

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Lama Rawat di ICU

Lama rawat di ICU sangat berkaitan dengan tingginya biaya yang harus dikeluarkan oleh keluarga pasien. Biaya perawatan pasien di ICU di Amerika diperkirakan sekitar 1%-2% dari *Gross National Product*, 15-20% biaya rumah sakit di Amerika sekaligus juga merepresentasikan 38% biaya perawatan kesehatan di Amerika.<sup>14</sup> Beberapa faktor seperti faktor medis, faktor sosial, dan faktor psikologi turut mempengaruhi lama rawat pasien sepsis di ICU.

Faktor yang mempengaruhi lama rawat pasien di ICU adalah:

a. Faktor medis

- Tipe dan tingkat keparahan penyakit saat masuk ICU

Knauss et al dalam penelitiannya menemukan bahwa 78% variasi dari lama rawat inap pasien di ICU dan 90% variasi angka mortalitas rumah sakit sangat bergantung pada karakteristik pasien saat masuk ICU<sup>14</sup>.

- APACHE II

Hasil studi menunjukkan bahwa skor APACHE II dapat memprediksi *outcome* pasien di ICU.<sup>15</sup> Skor APACHE II akan semakin tinggi pada pasien dengan lama rawat yang lebih lama.<sup>16</sup>

### b. Faktor Sosial

Komunikasi yang buruk antara keluarga pasien dan dokter akan menimbulkan kebingungan di pihak keluarga. Selanjutnya akan muncul ekspektasi yang berlebih dari keluarga pasien yang akhirnya berdampak pada perpanjangan lama rawat yang tidak diperlukan.<sup>17</sup> Pada studi retrospektif dari 248 pasien ICU dengan prediksi mortalitas sebesar 95% atau lebih, 15 % catatan medik menunjukkan ekspektasi yang tidak realistis yang berujung pada penggunaan sumber daya rumah sakit tanpa memberikan hasil yang berarti.<sup>18</sup>

### c. Faktor Psikologi

Sebuah *literatur review* menunjukkan bahwa 70% dari keluarga pasien yang dirawat di ICU mengalami anxietas dan depresi.<sup>19</sup> Keadaan psikologis yang dialami keluarga ini akan berdampak pada pengambilan keputusan yang inadkuat dan selanjutnya mengakibatkan perpanjangan lama rawat.<sup>17</sup>

## 2.2 Sepsis

### 2.2.1 Klasifikasi dan Definisi

#### a. *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*

SIRS dapat didiagnosa jika ada dua dari kriteria berikut:

- 1) Suhu tubuh  $<36^{\circ}\text{C}$  atau  $> 38^{\circ}\text{C}$
- 2) Denyut jantung  $> 90$  kali / menit
- 3) Frekuensi napas  $> 20$  kali / menit atau  $\text{PCO}_2 < 4.3$  kPa (32 mmHg)

- 4) White blood cell count  $< 4000/ \text{mm}^3$  atau  $> 12000/\text{mm}^3$  atau adanya  $>10\%$  neutrofil imatur.<sup>20</sup>

b. Sepsis

Sepsis merupakan SIRS yang disertai adanya infeksi<sup>20</sup>

c. Sepsis berat

Sepsis berat adalah sepsis yang disertai disfungsi organ atau hipoperfusi jaringan. Hipoperfusi yang dimaksud didefinisikan sebagai adanya kegagalan sirkulasi akut. Tanda-tandanya yaitu hipotensi arterial (tekanan darah sistolik  $< 90 \text{ mmHg}$  atau turun sebanyak  $> 40 \text{ mmHg}$  dari tekanan darah normalnya, *Mean Arterial Pressure* (MAP)  $< 65 \text{ mmHg}$ , asidosis laktat (laktat serum  $> 2 \text{ mmol/L}$ ).<sup>20,21</sup>

d. Syok septik

Syok septik adalah hipotensi yang diinduksi oleh sepsis yang menetap paling tidak 1 jam walaupun telah diberikan resusitasi yang adekuat dan bukan disebabkan oleh sebab yang lain. Keadaan hipotensi yang menetap ini juga disertai oleh adanya hipoperfusi jaringan yang abnormal dan disfungsi organ.<sup>20</sup>

e. *Multiple Organ Failure*

Kegagalan satu atau lebih organ yang menyebabkan ketidakmampuan untuk mengatur homeostasis tanpa intervensi. Bukti adanya disfungsi organ biasanya didapatkan pada sistem respirasi dan kardiovaskuler. Kegagalan sistem respirasi dan terjadinya hipoksemia diikuti oleh disfungsi hepar dan ginjal, gangguan hemostasis, gastrointestinal, dan sistem saraf pusat. Kegagalan sumsum tulang dan disfungsi miokard merupakan manifestasi lambat dari MODS.<sup>20</sup>

### 2.2.2 Epidemiologi

Dalam sebuah penelitian tentang epidemiologi sepsis di Eropa, didapatkan data bahwa dari 3147 pasien, angka kejadian sepsis adalah sebesar 37%, sepsis berat 30%, dan syok septik 15%. Sebagian besar penderitanya adalah laki-laki dengan presentase sebesar 63%. Lama rawat inap median pasien sepsis di ICU sebesar 6,9 hari. Umur median pasien dalam penelitian yang sama adalah 65 tahun.<sup>5</sup> Dalam penelitian lain didapatkan data bahwa umur di atas 65 tahun memiliki risiko relatif 1,31 lebih besar untuk menderita sepsis dibanding umur di bawah 65 tahun.<sup>22</sup> Pada penelitian di berbagai ICU di Eropa tersebut didapat mortalitas pasien sepsis di rumah sakit adalah sebesar 36% sedangkan mortalitas di ICU sebesar 27%.<sup>5</sup> Penelitian oleh Angus et al menyatakan bahwa sepsis menyumbang 9,3% kematian di Amerika.<sup>23</sup> Dari tahun ke tahun, angka kejadian sepsis terus meningkat dan kejadiannya dipengaruhi oleh umur.<sup>2</sup>

Prevalensi komorbiditi turut diteliti pada pasien dan didapatkan bahwa beberapa penyakit atau disfungsi organ seperti COPD, gagal jantung kongestif, diabetes mellitus dan keganasan merupakan predisposisi terjadinya sepsis.<sup>2</sup>

Sebuah studi di Amerika menunjukkan bahwa ras selain kulit putih meningkatkan risiko terjadinya sepsis. Selain itu, ras selain kulit putih cenderung lebih lama dalam hal lama rawat inap.<sup>24</sup> Ras African-American serta hispanic punya kecendrungan yang tinggi untuk terjadinya sepsis. Hasil penelitian serupa dikemukakan oleh Moss M. dalam penelitiannya tentang epidemiologi sepsis bahwa jenis kelamin laki-laki dan ras selain kulit putih lebih cenderung mengalami sepsis. Namun, dua faktor ini tidak terlepas dari adanya banyak faktor

lain di antaranya penyalahgunaan alkohol yang berkaitan salah satunya dengan peningkatan angka kejadian bakteremia, peningkatan penggunaan ICU, dan peningkatan lama rawat.<sup>25</sup>

### 2.2.3 Etiologi

Sejak diteliti awalnya, terbukti bahwa etiologi penyebab sepsis terbanyak adalah bakteri gram negatif akan tetapi proporsi gram positif sebagai penyebab mulai meningkat pada mulai pertengahan tahun 1990.<sup>2</sup> Frekuensi kultur darah positif meningkat seiring dengan keparahan akan tetapi ditemukan hampir 50 % tidak ditemukan organisme pada kultur darah pasien syok.<sup>22</sup> Pada penelitian di Eropa tentang sepsis didapatkan data tentang fokus infeksi pasien ICU dan *non ICU acquired sepsis*. Pada *non ICU acquired sepsis* 60% sumber infeksi adalah dari traktus respiratori, *bloodstream* 20%, abdominal 26%, kulit 14% and sistem urinarius 12%. Pada *ICU acquired sepsis*, traktus respiratori juga merupakan fokus terbesar yaitu 80 % diikuti oleh *bloodstream* 23% dan sistem urinarius 18%.<sup>5</sup>

### 2.2.4 Patogenesis

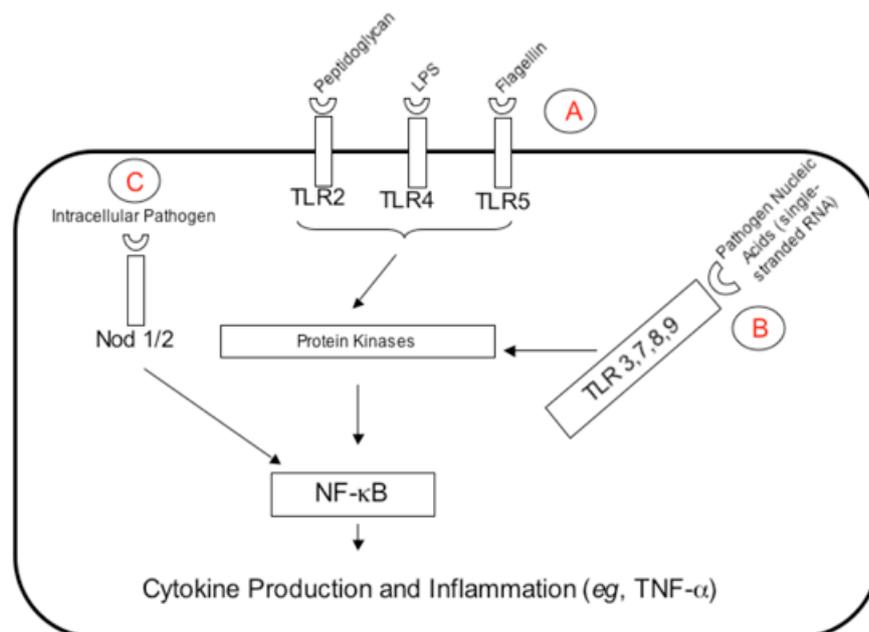
Respon host pada melibatkan berbagai mekanisme imunitas. Berikut dijabarkan mengenai mekanisme yang terlibat dalam patogenesis.

#### a. *Innate Immunity*

*Innate immunity* mengambil tempat sentral dalam mekanisme terjadinya. Imunitas ini terlibat dalam respon inisiasi tubuh terhadap bakteri patogen yang masuk tubuh.<sup>26</sup> Dalam hal ini, sel imun yang berperan adalah neutrofil dan

makrofag yang memiliki *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) segera mengenali *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs). PAMPs merupakan komponen bakteri gram positif, contohnya yaitu: lipopolisakarida *unmethylated* DNA, flagellin, dan peptidoglikan.<sup>27</sup> Mekanisme pengenalan ini memicu dihasilkannya berbagai sitokin seperti TNF- $\alpha$ . Pada gambar diperlihatkan mekanisme pengenalan *Tolllike Receptor* mengenali berbagai PAMPs. Kemudian terjadi rekrutmen protein kinase yang mengaktifasi faktor transkripsi nuklear NF- $\kappa$ B. Berikutnya dihasilkanlah berbagai sitokin.<sup>28</sup>

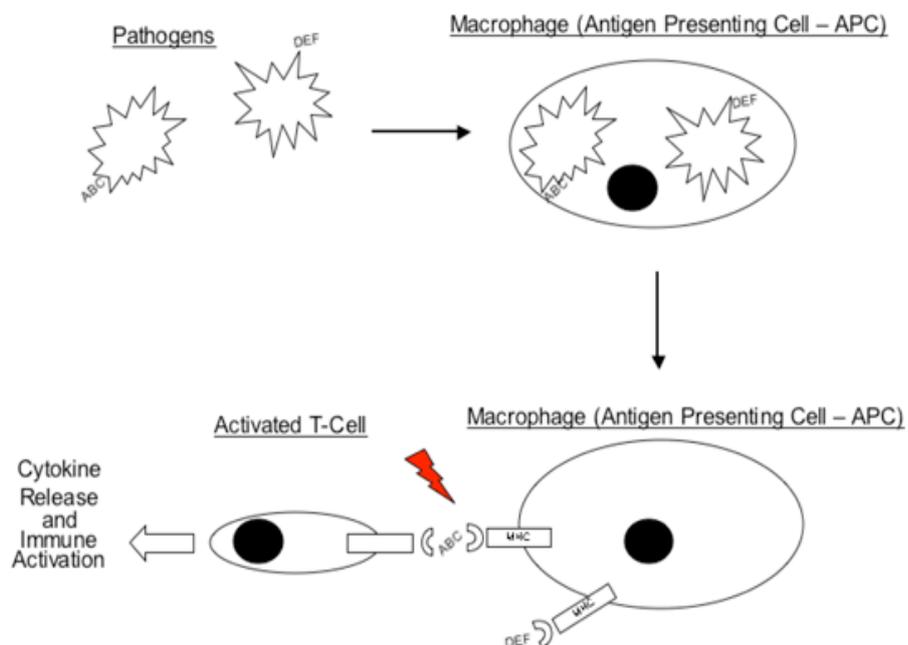
Mekanisme yang terlibat ini berfungsi untuk mengenali patogen yang belum pernah memasuki tubuh.<sup>26</sup> Selain mekanisme pengenalan PAMPs di atas, monosit memiliki mekanisme tersendiri dalam mengaktifasi faktor transkripsi. Monosit memiliki PRRs intraseluler yaitu NOD1 dan NOD2 yang akan mengaktifasi NF- $\kappa$ B ketika berikatan dengan molekul patogen yang difagositnya.<sup>28</sup>



Gambar 1. Mekanisme pengenalan patogen pada *innate immunity*<sup>28</sup>

*b. Adaptive Immunity*

*Adaptive Immunity* berfungsi untuk menghasilkan respon spesifik terhadap patogen dan menghasilkan imunitas yang protektif terhadap reinfeksi organisme yang sama.<sup>28</sup> Pada *adaptive immunity*, makrofag yang memfagosit patogen (bakteri atau virus) akan menampilkan protein permukaan dari mikroorganisme patogen tersebut untuk pada tempat pengikatan *Major Histocompatibility Complex* (MHC). MHC ini akan menampilkan protein tersebut untuk menarik sel T spesifik. Sel T spesifik inilah yang berperan dalam aktivasi sitokin serta antibodi melalui aktivasi sel B. Pengenalan antigen oleh reseptor atau antibodi menginduksi survival dari sel T dan sel B yang terlibat dengan kata lain timbullah memori imunologik. Ilustrasi *adaptive immunity* lebih diperjelas oleh gambar berikut.<sup>28</sup>



Gambar 2. Ilustrasi *adaptive immunity*<sup>30</sup>

Sel T-helper terdiri dari 2 tipe, yaitu Th-1 yang berperan melawan infeksi dan Th-2 yang berperan dalam respon Ig-E.<sup>28</sup> Pada pasien syok septik, ditemukan adanya sel T regulator yang berfungsi untuk memodulasi pematangan sel imun untuk membatasi respon adaptif.<sup>29</sup> Hilangnya sel-sel ini menyebabkan kerusakan pada *innate immunity*.

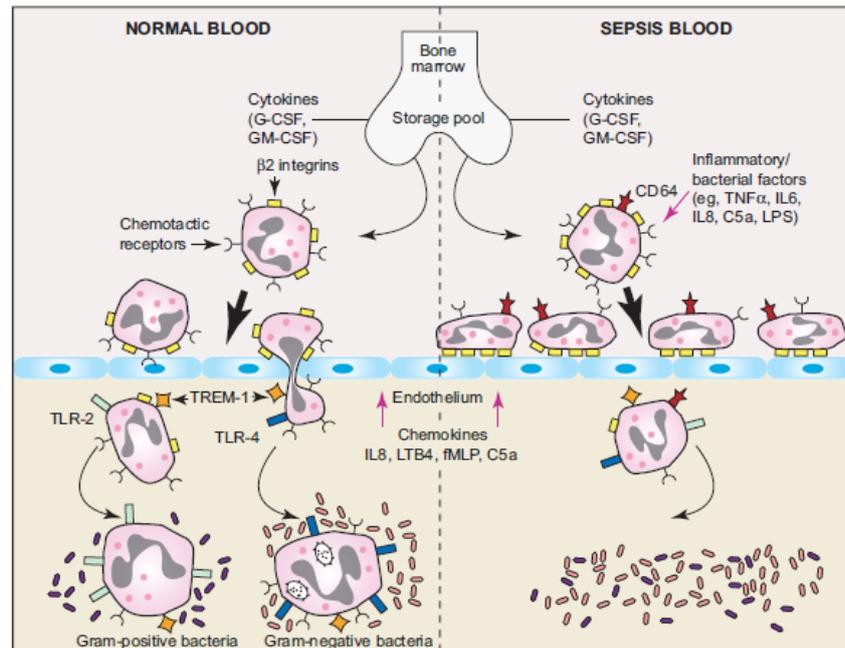
Pada fase awal respon imun tubuh, Th-1 mendominasi karena berkaitan dengan infeksi patogen. Akan tetapi kemudian terjadi pergeseran menuju Th-2 ketika makrofag dan sel dendritik memfagosit produk apoptosis sel imun dan kemudian menghasilkan berbagai sitokin. Pergeseran Th-1 menjadi Th-2 berdampak pada terjadinya imunoparesis.<sup>31</sup>

Pada dasarnya, terjadi produksi mediator yang menyimpang pada pasien. Hal ini ditandai dengan adanya *hyperinflammatory response* yang ditandai dengan meningkatnya TNF  $\alpha$  yang meningkatkan risiko kematian pada pasien.<sup>34</sup> Berdasarkan penelitian lain terjadi *blunted inflammatory response* yang ditandai dengan penurunan TNF  $\alpha$  dan IL-6 pada pasien sepsis sehingga menyebabkan blokade respon inflamasi.<sup>32</sup>

#### c. Disfungsi Endotel dan Disregulasi Neutrofil

Keterlibatan endotel dalam terjadinya proses inflamasi adalah saat terjadinya adhesi leukosit pada permukaan endotel. Perpindahan leukosit dari intravaskular ke tempat inflamasi yang didahului adhesi ini memicu adanya rekrutmen sel-sel radang ke tempat inflamasi<sup>29</sup>. Dari sejumlah penelitian, terbukti bahwa disfungsi endotel menjadi bagian penting dari patogenesis sepsis dan perbaikan endotel menjadi bagian dari terapi terhadap sepsis.<sup>33</sup>

Neutrofil pada pasien sepsis mengalami peningkatan ekspresi integrin yang menyebabkan adhesi yang kuat pada permukaan endotel sehingga terjadi kegagalan migrasi ke tempat inflamasi.<sup>34</sup>



Gambar 3. Disregulasi neutrofil pada sepsis<sup>34</sup>

#### d. Disregulasi Koagulasi

Pada keadaan inflamasi seperti halnya pada sepsis terjadi perubahan yang signifikan pada berbagai level sistem koagulasi dan berbagai sel yang terlibat di dalamnya.<sup>34</sup> Pasien sering mengalami *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dengan penggunaan platelet yang meningkat dan perpanjangan waktu pembekuan. Hal ini berakibat pada pembentukan clot dan perdarahan di sisi lain, abnormalitas koagulasi, perubahan aliran darah dan disfungsi endotel yang dikenal dengan trias Virchow sering didapati pada pasien sepsis. Hal ini berakibat

pada perfusi organ. Kemudian terjadi hipoksia sitopatik yang berujung pada kegagalan organ.<sup>35</sup>

## **2.3 Penyakit Kronis yang Dapat Menjadi Komorbid pada Pasien Sepsis**

### 2.3.1 Diabetes Mellitus

#### 2.3.1.1 Definisi dan Deskripsi

Diabetes Melitus adalah penyakit metabolik dengan ciri hiperglikemia yang disebabkan oleh defek pada sekresi insulin, aktivitas insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes melitus berkaitan erat dengan terjadinya kerusakan, disfungsi bahkan kegagalan berbagai organ khususnya mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.<sup>45</sup>

Beberapa proses patogenik terlibat dalam perkembangan diabetes melitus. Proses yang terlibat dapat berupa kerusakan sel beta pankreas oleh autoimun yang berdampak pada defisiensi insulin atau berupa resistensi insulin. Sekresi insulin yang adekuat atau resistensi insulin menyebabkan penurunan aktivitas kerja insulin pada organ target. Hal ini memicu perubahan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.<sup>45</sup>

Gejala yang tampak akibat hiperglikemia pada diabetes melitus adalah poliuri, polidipsi, penurunan berat badan, terkadang polifagi dan penglihatan kabur. Hambatan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi biasanya mengiringi hiperglikemia kronik. Adapun kondisi akut yang mengancam jiwa yaitu jika terjadi hiperglikemia dengan ketoasidosis atau nonketotic *hiperosmolar syndrome*.<sup>45</sup>

Komplikasi diabetes melitus meliputi retinopati dengan *potential vision loss*, nefropati yang berakhir pada gagal ginjal, neuropati perifer dengan risiko terjadi ulkus, amputasi dan *charcot joints* dan neuropati autonom yang menyebabkan timbulnya gejala pada gastrointestinal, genitourinari, kardiovaskuler dan disfungsi seksual. Pasien dengan diabetes melitus memiliki risiko tinggi terhadapnya aterosklerosis dan penyakit serebrovaskular dan arteri perifer.<sup>45</sup>

### 2.3.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

#### a. Diabetes Melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 melibatkan kerusakan sel beta pankreas baik karena proses imun atau karena suatu proses yang bersifat idiopatik. *Immune mediated diabetes* dikenal pula dengan sebutan *insulin dependent diabetes*, diabetes melitus tipe 1, or *juvenile-onset diabetes*. Mekanisme yang terlibat yaitu dengan adanya destruksi sel beta pankreas oleh *cell-mediated autoimmune*. Kerusakan sel beta oleh autoimun ini dipengaruhi oleh faktor predisposisi genetik yang multipel ataupun turut dipengaruhi oleh faktor lingkungan.<sup>45</sup>

Sementara itu, terdapat diabetes tipe 1 yang tidak diketahui dengan jelas etiologinya yang disebut juga dengan *idiopathic diabetes*. Pada diabetes tipe ini tidak ditemukan bukti adanya autoimunitas. Manifestasinya dapat berupa ketoasidosis episodik dan defisiensi insulin di antara episode tersebut.<sup>45</sup>

#### b. Diabetes Melitus tipe 2

Merupakan tipe diabetes melitus yang sering terjadi dengan presentase sebesar 90-95% dari seluruh tipe diabetes. Sebelumnya tipe ini lebih dikenal dengan *non-insulin dependent diabetes*, diabetes tipe 2, atau *adult-onset diabetes*.

Diabetes melitus tipe 2 dapat disebabkan oleh resistensi insulin atau defek pada sekresi insulin. Defisiensi insulin biasanya relatif sehingga jarang memerlukan terapi insulin. Tipe ini sering ditemukan pada orang dengan obesitas atau dengan presentase lemak tubuh yang dominan di regio abdomen. Ketoasidosis jarang terjadi pada tipe ini.<sup>45</sup>

### 2.3.1.3 Diabetes Melitus dan sepsis

Pada sebuah studi *in vitro* didapatkan hasil bahwa hiperglikemia seperti yang terjadi pada diabetes melitus dapat merusak performa *Polymorphonuclear* (PMN).<sup>37</sup> Seperti diketahui bahwa PMN ini berperan besar dalam *innate immune system*. Pada pasien diabetes melitus telah diteliti bahwa terjadi penurunan fungsi sel PMN, aderens ke endotel, kemotaksis, dan fagositosis dan kemampuan bakterisid.<sup>38</sup> Hiperglikemia terbukti memperpanjang durasi respon sitokin. Hal ini diperkirakan berhubungan diabetes tipe 2 yaitu ditemukan perpanjangan waktu dalam produksi sitokin.<sup>39</sup>

Sebuah literatur mengemukakan tentang hasil penelitian preklinik dan klinik mengenai terjadinya sepsis pada diabetes. Di antaranya, dikemukakan bahwa diabetes melitus berdampak langsung terhadap *adaptive immune system*. Hasil penelitian Spatz et al menunjukkan terjadi penurunan proliferasi dan gangguan fungsi sel T yang berpengaruh terhadap produksi antiinflamasi dan proinflamasi serta defek pada *Antigen Presenting Cell* (APC).<sup>40</sup> Mekanisme lain yang diduga berkaitan dengan perkembangan sepsis pada pasien diabetes melitus adalah bahwa diabetes melitus memicu disfungsi endotel dan *procoagulant state*. Mekanisme yang sama merupakan bagian dari patofisiologi.<sup>41</sup>

### 2.3.2 Keganasan

Keganasan adalah pertumbuhan sel yang abnormal pada tubuh. Keganasan disebut juga sebagai malignansi. Sel ganas ini sering pula disebut sebagai sel kanker.<sup>42</sup> Suatu keganasan dimulai dengan kerusakan DNA yang menimbulkan peningkatan aktivitas, onkogen, perubahan gen yang mengatur apoptosis dan inaktivasi gen supresor tumor sehingga sel terpacu untuk terus berproliferasi, kehilangan kendali terhadap proliferasi sel, kehilangan kemampuan untuk mengatur siklus sel, dan kemampuan apoptosis. Sel juga mengalami kehilangan kemampuan untuk memperbaiki DNA yang rusak serta mengalami gangguan telomer. Normalnya sel yang rusak akan mengalami penghentian siklus sel untuk melalui mekanisme perbaikan gen. Jika mekanisme perbaikan sel ini rusak, sel yang mengalami kerusakan akan terus menerus membelah menghasilkan sekumpulan sel yang abnormal. Etiologi dari keganasan ini dapat berupa karsinogen fisik (radioaktif, sinar UV), karsinogen viral (virus EBV, HPV, virus hepatitis B dan C), parasit (*Schistosoma haematobium*), inflamasi kronik, pengaruh hormon (estrogen), gaya hidup, penurunan imunitas.<sup>42</sup>

Karsinogenesis atau proses pembentukan sel kanker dapat dimulai dengan inisiasi oleh zat karsinogenik yang memulai pertumbuhan sel yang abnormal. Inisiasi dapat timbul puluhan tahun sebelum timbul gejala atau tanda penyakit. Bersamaan dengan atau setelah terjadi inisiasi, terjadi promosi yang dipicu oleh promotor sehingga timbul sel-sel yang polimorfis dan anaplastik. Promotor dapat sama ataupun berbeda dengan inisiator. Selanjutnya terjadi progresi yang ditandai

dengan invasi sel-sel ganas ke membran basalis atau kapsul. Semua proses ini terjadi pada tahap induksi tumor.<sup>42</sup>

Salah satu sifat keganasan adalah mampu menginvasi dan bermetastasis jauh. Kanker bertumbuh melalui infiltrasi, invasi, penghancuran, dan penetrasi progresif ke jaringan sekitar. Setelah sel mengalami transformasi sampai menunjukkan morfologi dan sifat biologi yang ganas dan khas, tercapai tahap klinis dengan manifestasi dini berupa karsinoma in situ yang belum invasif. Selanjutnya tumor berkembang menjadi karsinoma infiltratif yang dapat menyebar ke mana-mana. Penyebaran atau metastasis sel ganas ini dapat secara perkontinuitatum, limfogenik, hematogenik, implantasi transluminal, atau secara iatrogenik.<sup>42</sup>

Lesi pada karsinoma primer dapat berupa benjolan, plak, pembengkakan atau luka. Konsistensi tumor umumnya padat atau keras karena tumor epitel biasanya mengandung sedikit jaringan ikat tetapi tumor seperti sarkoma di jaringan lemak memiliki konsistensi elastis, kenyal atau lunak karena berasal dari jaringan mesenkim. Batas tumor sering tidak tegas karena umumnya tidak berkapsul dan menyusup atau infiltrasi ke jaringan sekitar. Jika infiltrasi mengandung banyak jaringan ikat, akan terjadi pengerutan seperti pada jaringan parut atau retraksi.<sup>42</sup>

Adanya bendungan pembuluh darah dan limfe tampak jelas sebagai limfedema atau hipertensi portal. Adapula gejala akibat penyumbatan oleh masa tumor yang sesuai dengan tempat penyumbatan, contohnya ileus, ikterus, stridor, atau atelektasis. Perdarahan harus selalu dicurigai sebagai tanda keganasan.

Umumnya tidak timbul nyeri pada keganasan kecuali pada kanker pankreas, nasofaring kanker tulang dan karsinoma paru yang mengalami infiltrasi ke pleura, dinding dada, dasar leher atau saraf.<sup>42</sup>

### 2.3.3 HIV AIDS

#### 2.3.3.1 Etiologi

*Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS) merupakan kumpulan kondisi klinis yang mencerminkan hasil akhir dari infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). HIV merupakan retrovirus sitopatik manusia dari famili lentivirus. Retrovirus mengubah asam ribonukleatnya menjadi asam deoksiribonukleat setelah masuk ke dalam tubuh penjamu. Terdapat 2 jenis virus HIV, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 merupakan penyebab utama AIDS di seluruh dunia.<sup>44</sup>

#### 2.3.3.2 Patogenesis dan Patofisiologi

Tiga cara utama penularan virus HIV adalah melalui kontak dengan darah, kontak seksual, dan kontak ibu bayi. Setelah virus HIV masuk ke dalam tubuh, HIV akan menginfeksi sel dengan mengikat permukaan sel sasaran yang memiliki molekul reseptor membran CD4, contohnya limfosit T-helper CD4+. Pada umumnya HIV bersifat politrofik, yaitu dapat menginfeksi beragam sel, contohnya makrofag dan monosit. Namun, berbeda dengan limfosit, kedua sel ini tidak dihancurkan oleh HIV.<sup>44</sup>

Setelah terjadi fusi sel-virus, RNA virus masuk ke bagian tengah sitoplasma limfosit CD4+. Setelah nukleokapsid dilepas, terjadi transkripsi terbalik dari satu

untai RNA menjadi DNA salinan (cDNA). HIV memiliki enzim integrase yang berfungsi untuk menginsersi cDNA ke dalam kromosom di inti sel. Hasil insersi ini membuat sel menjadi provirus. Provirus akan menghasilkan mRNA yang dilepas ke sitoplasma. Kemudian terjadi pembentukan protein virus dari mRNA tersebut. Enzim protease HIV akan memotong protein virus menjadi segmen-segmen kecil yang mengelilingi RNA virus. Partikel ini kemudian diselubungi oleh sebagian dari membran sel yang terinfeksi dan membentuk HIV baru.<sup>44</sup>

Segera setelah terpajan HIV, individu akan menghasilkan perlawanan imun yang intensif. Sel B akan menghasilkan antibodi spesifik terhadap protein virus. Di dalam darah akan terdeteksi Ig-M dan Ig-G. Ig-G akan tetap tinggi sepanjang infeksi sedangkan Ig-M akan menurun. Produksi imunoglobulin diatur oleh limfosit T CD4+ yang diaktivasi oleh APC untuk menghasilkan sitokin seperti IL-2 maupun IFN  $\gamma$ . IL-2 berfungsi untuk merangsang sel B berdiferensiasi menjadi sel plasma untuk menghasilkan imunoglobulin. Selain itu IL-2 juga mengatur aktivitas antivirus sel CD8 dan replikasi populasi limfosit CD4+.<sup>44</sup>

Sel CD8 berfungsi dalam mengikat sel yang terinfeksi oleh virus dan menyebabkan kematian sel tersebut dan menghambat replikasi HIV di dalam limfosit CD4+. IFN-  $\gamma$  berfungsi dalam mengintensifkan reaksi imun terhadap antigen. Seiring dengan berkembangnya penyakit sel CD8 dan limfosit CD4+ akan berkurang. Deplesi limfosit CD4+ berkaitan dengan rupturnya membran sel ini akibat meningkatnya replikasi virus dalam sel. Deplesi CD4+ yang merupakan gambaran utama penderita HIV bervariasi derajatnya. Hal ini dipengaruhi oleh variasi sistem imun penjamu, faktor lain dalam penjamu (misalnya: penyakit

kongenital atau metabolik, defisiensi gizi atau patogen lain), atau perbedaan strain virus.<sup>44</sup>

#### 2.3.3.3 Perkembangan Klinis

AIDS adalah stadium akhir dalam suatu kelainan imunologik yang dikenal sebagai “spektrum infeksi HIV”. Perjalanan penyakit dimulai saat terjadi penularan dan pasien terinfeksi. Akan tetapi tidak semua orang yang terpajan akan terinfeksi. Setelah terpajan, pasien mungkin tetap seronegatif (belum ditemukan imunoglobulin spesifik) akan tetapi bersifat menularkan virus ke orang lain. Periode ini disebut sebagai “*window period*”.<sup>44</sup>

Infeksi akut terjadi pada tahap serokonversi antibodi negatif menjadi positif. Gejala dapat berupa *flu like syndrome* atau seperti *mononukleosis infeksiosa* atau dapat pula berupa demam, diare, limfadenopati, dan ruam makulopapular. Kadar HIV ditemukan tinggi di perifer sedangkan CD4+ mengalami penurunan.<sup>44</sup>

Beberapa minggu setelah fase infeksi akut, pasien memasuki fase asimtomatik. Pada fase ini, virus maupun antibodi virus ditemukan dalam darah. Fase berikutnya adalah fase simtomatik, yaitu ketika CD4+ pasien telah turun di bawah 300 sel/ $\mu$ l. Setelah itu, timbul gejala-gejala yang menunjukkan immunosupresi dan terkait AIDS. Berdasarkan kriteria CDC, Pasien yang memiliki nilai CD4+ kurang dari 200 sel /  $\mu$ l apapun kriteria klinisnya telah dapat didiagnosis sebagai AIDS.<sup>44</sup>

#### 2.3.3.4 Manifestasi Klinik Infeksi pada HIV/AIDS

Sehubungan dengan terjadinya pada pasien HIV AIDS, patologi yang terjadi adalah dimulai dengan infeksi yang terjadi pada pasien HIV AIDS. Kerentanan akan infeksi terjadi akibat destruksi progresif sistem imun. Infeksi yang terjadi dapat berupa *Pneumonia Pneumocystis carinii*, infeksi *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Isospora belli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *herpes simpleks*, *herpes zoster*, *cytomegalovirus*, *Epstein-Barr* atau kandidiasis, kriptokokosis, dan histoplasmosis. Infeksi serius yang paling sering didiagnosis dari pasien AIDS adalah *Pneumonia Pneumocystis carinii*.<sup>44</sup>

#### 2.3.4 *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*

##### 2.3.4.1 Definisi

COPD adalah penyakit pada paru dengan ciri adanya pembatasan kronik pada aliran udara yang melewati paru, bersifat ireversibel dan progresif disertai dengan efek ekstrapulmoner dan komorbid yang semakin memperparah keadaan pasien. Adanya hambatan pada aliran udara dihubungkan dengan inflamasi pada paru oleh paparan gas atau partikel. Namun demikian, COPD dapat dicegah dan diobati. Gangguan aliran udara pada COPD disebabkan oleh penyakit pada saluran nafas kecil (*obstructive bronchiolitis*) dan destruksi parenkim (*emphysema*). Inflamasi kronik menyebabkan perubahan struktural dan menyebabkan penyempitan lumen saluran napas kecil. Inflamasi kronik ini pula menyebabkan destruksi parenkim yang berakhir pada lepasnya perlekatan alveoli pada saluran napas kecil dan menurunnya elastisitas paru sehingga paru sulit untuk tetap membuka saat ekspirasi.<sup>45</sup>

#### 2.3.4.2 Faktor Risiko dan Komorbid

Terdapat beberapa faktor risiko terhadap COPD yaitu: gen, jenis kelamin, usia, status ekonomi, nutrisi, stres oksidatif, dan paparan partikel (asap rokok, polusi udara, dan debu di lingkungan pekerjaan). Faktor risiko tersering pada COPD adalah paparan terhadap asap rokok.<sup>45</sup>

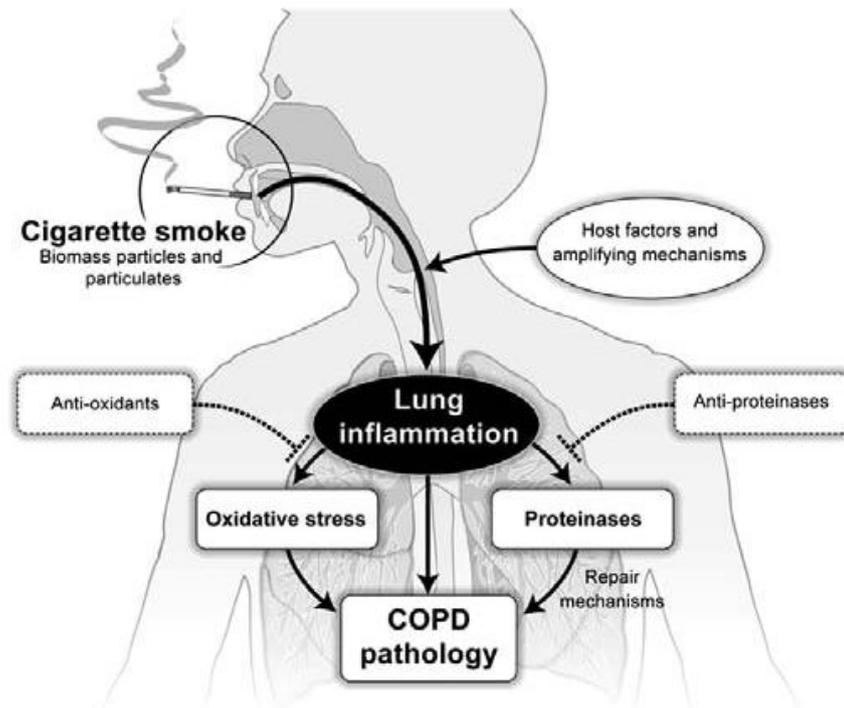
COPD sering terjadi pada perokok kronis pada usia pertengahan sehingga komorbid yang muncul dipengaruhi oleh kebiasaan merokoknya dan usianya.<sup>46</sup> COPD memiliki efek sistemik yang dapat merujuk pada keadaan komorbid.<sup>47</sup> Efek sistemik tersering adalah penurunan berat badan, gangguan nutrisi, dan disfungsi otot skelet. COPD dengan efek sistemik tersebut meningkatkan risiko untuk terjadinya miokard infark, angina, osteoporosis, infeksi respiratori, fraktur tulang, depresi, diabetes, gangguan tidur, anemia, dan glaukoma.<sup>48</sup>

#### 2.3.4.3 Patologi, Patogenesis, dan Patofisiologi

Karakteristik perubahan patologis pada COPD yaitu terjadi di saluran napas proximal, perifer, parenkim, dan vaskulatur pulmo. Perubahan ini melibatkan inflamasi kronik dan perubahan struktural yang menyebabkan jejas berulang dan perbaikan. Inflamasi kronik biasanya dipicu oleh asap rokok atau partikel *noxious*.<sup>45</sup>

Ciri-ciri inflamasi pada COPD yaitu dengan meningkatnya jumlah neutrofil (pada lumen saluran napas), makrofag (lumen dan dinding saluran napas serta parenkim), dan CD8+ (dinding saluran napas dan parenkim). Inflamasi pada paru kemudian semakin diamplifikasi oleh adanya stres oksidatif dan sejumlah besar protease pada paru. Perubahan fisiologis meliputi hipersekresi mukus, pembatasan

aliran udara, dan *air trapping*, abnormalitas pada pertukaran gas dan cor pulmonale.<sup>45</sup>



Gambar 4. Patologi COPD<sup>45</sup>

### 2.3.5 Gagal Ginjal Kronik

#### 2.3.5.1 Definisi

Gagal ginjal kronik merupakan perkembangan gagal ginjal yang progresif dan lambat (biasanya berlangsung beberapa tahun).<sup>49</sup> Gagal ginjal kronik terjadi jika *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) turun hingga 10% dari fungsi normal (20

ml/menit).<sup>50</sup> Gagal ginjal kronik terjadi setelah berbagai macam penyakit yang merusak masa nefron ginjal.<sup>49</sup>

#### 2.3.5.2 Perjalanan Klinis dan Patofisiologi

Perjalanan klinis umum gagal ginjal progresif dapat dibagi menjadi tiga stadium. Stadium pertama disebut penurunan cadangan ginjal. Selama stadium ini, kreatinin serum dan kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) normal dan pasien asimtomatik. Gangguan fungsi ginjal hanya dapat terdeteksi dengan memberi beban kerja yang berat pada ginjal seperti tes pemekatan urin yang lama atau dengan mengadakan tes pemekatan GFR yang teliti.<sup>49</sup>

Stadium kedua disebut sebagai stadium insufisiensi ginjal, yaitu bila lebih dari 75% jaringan yang berfungsi telah rusak (GFR besarnya 25% dari normal). Pada tahap ini, kadar BUN dan kreatinin serum mulai meningkat melebihi kadar normal. Selain azotemia ringan, pada tahap ini juga terjadi nokturia dan poliuria (akibat gangguan pemekatan).<sup>49</sup>

Stadium ketiga dan stadium akhir gagal ginjal progresif disebut penyakit ginjal stadium akhir atau *End Stage Renal Disease* (ESRD). ESRD terjadi jika sekitar 90% dari masa nefron telah hancur dengan kata lain hanya sekitar 200.000 nefron yang masih utuh. Nilai GFR hanya sekitar 10% dari keadaan normal dan bersihan kreatinin mungkin sebesar 5-10 ml per menit atau kurang. Pada keadaan ini, kreatinin serum dan kadar BUN akan meningkat dengan sangat menyolok sebagai respon terhadap penurunan GFR. Karena ginjal tidak sanggup lagi mempertahankan homeostasis cairan, muncullah gejala-gejala yang cukup parah.

Urin menjadi isoosmotik dan pasien menjadi oligurik serta terjadi pula sindrom uremik yang mempengaruhi setiap sistem dalam tubuh.<sup>49</sup>

Urutan peristiwa dalam patofisiologi gagal ginjal progresif dapat diuraikan dari segi hipotesis nefron yang utuh. Dua adaptasi penting dilakukan ginjal sebagai respon terhadap ancaman ketidakseimbangan cairan dan elektrolit. Sisa nefron yang ada mengalami hipertrofi dalam usahanya untuk melaksanakan seluruh beban kerja ginjal. Terjadi peningkatan kecepatan filtrasi, beban zat terlarut, dan reabsorpsi tubulus dalam setiap nefron meskipun GFR untuk seluruh masa nefron yang terdapat dalam ginjal turun di bawah nilai normal. Mekanisme ini mampu mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh hingga tingkat fungsi ginjal yang sangat rendah. Namun, jika sekitar 75% masa nefron telah hancur maka kecepatan filtrasi dan beban zat terlarut bagi setiap nefron demikian tinggi sehingga keseimbangan glomerulus-tubulus tidak dapat lagi dipertahankan.<sup>49</sup>

Semakin rendah GFR semakin besar perubahan kecepatan ekskresi per nefron. Hilangnya kemampuan memekatkan atau mengencerkan urin menyebabkan berat jenis urin tetap pada 1,010 atau 285 mOsm (sama dengan konsentrasi plasma) dan merupakan penyebab gejala nokturia dan poliuria. Bila GFR terus menerus turun sampai mendekati nol maka semakin perlu mengatur semua asupan cairan dan zat terlarut secara tepat untuk mengakomodasikan penurunan fleksibilitas fungsi ginjal.<sup>49</sup>

## 2.4 APACHE II

APACHE II merupakan hasil revisi dari sistem skor APACHE yang diperkenalkan tahun 1981 sebagai skor untuk memprediksi keparahan penyakit. APACHE II merupakan sistem skor prediksi keparahan penyakit yang paling banyak digunakan di dunia. Perbedaan skor APACHE II dengan APACHE sebelumnya terletak pada variabel fisiologis yang digunakan, yaitu 12 variabel sedangkan pada APACHE digunakan 34 variabel. Skor ini memberikan nilai maksimum sebesar 71. Angka yang digunakan untuk masing-masing variabel adalah hasil pengukuran kondisi pasien yang didapatkan 24 jam pertama masuk ICU dan merupakan angka yang terendah dari nilai normal.<sup>51</sup>

Secara lebih rinci, skor APACHE II merupakan gabungan *Acute Physiology Score* (APS), *chronic health score*, dan umur. Dua belas variabel fisiologis yang digunakan adalah (1) suhu, (2) *Mean Arterial Pressure* (MAP), (3) *heart rate*, (4) *respiratory rate*, (5) oksigenasi: A-aDO<sub>2</sub>, atau PaO<sub>2</sub>, (6) PH arteri, (7) kadar sodium serum, (8) kadar potassium serum, (9) kadar kreatinin serum, (10) hematokrit, (11) *white blood count*, (12) *Glasgow Coma Scale* (GCS).

*Chronic health score* dinilai dari riwayat insufisiensi sistem organ atau keadaan *immunocompromized*, yaitu:

- 1) Hepar : Sirosis yang telah terbukti dengan biopsi, hipertensi porta perdarahan traktus gastrointestinal bagian atas karena hipertensi porta, *hepatic failure*, koma hepatikum, atau ensefalopati hepatikum.

- 2) Kardiovaskular : Gagal jantung kelas IV ( berdasarkan kriteria *New York Heart Association*)
- 3) Respiratori : *Chronic restrictive*, penyakit obstruktif atau vaskuler yang berakibat restriksi berat (tidak mampu menaiki tangga atau melakukan pekerjaan rumah), *documented chronic hypoxia*, hiperkapnia, polisitemia sekunder, dan hipertensi pulmoner berat (> 40 mmHg).
- 4) Ginjal : menjalani dialisis kronik
- 5) *Immunocompromized* : pasien yang menjalani terapi radiasi dan kemoterapi, konsumsi steroid jangka lama, pasien AIDS dan keganasan.<sup>52</sup>