas ARDS termasuk disfungsi pendarahan pulmonal, pengembangan paru, oksigenasi, ataupun syok.<sup>6</sup>

Hipoksemia arteri berat ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ ) dan peningkatan dalam fraksi *dead space* paru ( $> 0,60$ ) berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi, seperti shock, disfungsi hati, gagal ginjal akut, usia lebih dari 60 tahun, dan tingkat keparahan penyakit.<sup>9</sup>