

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh kelainan regulasi respon host terhadap infeksi. Disfungsi organ dinyatakan sebagai perubahan akut pada total skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 poin sebagai konsekuensi dari infeksi. Nilai SOFA dapat dianggap nol pada pasien yang tidak diketahui memiliki disfungsi organ. Sementara skor SOFA ≥ 2 dihubungkan dengan risiko kematian kurang lebih 10% pada populasi di rumah sakit umum dengan kecurigaan adanya infeksi.³

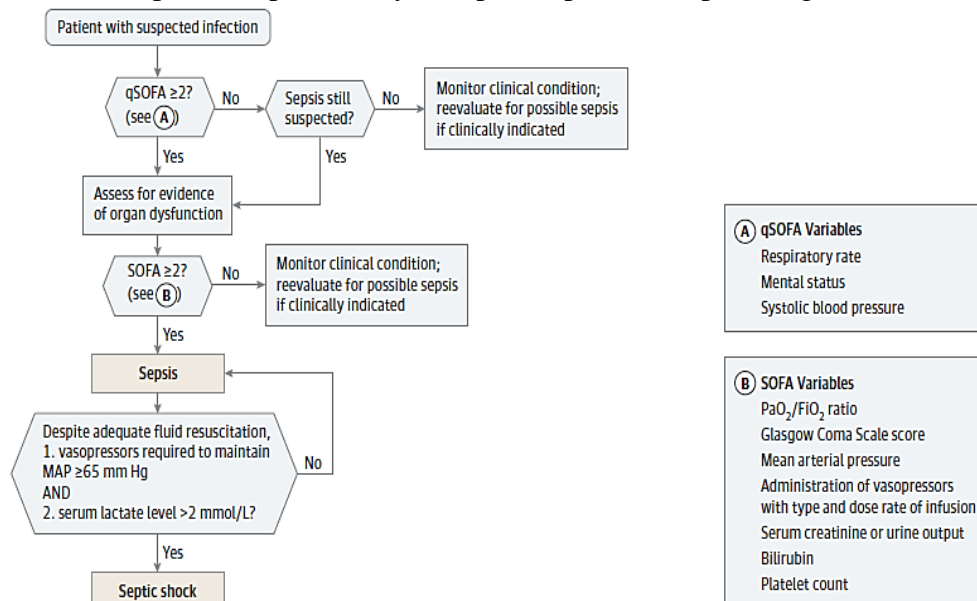
SIRS yang terdapat dalam definisi sepsis terdahulu dianggap tidak bisa dijadikan dasar diagnosis karena respon inflamasi tersebut bisa hanya menggambarkan respon host yang normal dan adaptif. Bahkan pasien dengan disfungsi organ ringan kondisinya dapat memburuk lebih jauh, menandakan bahwa sepsis merupakan suatu kondisi yang serius dan membutuhkan intervensi yang cepat dan tepat. Dalam definisi terbaru ini, istilah “sepsis berat” telah dihilangkan, hal ini bertujuan agar sepsis tidak dianggap ringan dan bisa diberi penanganan yang tepat sesegera mungkin.³

Selain dengan menggunakan skor SOFA, pasien dengan curiga adanya infeksi yang diprediksi menjalani perawatan di ICU dalam jangka waktu lama

atau diprediksi meninggal di rumah sakit dapat secara cepat diidentifikasi dengan *quick SOFA* (qSOFA), yang terdiri dari :³

- Terganggunya status kesadaran
- Tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg
- Laju pernafasan ≥ 22 x/menit

Syok sepsis didefinisikan sebagai kondisi lanjut dari sepsis dimana abnormalitas metabolisme seluler dan sirkulasi yang menyertai pasien cukup berat sehingga dapat meningkatkan mortalitas. Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi berdasarkan adanya sepsis yang disertai hipotensi persisten yang membutuhkan vasopresor untuk menjaga agar MAP ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum >2 mmol/L (18 mg/dL) walaupun telah diberi resusitasi yang adekuat. Dengan kriteria ini, angka kematian di rumah sakit dapat melebihi 40%.³ Alur identifikasi pasien sepsis dan syok sepsis dapat dilihat pada bagan berikut :



Gambar 1. Alur identifikasi pasien dengan sepsis dan syok sepsis.³

2.2 Epidemiologi

Tiga belas juta orang menderita sepsis tiap tahunnya di dunia, dan sebanyak 4 juta orang diantaranya meninggal.⁶ Sepsis merupakan penyebab utama kematian di ICU dan saat ini insidensinya terus meningkat di negara maju.⁵ Sepsis berat merupakan penyebab kematian utama di Amerika Serikat dan merupakan penyebab kematian tersering pada pasien kritis di *non-coronary Intensive Care Unit (ICU)*. Di Amerika Serikat, insidensi sepsis berat diestimasi mencapai 300 kasus per 100.000 populasi. Kira – kira setengah dari kasus tersebut terjadi di luar ICU. Seperempat dari total pasien yang mengalami sepsis berat akan meninggal selama perawatan. Sedangkan syok septik dihubungkan dengan angka kematian yang tinggi, mencapai 50%.⁴

Insidensi sepsis, sepsis berat, dan syok septik kurang terdeskripsikan di negara- negara berkembang, data yang lebih banyak tersedia umumnya adalah data mengenai insidensi penyakit infeksius. Sepsis lebih sering menyerang orang – orang usia muda di negara berkembang dan organisme penyebabnya yang paling sering adalah bakteri gram negatif enterik dan patogen – patogen atipikal seperti malaria.¹²

Di Indonesia pada 1996, sejumlah 4.774 pasien dibawa ke rumah sakit pendidikan di Surabaya dan 504 pasien terdiagnosa mengalami sepsis, dengan rasio kematian 70.2%. Pada sebuah studi di salah satu rumah sakit pendidikan di

Yogyakarta, ada 631 kasus sepsis pada 2007, dengan rasio kematian sebesar 48.96%.⁶

Perkembangan dalam farmakoterapi dan perawatan suportif telah meningkatkan angka ketahanan hidup (*survival rate*); namun, angka kematian masih berada diantara 25% sampai 30% untuk sepsis berat dan 40% sampai 70% untuk syok septik. Sepsis bertanggung jawab untuk 20% kematian intra rumah sakit tiap tahunnya (210.000), angka ini sama banyaknya dengan jumlah kematian akibat infark miokardial akut dalam setahun.¹³

2.3 Etiologi

Organisme penyebab sepsis telah berkembang selama beberapa tahun ini. Awalnya sepsis dipahami sebagai penyakit yang secara spesifik berhubungan dengan bakteri gram negatif karena sepsis dianggap sebagai suatu respon terhadap endotoksin – suatu molekul yang diperkirakan spesifik terhadap bakteri gram negatif. Pada kenyataannya, beberapa studi original tentang sepsis mengungkapkan bahwa bakteri gram negatif hanya merupakan salah satu penyebab tersering dari sepsis.¹²

Saat ini telah diakui bahwa sepsis dapat diakibatkan oleh semua bakteri, begitu juga dengan fungi dan virus.¹² Organisme gram positif sebagai salah satu penyebab sepsis frekuensinya meningkat dengan menyumbang 30% - 50% dari total kasus. Kondisi ini kemungkinan besar diakibatkan oleh peningkatan

penggunaan prosedur invasif dan peningkatan proporsi infeksi yang didapat dari rumah sakit.^{4,13}

Berdasarkan perkiraan sepsis terkini, terdapat kurang lebih 200.000 kasus sepsis gram positif per tahun, dibandingkan dengan kira – kira 150.000 kasus sepsis gram negatif di Amerika. Hal ini menunjukkan bahwa angka kejadian sepsis oleh gram positif telah melampaui gram negatif.¹²

Tipe organisme yang menyebabkan sepsis berat merupakan salah satu faktor penting penentu keluaran. Walaupun beberapa studi telah mengungkapkan adanya peningkatan insidensi organisme gram positif, studi terbaru dari *European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)* melaporkan bahwa organisme gram negatif masih mendominasi (62.2% vs. 46.8%). Pola organisme penginfeksi masih menyerupai studi – studi terdahulu, dengan organisme yang mendominasi adalah *Staphylococcus aureus* (20.5%), *Pseudomonas species* (19.9%), *Enterobacteriaceae* (terutama *E. coli*, 16.0%), fungi (19%), dan ada pula *Acinetobacter* yang menyumbang 9% dari total infeksi. Organisme yang dihubungkan dengan kematian di rumah sakit dalam analisis regresi logistik multivariat adalah *Enterococcus*, *Pseudomonas*, dan *Acinetobacter species*.

Suatu metaanalisis besar dari 510 studi melaporkan bahwa bakteremia gram negatif dihubungkan dengan angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan gram positif. Infeksi yang menyebar melalui aliran darah paling umum disebabkan oleh bakteri koagulase negatif *Staphylococcus* dan *E. coli*, namun hubungannya dengan kematian relatif rendah (berturut – turut 20% and 19%)

dibandingkan dengan *Candida* (43%) dan *Acinetobacter* (40%). Pneumonia gram positif oleh karena *Staphylococcus aureus* menyumbang angka kematian yang lebih tinggi (41%) dibandingkan dengan yang disebabkan oleh karena bakteri gram positif yang paling umum menyebabkan pneumonia yaitu *Streptococcus pneumoniae* (13%), namun basil gram negatif *Pseudomonas aeruginosa*, memiliki angka kematian tertinggi dari semua etiologi pneumonia (77%). Namun, kurang lebih sepertiga pasien dengan sepsis berat tidak pernah memiliki kultur darah positif.⁴

Insiden sepsis yang disebabkan bakteri saat ini meningkat, diikuti kasus sepsis yang disebabkan oleh fungi. Keadaan ini menggambarkan peningkatan kasus sepsis nosokomial. Penelitian tentang infeksi nosokomial karena fungi menemukan bahwa terjadi pergeseran patogen penyebab dari yang utamanya *Candida albicans* menjadi *Recalcitrant torulopsis*, *glabrata*, dan subspecies *Krusei*.¹²

Tabel 2. Tipe organisme pada pasien infeksi dengan kultur positif dan risiko yang berhubungan dengan kematian di rumah sakit.⁴

	Frekuensi (%)	OR (95% CI)
Gram positif	46.8	
<i>Staphylococcus aureus</i>	20.5	0.8 (0.6-1.1)
MRSA	10.2	1.3 (0.9-1.8)
<i>Enterococcus</i>	10.9	1.6 (1.1-2.3)
<i>S. epidermidis</i>	10.8	0.9 (0.7-1.2)
<i>S. pneumoniae</i>	4.1	0.8 (0.5-1.4)
Lain – lain	6.4	0.9 (0.7-1.2)

Gram negative	62.2	
<i>Pseudomonas</i> species	19.9	1.4 (1.2-1.6)
<i>Escherichia coli</i>	16.0	0.9 (0.7-1.1)
<i>Klebsiella</i> species	12.7	1.0 (0.8-1.2)
<i>Acinetobacter</i> species	8.8	1.5 (1.2-2.0)

Tabel 2. Tipe organisme pada pasien infeksi dengan kultur positif dan risiko yang berhubungan dengan kematian di rumah sakit.⁴ (lanjutan)

	Frekuensi (%)	OR (95% CI)
<i>Enterobacter</i>	7.0	1.2 (0.9-1.6)
Lain – lain	17.0	0.9 (0.7-1.3)
Anaerob	4.5	0.9 (0.7-1.3)
Bakteri yang lain	1.5	1.1 (0.6-2.0)
Fungi		
<i>Candida</i>	17.0	1.1 (0.9-1.3)
<i>Aspergillus</i>	1.4	1.7 (1.0-3.1)
Lain – lain	1.0	1.9 (1.0-3.8)
Parasit	0.7	1.3 (0.5-3.3)
Organisme lain	3.9	0.9 (0.6-1.3)

OR, odds ratio; CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*

2.4 Patofisiologi

Kaskade inflamasi diawali dengan adanya gangguan pada host, misalnya oleh karena luka bakar dan infeksi. Respon inflamasi dimaksudkan untuk melindungi host dari kerusakan jaringan, namun beberapa mediator inflamasi juga berpotensi membahayakan host. Teori yang umum dijabarkan adalah bahwa sepsis terjadi ketika respon dari host berlebihan sehingga menimbulkan permasalahan baru pada pasien selain infeksi yang menyerangnya.¹⁴

Pada sebuah ulasan oleh Rivers dkk, respon host dideskripsikan terdiri dari tiga faktor yaitu reaksi humoral, selular, dan neuroendokrin. Sel – sel inflamatorik seperti neutrofil, monosit, makrofag, basofil, dan trombosit berinteraksi dengan sel endotel via mediator sel yang kemudian akan memperkuat respon inflamasi.¹⁴

Aliran darah mikrovaskuler dapat juga dipengaruhi oleh aktivasi dari sistem koagulasi dan komplemen, sehingga menimbulkan iskemia lokal, yang dapat mengganggu respirasi selular. Hasil akhirnya adalah berupa hipoksia jaringan global dimana terjadi insufisiensi transpor oksigen sistemik sehingga tidak mampu memenuhi kebutuhan oksigen tubuh. Hal ini memicu terjadinya penurunan kontraktilitas miokardium, penurunan resistensi vaskuler sistemik, hipotensi, asidosis metabolik, hiperglikemia, dan akhirnya sindroma disfungsi multi organ serta kematian.¹⁴

2.5 Faktor risiko kematian pada sepsis dan syok sepsis

2.5.1 Usia

Orang yang lebih tua lebih mudah mengalami infeksi sebagai akibat proses penuaan, komorbiditas, serta penggunaan alat – alat invasif. Diagnosis sepsis pada populasi usia lanjut lebih sulit, karena pada umumnya mereka memiliki respon atipikal terhadap sepsis dan dapat pula

disertai delirium atau jatuh, sehingga menghambat intervensi terapeutik yang dapat mempengaruhi keluaran.¹⁵

Sepsis berat adalah penyebab morbiditas dan mortalitas tersering pada populasi lansia, dan insidensinya meningkat dalam 10 tahun terakhir. Diperkirakan sekitar 750,000 pasien per tahun mengalami sepsis berat di Amerika, dengan 60% diantaranya berusia > 65 tahun. Hal ini juga terefleksikan dengan perubahan demografik di ICU, dimana dua pertiga dari total tempat tidur ditempati oleh pasien berusia > 65 tahun.¹⁵

Martin dkk dalam sebuah analisis terhadap 10,422,301 kasus sepsis dari tahun 1997-2002 melaporkan tingkat kematian sebesar 24.4%, dengan rata – rata 27.7% pada kelompok usia \geq 65 tahun dan 17.7% pada kelompok usia < 65 tahun.¹⁶

Penelitian ini membagi variabel usia dalam 2 kelompok yaitu kelompok usia tua (\geq 65 tahun) dan kelompok usia muda (18-64 tahun). Pembagian ini didasarkan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Martin dkk¹⁶ yang juga membagi kelompok usia menjadi 2 yaitu \geq 65 tahun dan < 65 tahun.

2.5.2 Jenis kelamin

Perempuan memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami sepsis dibandingkan dengan laki – laki. Mekanisme yang membedakan antara keduanya masih belum jelas, bisa karena peningkatan risiko untuk

mengalami infeksi ataupun peningkatan progresifitas dari sepsis ke sepsis berat pada laki – laki. Adanya perbedaan pada respon imun host terhadap infeksi turut berkontribusi, sebagai contoh, sukarelawan perempuan sehat menunjukkan respon proinflamasi yang lebih jelas setelah diberi endotoksin dibandingkan dengan laki – laki sehat. Laki – laki lebih cenderung diterapi dengan lebih agresif dan lebih sering mengalami prosedur invasif, sementara perempuan seringkali menolak untuk dilakukan prosedur invasif dan resusitasi.⁴

Angele et al. menyatakan peran estrogen dan androgen yang kemungkinan menyebabkan perbedaan hasil akhir sepsis pada laki – laki dan perempuan.¹⁷ Estradiol kemungkinan memiliki kerja sebagai agen proinflamasi ataupun antiinflamasi tergantung jenis kelamin, tetapi estradiol ditemukan bersifat protektif pada perempuan karena dapat menurunkan konsentrasi Nitrit Oksida (NO) dalam plasma. Hal ini dapat menjelaskan prognosis sepsis yang lebih baik pada perempuan.¹⁸

Penelitian ini membagi variabel jenis kelamin menjadi 2 kelompok yaitu laki – laki dan perempuan, dengan jenis kelamin laki – laki diperkirakan dapat menjadi prediktor mortalitas pada sepsis dan syok sepsis berdasarkan pustaka yang ada.

2.5.3 Fokus infeksi

Sepsis cenderung terjadi dari sumber yang konsisten dan spesifik.¹² Sistem organ yang menyumbang kira – kira setengah dari total kasus sepsis adalah sistem respiratorik.^{4,12} Selanjutnya sistem genitourinarius, abdomen, kulit, jaringan lunak, dan sistem saraf pusat, serta infeksi yang berhubungan dengan peralatan yang dipasang di tubuh dan infeksi yang bersumber dari endokarditis.^{4,12} Bakteremia primer dan sumber yang tidak diketahui juga merupakan salah satu penyebab sepsis. Disfungsi organ akut (pada sepsis berat) erat kaitannya dengan sumber infeksi, misalnya pada pasien dengan infeksi sistem respirasi akan berisiko tinggi mengalami disfungsi organ – organ yang terdapat dalam sistem tersebut.¹² Laki – laki dan orang – orang alkoholik cenderung mengalami pneumonia, sementara perempuan lebih sering terkena infeksi traktus genitourinarius.⁴

Tabel 3. Lokasi umum infeksi pada pasien dengan sepsis berat berdasarkan jenis kelamin dan hubungannya dengan tingkat kematian kasar.⁴

Lokasi infeksi	Frekuensi (%)		Mortalitas (%)	
	Laki – laki	Perempuan	Laki – laki	Perempuan
Respiratorius	41.8	35.8	22.0	22.0
Bakteremia, lokasi tidak spesifik	21.0	20.0	33.5	34.9
Genitourinarius	10.3	18.0	8.6	7.8
Abdominal	8.6	8.1	9.8	10.6
Terkait	1.2	1.0	9.5	9.5

peralatan				
Luka/ jaringan lunak	9.0	7.5	9.4	11.7
Sistem saraf pusat	0.7	0.5	23.8	28.1
Endokarditis	0.9	0.5	23.8	28.1
Lain – lain/ tidak spesifik	6.7	8.6	7.6	6.5

Penelitian ini membagi variabel fokus infeksi menjadi beberapa kelompok sesuai lokasi infeksi yang ditemukan pada pasien yang menjadi sampel penelitian yaitu sistem respirasi, sistem genitourinarius, kulit dan jaringan lunak, sistem digestivus, sistem saraf, dan lain – lain (lokasi tidak spesifik). Sementara untuk analisis statistik dilakukan penggabungan sehingga menyisakan 2 kelompok fokus infeksi yaitu sistem respirasi dan kelompok fokus infeksi selain sistem respirasi. Pengelompokan ini dilakukan karena sistem respirasi merupakan lokasi infeksi yang paling banyak menyumbang angka kejadian sepsis sehingga diperkirakan dapat menjadi prediktor mortalitas pada sepsis dan syok sepsis.

2.5.4 Skor APACHE II

Skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) digunakan secara luas untuk memprediksi probabilitas kematian di

rumah sakit dan lama rawat (*length of stay*) di ICU. Umumnya pengukuran skor APACHE II dilakukan dalam 24 jam pertama setelah masuk ke ICU. Penelitian oleh Shahla Siddiqui dkk menungkapkan bahwa skor APACHE II dapat dipercaya untuk memprediksi keluaran dari pasien yaitu berupa lama rawat di ICU yang lebih sedikit dan juga 100% kemungkinan untuk dipindahkan keluar dari ICU bila skor < 10 .¹⁹

Sistem penilaian terpercaya ini dapat digunakan untuk memprediksi kematian serta lama rawat dan oleh karena itu, alokasi sumber daya, penggunaan antibiotik dan keputusan etikal berkaitan dengan konseling keluarga tentang keputusan mengakhiri kehidupan pasien – semuanya dalam jangka waktu 24 jam setelah masuk ke rumah sakit.¹⁹

Penelitian ini membagi variabel skor APACHE II menjadi 2 kelompok yaitu kelompok dengan skor APACHE II ≥ 10 dan < 10 . Pengelompokan ini didasarkan pada pustaka yang menyatakan bahwa pasien dengan skor APACHE II < 10 memiliki lama rawat di ICU yang lebih singkat dan prognosis yang lebih baik karena lebih tinggi kemungkinannya untuk keluar dari ICU.

2.5.5 Skor qSOFA

Skor qSOFA ditujukan untuk mengidentifikasi pasien dewasa dengan curiga infeksi yang memiliki kecenderungan memperoleh *outcome* yang buruk. Parameter ini berguna bagi klinisi untuk secara cepat

mengidentifikasi disfungsi organ serta memberikan terapi yang tepat dan sesegera mungkin.³ Penelitian Seymour dkk, pada pasien yang dicurigai mengalami infeksi dan dirawat di ICU skor qSOFA tidak terlalu signifikan dalam memprediksi kematian dalam rumah sakit jika dibandingkan dengan skor SOFA, hal ini mungkin dipengaruhi oleh faktor perancu salah satunya yaitu penggunaan peralatan untuk menyokong organ (misal ventilasi mekanik, vasopresor). Namun, pada pasien dengan curiga infeksi yang dirawat di luar ICU, validitas skor qSOFA untuk memprediksi kematian di rumah sakit lebih tinggi daripada skor SOFA.²⁰

Penelitian ini membagi variabel skor qSOFA menjadi 2 kelompok yaitu kelompok skor qSOFA ≥ 2 dan < 2 . Pembagian ini didasarkan pada pustaka yang menyatakan bahwa skor qSOFA ≥ 2 merupakan salah satu dasar untuk mendiagnosis apakah pasien dengan kecurigaan infeksi mengalami sepsis atau tidak sehingga diperkirakan skor tersebut dapat menjadi prediktor mortalitas pada sepsis dan syok sepsis.

2.5.6 Jumlah leukosit

Perubahan leukosit umum terjadi pada pasien sepsis berat. Faktanya, sel darah putih $\geq 12.0 \times 10^9/L$, $\leq 4.0 \times 10^9/L$, atau pergeseran ke kiri dengan $> 10\%$ neutrofil imatur (*band*) merupakan salah satu dari empat

kriteria SIRS yang digunakan untuk menetapkan diagnosis sepsis pada pasien dengan infeksi.²¹

Leukositosis neutrofilik adalah suatu manifestasi umum dari sepsis. Hal ini terjadi sebagai akibat dari kombinasi berbagai faktor, termasuk keluarnya neutrofil matur dari *marginating pool* ke *circulating pool*, mobilisasi neutrofil matur dan berkembang dari sumsum tulang, dan peningkatan leukopoiesis. Kebanyakan leukositosis yang terjadi bersifat moderat.²¹

Sementara itu, neutropenia pada pasien sepsis dapat diakibatkan oleh habisnya (depleksi) prekursor granulosit di sumsum tulang, hambatan maturasi granulosit, atau migrasi leukosit ke fokus infeksi yang dengan jumlah yang melebihi kemampuan sumsum tulang untuk memproduksi penggantinya. Walaupun neutropenia dapat terjadi pada pasien dewasa dengan sepsis berat, hal ini lebih umum terjadi pada populasi pediatrik.²¹

2.5.7 Kadar hemoglobin dan hematokrit

Eritron adalah organ yang bertanggung jawab untuk produksi eritrosit. Organ ini tersusun dari progenitor sel darah merah, eritrosit yang sedang berkembang, retikulosit, dan sel darah merah matur. Sel darah merah matur tidak berinti, memiliki pundi – pundi berisi hemoglobin (Hb), dilengkapi dengan sistem enzim yang berguna untuk menjaga

integritas dari kantung (membran sel darah merah) dan mencegah kerusakan oksidatif dari isinya yaitu Hb.²¹

Kebocoran cairan ke ekstravaskuler pada permulaan sepsis berpotensi menimbulkan hemokonsentrasi. Situasi ini dapat menghasilkan eritrositosis relatif selama fase inisial sepsis. Seiring dengan waktu, bagaimanapun, perubahan paling umum pada eritron pasien sepsis adalah anemia. Anemia memicu penurunan kapasitas pengangkutan oksigen oleh darah. Walaupun anemia dapat diidentifikasi dari penurunan jumlah eritrosit atau penurunan HCT, diagnosanya paling baik dengan menggunakan konsentrasi Hb karena lebih dapat merefleksikan kapasitas pengangkutan oksigen oleh darah.²¹

Anemia pada pasien sepsis bisa juga merupakan akibat dari kehilangan darah, penurunan produksi (anemia hipoproliferatif), atau peningkatan destruksi sel darah merah (anemia hemolitik). Sehingga dapat disimpulkan bahwa anemia pada pasien sepsis memiliki penyebab yang multifaktorial.²¹

2.5.8 Jumlah trombosit

Trombositopenia seringkali menyertai penyakit – penyakit kritis dan umum digunakan sebagai penanda disfungsi sistem organ hematologik pada berbagai percobaan klinis pada terapi pasien sepsis berat. Di ICU, jumlah trombosit $< 100,000/\text{mm}^3$ ($< 100 \times 10^9/\text{L}$) teridentifikasi pada 20

% sampai 40 % pasien. Pada sebuah studi di suatu populasi ICU, sepsis diidentifikasi sebagai faktor risiko mayor untuk terjadinya trombositopenia.²¹

Jumlah trombosit pada pasien yang sakit kritis juga berkaitan dengan prognosis independen dari skor keparahan *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) dan *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II). Sebagai tambahan, peningkatan tumpul dari jumlah trombosit yang sebelumnya menurun dihubungkan dengan keluaran yang lebih buruk pada pasien yang sakit akut.²¹

2.5.9 Kadar glukosa dalam darah

Pasien sepsis dapat mengalami hiperglikemia karena kombinasi dari beberapa faktor. Pertama, terjadinya peningkatan klirens insulin menimbulkan reduksi dari *uptake* glukosa yang dimediasi insulin. Stres menginduksi peningkatan level plasma dari hormon anti-regulasi, seperti katekolamin, glukagon, kortisol, dan hormon pertumbuhan. Sebagai konsekuensinya, glikogenolisis hepatic akan ditingkatkan dan glukoneogenesis hepatic juga akan meningkat. Efek merugikan dari beberapa terapi (seperti obat – obatan glukokortikoid dan

simpatomimetik) dapat pula berkontribusi pada timbulnya hiperglikemia pada syok septik.²²

Resistensi insulin, yang proporsional terhadap keparahan dari respon stres, akan memperburuk hiperglikemia. Resistensi insulin ini dapat diakibatkan oleh defek pada transporter GLUT4 dan karena efek mengganggu dari sitokin proinflamasi yaitu interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Sebagai ilustrasi, TNF- α menurunkan ekspresi dan fosforilasi reseptor insulin di permukaan sel, memicu resistensi insulin pada sel adiposit liver dan otot. Secara bersama – sama, beberapa abnormalitas ini dapat menjelaskan terjadinya hiperglikemia dan resistensi insulin yang umum terjadi pada pasien sepsis, bahkan pada mereka yang sebelumnya tidak memiliki riwayat diabetes.²²

Hasil penelitian klinis dan studi eksperimental terkini menggaris bawahi efek penting penanganan hiperglikemia sejak dini. Pada pasien dengan penyakit kritis, hiperglikemia dan resistensi insulin merupakan salah satu perdisposisi dari timbulnya berbagai komplikasi seperti infeksi berat, polineuropati, gagal organ multipel, dan kematian.²²

2.5.10 Kadar albumin

Konsentrasi normal albumin serum pada dewasa sehat kurang lebih sebesar 3.5 – 5.0 g/dL. Hipoalbuminemia umum terjadi pada pasien

dengan penyakit kritis, terutama sepsis berat. Peningkatan mortalitas, morbiditas, dan memanjangnya lama perawatan di ICU pada pasien dengan penyakit akut yang disertai dengan hipoalbuminemia sering ditemukan.²³

Beberapa mekanisme dapat menjelaskan efek protektif dari albumin serum. Albumin serum dapat mempertahankan homeostasis fisiologis. Pada keadaan kadar albumin rendah, fungsi homeostasis dapat terganggu, mengakibatkan perkembangan atau peningkatan progresifitas proses patologik dan prognosis yang buruk. Fungsi biologis dari albumin masih belum sepenuhnya dapat digambarkan. Salah satu fungsinya adalah kemampuan untuk mempertahankan tekanan osmotik koloid normal yang cukup penting karena penurunan tekanan osmotik akan menimbulkan edema.²³

Proses inflamasi selama sakit akut dapat memicu terjadinya hipoalbuminemia, selain itu mediator inflamatorik dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler yang menyebabkan keluarnya albumin dari sirkulasi ke ruang ekstrasvaskuler.²³ Studi terdahulu menemukan bahwa albumin merupakan faktor risiko independen dan merupakan suatu indikator mortalitas pada pasien dengan penyakit kritis.²⁴

Hubungan antara hipoalbuminemia dan prognosis yang buruk telah dikemukakan sebelumnya. Tiap kadar albumin serum turun sebesar 2.5

mg/L, risiko memanjangnya perawatan di rumah sakit meningkat sebesar 16%, dan risiko kematian meningkat sebesar 39%.²⁵

2.5.11 Kadar kreatinin serum

Kejadian gagal ginjal akut dihubungkan dengan kejadian kematian di rumah sakit, melebihi 50% jika gagal ginjal akut merupakan bagian dari sindroma gagal organ multipel. Gagal ginjal akut didefinisikan sebagai penurunan akut pada laju filtrasi glomerulus. Penurunan filtrasi glomerulus dan keluaran urin sebagai respon terhadap menurunnya aliran darah ginjal disebut juga sebagai azotemia prerenal, yang dapat berkembang menjadi kerusakan struktural jika hipoperfusi renal menetap.²⁶ Bila tidak ada penurunan aliran darah ginjal, maka berkurangnya laju filtrasi glomerulus diperkirakan merupakan konsekuensi dari penurunan tekanan filtrasi glomerulus yang disebabkan oleh dilatasi pada arteriol afferen dan efferen glomerulus dengan dilatasi lebih intensif pada arteriol efferen.²⁷

Konsentrasi kreatinin serum atau plasma dan keluaran urin adalah pengganti laju filtrasi glomerulus yang paling sering digunakan untuk mendeteksi dan mendiagnosis gagal ginjal akut pada praktik sehari – hari. Gagal ginjal akut ditandai dengan peningkatan kreatinin serum dari nilai ambang, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan berkurangnya keluaran urin. Namun kreatinin serum merupakan petanda lanjut dari kegagalan

fungsi ginjal, setidaknya 50% fungsi ginjal telah hilang sebelum kreatinin meningkat.²⁷

2.5.12 Tekanan darah sistolik dan denyut jantung

Salah satu ciri penting dari sepsis adalah terjadinya disfungsi miokardium yang dihubungkan dengan rasio kematian yang sangat tinggi yaitu sekitar 70% - 90% dibandingkan dengan pasien sepsis yang tidak mengalami gangguan kardiovaskuler.²⁸ Bossink dkk mengungkapkan bahwa frekuensi denyut jantung dapat menjadi salah satu prediktor kematian.²⁹

Sepsis berat adalah sepsis yang disertai dengan tanda – tanda disfungsi organ terminal karena perfusi yang buruk dan kelainan mikrovaskuler. Perfusi yang buruk pada jantung dapat menimbulkan depresi miokardium, penurunan *cardiac output*, dan hipotensi atau tanda – tanda dari gagal jantung. Sedangkan syok septik adalah sepsis berat yang disertai dengan hipotensi yang tak responsif walau telah diresusitasi. Hipotensi yang diinduksi sepsis ditandai dengan tekanan darah sistolik < 90 mmHg atau reduksi > 40 mmHg dari garis dasar.³⁰

2.5.13 Laju pernafasan dan PaO₂/FiO₂

Kegagalan respirasi merupakan salah satu komplikasi tersering pada sepsis berat, terjadi pada kurang lebih 85% kasus. Mekanisme gagal paru

akut pada sepsis kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Salah satu tanda dari sepsis adalah peningkatan permeabilitas kapiler, yang bermanifestasi pada paru dengan terganggunya fungsi barier kapiler alveolus dan dikarakterisasi oleh adanya akumulasi cairan ekstrasvaskuler di paru.³¹

Bentuk paling parah dari gagal paru adalah *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), yang terjadi pada 40% pasien sepsis. Diagnosis ARDS bergantung pada kriteria klinis, yang telah distandardisasi pada 1994 oleh *American-European Consensus Conference* (AECC), kriteria tersebut adalah : onset akut hipoksemia (rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg) dengan infiltrat bilateral pada radiografi toraks serta tekanan oklusi arteri pulmonal ≤ 18 mmHg atau tidak ada bukti hipertensi atrium kiri.³¹

Laju pernafasan akan bervariasi tergantung dari kebutuhan metabolik dan peningkatan aktifitas fisik atau dalam keadaan sakit misalnya infeksi. Pasien dengan laju pernafasan yang meningkat seringkali memiliki penyakit yang serius. Sistem klasifikasi keparahan penyakit termasuk APACHE, CURB-65, dan Pneumonia Severity Index (PSI) semuanya menyertakan laju pernafasan untuk mengidentifikasi pasien dengan penyakit kritis.³²

Studi observasional prospektif pada 1,025 pasien ruang gawat darurat menemukan bahwa laju pernafasan lebih dari 20x/menit merupakan

prediktor terjadinya *cardiopulmonary arrest* dalam 72 jam dan kematian dalam 30 hari.³²

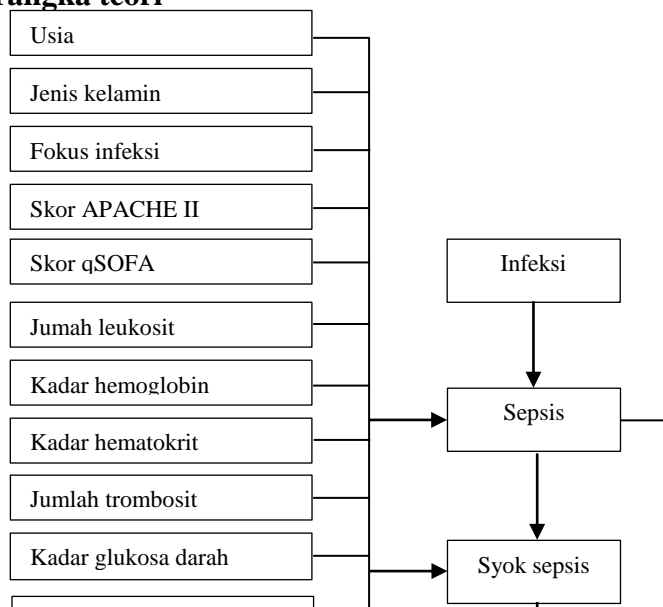
2.5.14 Penyakit komorbid

Adanya komorbiditas dihubungkan dengan peningkatan mortalitas di rumah sakit. Sebuah studi yang menggunakan *database* dari US *National Hospital Discharge Survey* dari tahun 1979 – 2003 mengidentifikasi risiko mortalitas dan lama rawat yang lebih besar pada pasien sepsis dengan angka komorbiditas yang tinggi.³³

Pasien sepsis di ICU memiliki lebih banyak kondisi komorbid seperti penyakit ginjal, penyakit jantung kongestif, infark miokard, penyakit paru kronis, penyakit liver ringan, penyakit vaskuler perifer, penyakit ulkus peptikum, dan penyakit jaringan ikat dibandingkan pasien yang tidak masuk ke ICU, dan jarang disertai komorbid berupa tumor solid metastatik dan demensia.³³

Penelitian Yong Yang dkk menemukan bahwa pasien sepsis di ICU memiliki skor *Charlson Comorbidity Index* (CCI) lebih tinggi dibandingkan yang tidak dirawat di ICU. Tingkat kematian pada pasien sepsis di ICU juga lebih tinggi dan secara konsisten meningkat seiring dengan peningkatan skor CCI dari derajat nol, ringan, sedang, hingga berat (berturut – turut 39.4%, 51.6%, 55.9%, dan 54.3%).³³

2.6 Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori

Sepsis yaitu suatu disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh kelainan regulasi respon host terhadap infeksi. Syok sepsis didefinisikan sebagai

kondisi lanjut dari sepsis dimana abnormalitas metabolisme seluler dan sirkulasi yang menyertai pasien cukup berat sehingga dapat meningkatkan mortalitas.

Hasil akhir perawatan pada pasien sepsis dapat berupa pasien meninggal atau pasien dapat bertahan hidup. Terdapat faktor – faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis diantaranya usia, jenis kelamin, fokus infeksi, skor APACHE II, skor qSOFA, jumlah leukosit , kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah trombosit, kadar glukosa dalam darah, kadar albumin, kadar kreatinin serum, tekanan darah sistolik, frekuensi denyut jantung, laju pernafasan, PaO_2/FiO_2 , penyakit – penyakit komorbid, keseimbangan cairan 24 jam, indikasi hemodialisis, penggunaan kortikosteroid, kadar laktat serum, NT-proBNP, level *procalcitonin*, kadar transaminase liver, kadar bilirubin, total keluaran urin, kadar *Cardiac Troponin I* (cTnI), dan kadar *C-reactive protein* (CRP) yang dapat mempengaruhi hasil akhir perawatan tersebut.

Variabel bebas yang diperiksa dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, fokus infeksi, skor APACHE II, skor qSOFA, jumlah leukosit , kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah trombosit, kadar glukosa dalam darah, kadar albumin, kadar kreatinin serum, tekanan darah sistolik, frekuensi denyut jantung, laju pernafasan, PaO_2/FiO_2 , penyakit – penyakit komorbid. Variabel – variabel tersebut dipilih karena kelengkapan data dalam catatan medik.

2.7 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis mayor

Terdapat faktor – faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.

2.8.2 Hipotesis minor

- 1) Usia tua (>65 tahun) merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 2) Jenis kelamin laki – laki merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 3) Fokus infeksi sistem respirasi merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 4) Skor APACHE II tinggi (≥ 10) merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 5) Skor qSOFA tinggi (≥ 2) merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 6) Jumlah leukosit tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 7) Kadar hemoglobin tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.

- 8) Kadar hematokrit tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 9) Jumlah trombosit tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 10) Kadar glukosa dalam darah tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 11) Kadar albumin tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 12) Kadar kreatinin serum tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 13) Tekanan darah sistolik tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 14) Denyut jantung tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 15) Laju pernafasan tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 16) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tidak normal merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- 17) Adanya komorbid merupakan faktor prediktor mortalitas sepsis dan syok sepsis di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang.