

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi

Menurut *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012*, sepsis didefinisikan sebagai munculnya infeksi bersamaan dengan manifestasi infeksi sistemik.²⁰

Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis ditambah dengan disfungsi suatu organ atau hipoperfusi jaringan. Sepsis dengan hipotensi adalah keadaan ketika tekanan darah sistole <90 mm Hg atau *Mean Arterial Pressure (MAP)* < 70 mm Hg atau tekanan darah sistole berkurang >40 mm Hg dari nilai standar berdasarkan usia.²⁰

Syok Septik didefinisikan sebagai terjadinya sepsis dengan hipotensi walaupun kebutuhan cairan adekuat sudah terpenuhi.²⁰

Pada penderita sepsis akan didapatkan perubahan sirkulasi dan urutan koagulasi. Ini dikarenakan adanya mediasi terhadap respon inflamasi dengan cara meningkatkan produksi sitokin, termasuk didalamnya faktor nekrosis tumor α (TNF α), interleukin (IL)-6, dan IL-1.¹

Tabel 2. Diagnosis Kriteria Sepsis, 2012

Variabel umumDemam ($>38,3^{\circ}\text{C}$)Hipotermia (Suhu $<36^{\circ}\text{C}$)Nadi >90 kali / menit atau lebih dari dua kali lipat nilai normal
(berdasarkan usia)

Takipnea

Perubahan status mental

Edema yang signifikan

Hiperglikemi (Glukosa dalam plasma >140 mg/dl atau $7,7$ mmol/L)**Variabel inflamasi**

Leukositosis

Leukopeni

Perhitungan sel darah putih dengan ditemukan sel immatur $>10\%$ Nilai *Plasma C-reactive protein* 2 kali atau lebih di atas nilai normal

Plasma procalcitonin 2 kali atau lebih di atas nilai normal

Variabel HemodinamikHipotensi (Sistole < 90 mmHg, *Mean Arterial Pressure* < 70 mmHg,
atau Sistole menurun >40 mmHg pada orang dewasa)**Variabel Disfungsi Organ**Hipoksemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)Oliguria Akut (Pengeluaran Urin $<0,5\text{mL/kg/jam}$ selama paling tidak 2
jam)Peningkatan kadar kreatinin $>0,5$ mg/dlKoagulasi yang abnormal (Normal $>1,5$)

Ileus

Trombositopenia

Hiperbilirubinemia

Variabel Perfusi JaringanHiperlaktatemia (>1 mmol/L)Penurunan *capillary refill*

2.1.2 Epidemiologi

Studi epidemiologi yang dilakukan pada periode 1990-2001 menunjukkan di Amerika Serikat terdapat 751.000 kasus sepsis setiap tahunnya, dengan angka kejadian sekitar 3 kasus sepsis per 1000 populasi. Angka kematiannya pun cukup tinggi, yaitu sebesar 26,6 % atau lebih dari 200.000 penderita sepsis. Dalam studi lainnya juga dilakukan pengamatan untuk melihat hubungan antara usia dan angka kejadian sepsis. Hasilnya didapatkan bahwa orang dengan usia lebih dari 65 tahun mempunyai kemungkinan lebih besar untuk terkena sepsis dibandingkan dengan orang berusia dibawah 65 tahun.¹³

Dalam 30 tahun terakhir di Amerika Serikat terjadi peningkatan angka kejadian sepsis berat dan syok septik yang sangat signifikan, tetapi untuk angka mortalitasnya sendiri semakin menurun dari tahun ke tahun. Data ini menjadi menarik untuk dibandingkan di negara lain termasuk Indonesia, karena data di Indonesia sendiri angkanya terus meningkat namun ternyata angka mortalitasnya sendiri tidak menurun dari tahun ke tahun bahkan cenderung mengalami peningkatan.

2.1.3 Etiologi

Sepsis disebabkan antara lain oleh organisme gram negatif, gram positif, jamur, virus, dan parasit. Penyebab tersering untuk sepsis adalah bakteri gram negatif dengan persentase 60-80%. Tetapi perlu diketahui bahwa terjadi peningkatan angka kejadian sepsis yang disebabkan oleh bakteri gram positif dan jamur sejak pertengahan tahun 1990.⁴

Pada bakteri gram negatif terdapat suatu lapisan yang berperan penting dalam proses terjadinya sepsis yaitu lapisan lipopolisakarida (LPS) atau yang diketahui juga sebagai endotoksin. LPS mengikat protein yang spesifik dalam plasma yaitu *lipopolysaccharide binding protein* (LPB). Selanjutnya LPS dan LPB akan berikatan dengan reseptor pada membran makrofag dan setelah dibantu oleh *Toll-like receptor 4* (TLR 4) makrofag akan teraktivasi.⁵

Bakteri gram positif tidak mempunyai endotoksin, tetapi dapat menimbulkan sepsis melalui dua mekanisme, yaitu dengan menghasilkan eksotoksin yang berperan sebagai superantigen dan dengan melepaskan fragmen dinding sel yang merangsang sel imun.¹

2.1.4 Patogenesis

Saat jaringan tubuh terinfeksi, maka akan terjadi pelepasan faktor-faktor proinflamasi dan anti inflamasi secara bersamaan. Ketika keseimbangan ini hilang akan terjadi kerusakan jaringan yang jauh, dan mediator ini akan menyebabkan efek yang merugikan tubuh bahkan dapat menimbulkan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).¹¹

Dalam sepsis, sitokin yang berperan sebagai mediator inflamasi bukanlah satu satunya yang berperan dalam proses perjalanan penyakit, tetapi banyak faktor lain (non sitokin). Perubahan fisiologi akan sangat terasa pada penderita sepsis. Penderita dapat terkena demam, takipneu, takikardi, dan gangguan mikrosirkulas yang berakibat rusaknya jaringan.⁴

Protein C juga mempunyai peran ketika terjadinya infeksi. Protein C akan mengurangi produksi dari trombin dengan cara mengaktivasi faktor Va dan VII. Berkurangnya produksi protein C pada pasien dengan sepsis saat ini dihubungkan dengan meningkatnya resiko kematian.¹⁵

2.1.5 Komplikasi

Beberapa komplikasi akibat sepsis antara lain:

2.1.5.1 *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

ARDS tampak pada 60-70% pasien dengan sepsis berat. Hal ini ditandai dengan adanya infiltrat paru pada rontgen tanpa adanya gagal jantung kiri dan adanya kegagalan dalam pertukaran gas paru yang ditandai dengan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dibawah 200 mmHg.⁹

2.1.5.2 *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*

DIC merupakan suatu sindroma yang ditandai dengan memuncaknya aktivasi koagulasi dalam pembentukan fibrin intravaskular dan endapan di mikrovaskular. Endapan tersebut akan mempengaruhi suplai darah ke organ dan dapat berkontribusi dalam proses terjadinya kegagalan multi organ.⁶

2.1.5.3 *Gagal Hepar*

Disfungsi hepar terjadi pada jam pertama sepsis. Gangguan ditandai dengan adanya hepatomegali dan total bilirubin $> 2\text{mg/dl}$. Dengan penanganan yang tepat diharapkan proses disfungsi ini tidak berlanjut, karena disfungsi hati lanjut lebih berbahaya dan lebih tidak menyenangkan bagi penderita. Ditandai dengan perlukaan yang lebih mendalam yang dapat memicu kegagalan multi organ.¹¹

2.1.5.4 *Gangguan Neuromuskular*

Otot skeletal juga dipengaruhi oleh mediator inflamasi dan oksigen reaktif yang secara simultan menurunkan sintesa protein

dan proteolisis. Faktor faktor ini dapat menurunkan kekuatan otot termasuk didalamnya otot pernapasan yang dapat menyebabkan gagal napas akut.¹¹

2.2 Gagal Ginjal Akut

2.2.1 Definisi

Gagal Ginjal Akut (GGA) didefinisikan sebagai hilangnya atau tidak optimalnya fungsi ginjal yang beberapa penyebabnya ditandai oleh adanya penurunan drastis pada *Glomerular Filtration Rate* (GFR), kegagalan ginjal dalam mengekskresi sisa metabolisme nitrogen, serta gangguan volume ekstrasvaskuler dan homeostasis asam basa.¹²

GGA merupakan suatu hal yang sangat kompleks yang untuk beberapa waktu sempat memicu perdebatan dikarenakan banyak tafsir yang berbeda mengenai definisi GGA itu sendiri. Lebih dari 30 definisi dari GGA digunakan oleh pihak pihak yang membuat penelitian. Akhirnya ditemukan dua macam klasifikasi untuk memudahkan kita mengetahui kriteria diagnosis GGA yaitu kriteria RIFLE dan AKIN.⁷

2.2.2 Klasifikasi

Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) membuat suatu klasifikasi yang bertujuan memudahkan orang untuk mengetahui kriteria diagnosis pada GGA. Sistem klasifikasi ini dikenal dengan nama RIFLE yang merupakan singkatan dari *Risk for renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, End-stage renal disease*. Pasien diklasifikasikan berdasarkan kepada seberapa banyak pasien mengalami penurunan GFR dan *Urinary Flow* (UF). Klasifikasi RIFLE telah banyak digunakan dalam studi yang dilakukan, dan hasilnya klasifikasi RIFLE mempunyai relevansi dalam membantu diagnosis GGA, tingkat keparahan GGA, serta bisa digunakan secara independen untuk memprediksi mortalitas pada pasien.⁷

Tabel 3. Klasifikasi dengan Kriteria RIFLE, 2007

Kategori	Peningkatan kadar kreatinin	Penurunan GFR	Kriteria UF
<i>Risk</i>	≥ 1.5 kali nilai normal	$>25\%$	<0.5 mL/kg/jam, ≥ 6 jam
<i>Injury</i>	≥ 2.0 kali nilai normal	$>50\%$	<0.5 mL/kg/jam, ≥ 12 jam

	≥ 3.0 kali nilai normal atau ≥ 4 mg/dL dengan kenaikan akut ≥ 0.5 mg/dL	$>75\%$	<0.3 mL/kg/jam, ≥ 24 jam atau anuria ≥ 12 jam
<i>Loss</i>	Hilangnya fungsi ginjal lebih dari 4 minggu		
<i>End stage</i>			
<i>Kidney disease</i>	Hilangnya fungsi ginjal lebih dari 3 bulan		

Dengan tujuan untuk meningkatkan sensitivitas, kriteria RIFLE kemudian dimodifikasi oleh *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), dimana kriteria yang baru ini mengacu pada 2 nilai, yaitu nilai kreatinin dan UF, tidak mengikutsertakan penurunan GFR serta kategori L dan E.¹⁸

Tabel 4. Klasifikasi dengan kriteria AKIN, 2005

Kategori	Kriteria Serum Kreatinin	Kriteria UF
1	Peningkatan serum kreatinin ≥ 0.3 mg/dL atau kenaikan 1.5 sampai 2 kali kadar sebelumnya	UF < 0.5 cc/kg/BB selama lebih dari 6 jam
2	Peningkatan serum kreatinin 2 sampai 3 kali kadar sebelumnya	UF < 0.5 cc/kg/BB selama lebih dari 12 jam
3	Peningkatan serum kreatinin 3 kali kadar sebelumnya, atau serum kreatinin ≥ 4 mg/dL dengan peningkatan akut paling sedikit sebesar 0.5 mg/dL	UF < 0.3 cc/kg/BB selama lebih dari 24 jam atau anuria selama 12 jam

2.2.3 Etiologi

GGA dapat dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu :

1. Gagal Ginjal Akut pra renal

Gagal Ginjal Akut pra renal adalah bentuk paling sering dari GGA dan memberikan respon fisiologik berupa hipoperfusi renal ringan sampai sedang. GGA

pra renal bersifat *reversible*, mampu dengan cepat kembali melalui aliran darah ginjal dan tekanan ultrafiltrasi glomerulus. Parenkim ginjal tidak rusak sehingga tidak terlalu berbahaya.³

Penyebab GGA pra renal antara lain adalah hipovolemia, perubahan rasio resistensi vaskular ginjal sistemik. Terjadinya penurunan curah jantung, hipoperfusi ginjal, dan sindroma hiperviskositas.²

2. Gagal Ginjal Akut renal / intrinsik

GGA renal adalah gangguan pada parenkim ginjal yang disebabkan oleh suatu penyakit yang langsung menyerang ginjal.³

Penyebab GGA renal antara lain adalah nekrosis tubular akut, penyakit mikrovaskular pada ginjal, obstruksi renovaskular, obstruksi intratubular, dan nefritis interstisial.²

3. Gagal Ginjal Akut post renal

GGA post renal selama ini dikaitkan dengan penyakit yang ada hubungannya dengan saluran kemih. Penyebab GGA post renal antara lain karena obstruksi ureter, obstruksi leher kandung kemih, dan obstruksi uretra.³

Proses sepsis hingga menjadi Gagal Ginjal Akut sendiri berbeda dengan proses terjadinya GGA yang diakibatkan oleh hal lain. Komponen pada proses sepsis menjadi GGA bisa berupa iskemia, reaksi inflamasi langsung, disfungsi koagulasi dan endotel, serta terjadinya apoptosis.

Seperti yang sudah dijelaskan tentang ikatan endotoksin & LBP , ternyata selain berikatan dengan *Toll-like receptor 4* (TLR 4), ikatan endotoksin dan LBP juga berinteraksi dan berikatan dengan sel sel epitel tubulus ginjal. Sel ini kemudian menstimulasi untuk produksi sitokin. Kemudian terjadi reaksi didalam ginjal yang menyebabkan meningkatnya produksi *Nitrit Oxide* (NO).

Produksi NO dalam jumlah yang tidak biasa menyebabkan terjadinya vasodilatasi sistemik yang merupakan salah satu penyebab syok septik. Pada akhirnya terjadi vasokonstriksi intrarenal disertai retensi terhadap sodium dan air lalu terjadilah penurunan GFR yang merupakan salah satu tanda Gagal Ginjal Akut.¹⁹

2.2.4 Aliran darah ginjal pada keadaan sepsis

GGA dapat mempersulit penyakit apapun yang berhubungan dengan *cardiac output* yang rendah, vasodilatasi sistemik, atau vasokonstriksi intrarenal.

Hipovolemia akan menyebabkan penurunan tekanan arteri secara sistemik yang akan dideteksi sebagai berkurangnya regangan arterial dan baroreseptor di jantung. Baroreseptor yang aktif akan memicu suatu respon neurohormonal yang dirancang untuk mengembalikan volume darah dan tekanan arteri. Hal ini meliputi pengaktifan dari sistem simpatik renin, angiotensin, aldosteron dan pelepasan *arginine vasopressin* (AVP).⁹

2.2.5 Histologi ginjal pada keadaan sepsis

Dari hasil studi didapatkan bahwa tidak terlalu banyak perubahan histologi yang terjadi pada pasien sepsis, dan perubahan bersifat tidak spesifik. Hanya ditemukan 22% dari 184 pasien yang menunjukkan adanya Nekrosis Tubuler Akut (NTA), dan para ahli menyimpulkan bahwa bukti klinis ini tidak mendukung NTA sebagai manifestasi atau karakteristik utama dari sepsis dengan GGA.⁸

2.2.6 *Glomerular Filtration Rate* pada keadaan sepsis

GFR pada keadaan sepsis sebagian besar normal. Peningkatan GFR terjadi pada keadaan dimana terjadi hiperdinamik CO, yang menyebabkan *Renal Vascular Resistance* (RVR) menurun dan disertai meningkatnya konsentrasi kreatinin pada plasma. Penurunan RVR dapat dijelaskan sebagai akibat meningkatnya pengeluaran *nitrit oxide* (NO).¹²

2.4 Mortalitas

Mortalitas pasien sepsis yang sering terjadi dikarenakan tingkat keparahan kekurangan oksigen yang diderita. Tetapi pada umumnya dikarenakan adanya kegagalan multi organ atau dikarenakan penyakit yang sudah ada sebelumnya. Seperti pada pasien sepsis yang berkomplikasi GGA, pada beberapa penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa angka kematian sepsis yang berkomplikasi GGA sebesar 20% hingga 75%, angka ini termasuk yang tertinggi dibandingkan dengan angka kematian akibat komplikasi lain.¹²

Menarik untuk menelusuri bagaimana angka mortalitas pada pasien sepsis yang berkomplikasi menjadi GGA dibandingkan dengan angka mortalitas pada pasien sepsis tanpa komplikasi .