

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN LAKTAT DAN EOSINOFIL TERHADAP SKOR SOFA  
PADA PASIEN SEPSIS DAN SYOK SEPSIS YANG DIRAWAT DI  
INTENSIVE CARE UNIT (ICU)**

***CORRELATION OF LACTATE AND EOSINOPHILS WITH SOFA  
SCORES IN SEPSIS PATIENTS AND SEPSIS SHOCK IN INTENSIVE  
CARE UNIT (ICU)***

**MUHAMMAD REZZA**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2020**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**HUBUNGAN LAKTAT DAN EOSINOFIL TERHADAP SKOR SOFA  
PADA PASIEN SEPSIS DAN SYOK SEPSIS YANG DIRAWAT DI  
INTENSIVE CARE UNIT (ICU)**

**KARYA AKHIR**

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR  
DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)**

**PROGRAM STUDI**

**ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF**

**DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH**

**MUHAMMAD REZZA**

**KEPADA**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**



**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN LAKTAT DAN EOSINOFIL TERHADAP SKOR SOFA PADA PASIEN  
SEPSIS DAN SYOK SEPSIS DI INTENSIVE CARE UNIT (ICU)**

Disusun dan diajukan oleh :

**MUHAMMAD REZZA**  
Nomor Pokok : C113214103

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir  
Pada tanggal **30 JUNI 2020**

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

**Komisi Penasihat**

  
DR. Dr. Syamsul Hilal Salam, Sp. An-KIC  
Ketua

  
Dr. Halzah Nurdin Sp. An-KIC  
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,  
Wakil Dekan Bid. Akademik,  
Riset dan Inovasi

  
dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

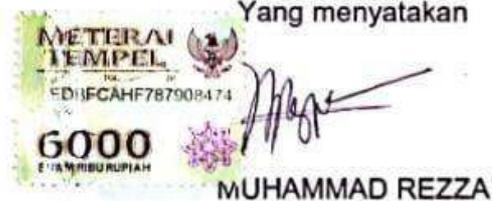
Yang Bertanda Tangan Dibawah Ini :

Nama : Muhammad Rezza  
Nomor Pokok : C113214103  
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Juni 2020

Yang menyatakan

The image shows a green revenue stamp (Meterai Tempel) for 6000 Rupiah. The stamp includes the text 'METERAI TEMPEL', 'EDIFCAHF78790R474', and '6000 ENAM RIBURUPIAH'. A handwritten signature is written over the stamp, and the name 'MUHAMMAD REZZA' is printed below it.

MUHAMMAD REZZA



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan ke khadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Hubungan Laktat dan Eosinofil terhadap Skor SOFA pada pasien Sepsis dan Syok Sepsis di Intensive Care Unit (ICU) ”.

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak - pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. DR. Dr. Muh. Ramli Ahmad, SpAn-KMN-KAO sebagai Kepala Bagian Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya akhir ini
2. DR. Dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Sekretaris Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.



3. DR. Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
4. Dr. dr. Syamsul Hilal Salam Sp.An-KIC dan dr. Haizah Nurdin Sp.An-KIC sebagai penasehat akademik dan selaku pembimbing penelitian yang selalu memberikan masukan pada penelitian ini
5. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu., MA, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Seluruh staf pengajar Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.



...tur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh  
...tur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala

fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.

9. Kepada orang tua saya tercinta H. Hasan Basri SE.MM dan Hj. Sultini AK. MOHAMAD S.Sos yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
10. Kepada Istri dr. Adisscka B.S dan anakku Muhammad Reyhan Al-Fariz yang selalu penuh kesabaran dan pengertian selama mendampingi saya mengikuti pendidikan.
11. Kepada adik-adikku Rezziany dan Rezzita Astiani atas dukungan dan doanya.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu selama menjalani pendidikan yang tidak sempat penulis sebut satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini masih belum sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, 26 Juni 2020

MUHAMMAD REZZA



## ABSTRAK

**MUHAMMAD REZZA.** *Hubungan Laktat dan Eosinofil Terhadap Skor SOFA Pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis Yang Dirawat Di Intensive Care Unit (ICU),* (dibimbing oleh **Syamsul Hilal Salam dan Haizah Nurdin**).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara laktat dan eosinofil terhadap skor SOFA pada pasien sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan retrospektif *cross sectional* yang menggunakan data sekunder berupa rekam medis. Sampel penelitian ini berjumlah 49 orang dengan metode *purposive sampling method*. Analisis data menggunakan uji statistik korelasi Spearman.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar laktat dengan skor SOFA (nilai  $p = 0,044$ ) dengan kekuatan korelasi sedang, sebagai contoh, jika kadar laktat meningkat, skor SOFA juga akan meningkat, dan sebaliknya. Terdapat hubungan bermakna antara eosinofil dengan skor SOFA (nilai  $p = 0,029$ ) dengan kekuatan korelasi sedang, sebagai contoh, jika eosinofil menurun maka skor SOFA akan meningkat, dan sebaliknya. Hubungan bermakna juga ditemukan antara eosinofil dengan kadar laktat (nilai  $p = 0,037$ ) dengan kekuatan korelasi sedang, sebagai contoh, kadar eosinofil akan meningkat jika kadar laktat akan menurun, dan sebaliknya. Kesimpulan dari penelitian ini adalah kadar laktat dan skor SOFA memiliki hubungan positif pada pasien sepsis dan syok septik dimana jika kadar laktat meningkat, maka skor SOFA akan meningkat, dan sebaliknya. Sedangkan eosinofil memiliki hubungan negatif dengan skor SOFA dimana jika eosinofil menurun, maka skor SOFA akan meningkat, dan sebaliknya. Kadar laktat dan eosinofil memiliki hubungan negatif dengan pasien sepsis dengan kekuatan korelasi sedang.



nci: laktat, eosinofil, SOFA, sepsis, syok sepsis, ICU

## ABSTRACT

**MUHAMMAD REZZA.** *The Correlation Between Lactate and Eosinophil Levels and SOFA Score in Sepsis Patients and Sepsis Shock in Intensive Care Unit (ICU)* (supervised by **Syamsul Hilal Salam, Haizah Nurdin, and Muh. Ramli Ahmad**)

The aim of this study is to determine the correlation between lactate and eosinophil levels and SOFA score in sepsis patients and sepsis shock treated in ICU.

This research was an observational study with a cross sectional retrospective approach using secondary data of medical records. The sample consisted of 40 people selected using purposive sampling method. The data were analyzed using Spearman correlation statistic test.

The results of the research indicate that there is a correlation between lactate level and SOFA score (p value 0.044) with a moderate strength correlation, i.e. if lactate level increases, SOFA score will increase as well, and vice versa. There is also a significant correlation between eosinophil and SOFA score (p value 0.029) with a moderate strength correlation, i.e. if eosinophil level decreases, SOFA score will increase, and vice versa. Similarly, there is a significant correlation between eosinophil and lactate level (p value 0.037) with a moderate strength correlation, i.e. if eosinophil level increases, lactate level will decrease, and vice versa. Thus, it is indicated that there is a positive correlation between lactate level and SOFA score in sepsis patients and sepsis shock in which if lactate level increases, SOFA score will also increase, and vice versa. Meanwhile, eosinophil has a negative correlation with SOFA score in which if eosinophil decreases, SOFA score will increase. Lactate and eosinophil levels have a negative correlation in sepsis patients with a moderate correlation.

Key words: lactate level, eosinophils, SOFA scores, sepsis, sepsis shock



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR ... ..	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
<b>BAB I    PENDAHULUAN</b>	
A.    Latar Belakang.....	1
B.    Rumusan Masalah .....	4
C.    Tujuan Penelitian .....	4
D.    Hipotesis Penelitian .....	5
E.    Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II    TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A.    Sepsis .....	6
1. Definisi sepsis .....	6
2. Insiden sepsis .....	7
3. Etiologi.....	8
4. Patofisiologi sepsis.....	8
5. Apoptosis pada sepsis .....	11
6. Kriteria diagnosis.....	12
7. Komplikasi dan prognosis .....	15
B.    Biomarker Sepsis .....	15
1. Prokalsitonin (PCT) .....	16



	2. Laktat darah .....	17
	3. Eosinofil .....	20
	4. Eosinopenia sebagai penanda diagnosis sepsis ...	22
	5. Hubungan eosinofil dengan disfungsi organ .....	26
	C. MODS ( <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i> ).....	27
	D. Skor SOFA .....	30
	E. Kerangka Teori.....	32
BAB III	KERANGKA KONSEP .....	33
BAB IV	METODE PENELITIAN	
	A. Desain Penelitian .....	34
	B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	34
	C. Populasi .....	34
	D. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel ..	34
	E. Perkiraan Besaran Sampel.....	35
	F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	35
	G. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik....	36
	H. Metode Kerja.....	36
	I. Alur Penelitian .....	38
	J. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel.....	38
	K. Definisi Operasional .....	39
	L. Pengolaan dan Analisa Data.....	41
BAB V	HASIL PENELITIAN	
	A. Karakteristik Sampel .....	42
	B. Korelasi Kadar Laktat, Eosinofil, dan Skor SOFA.....	44
BAB VI	PEMBAHASAN	
	A. Korelasi Kadar Laktat, Eosinofil, dan Skor SOFA ....	45
	B. Keterbatasan Penelitian .....	48
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan.....	49
	B. Saran.....	49
	DAFTAR PUSTAKA.....	50



## DAFTAR TABEL

No. Tabel	Judul Tabel	Hal
Tabel 2.1	Kriteria Diagnosis Sepsis Berdasar Surviving Sepsis Campaign 2012	12
Tabel 2.2	Skor SOFA/ <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>	15
Tabel 2.3	<i>The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</i>	31
Tabel 5.1	Karakteristik sampel berdasarkan demografi, sepsis dan syok	42
Tabel 5.2	Korelasi kadar laktat, eosinofil dan skor SOFA	44



## DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	Respon inflamasi pada sepsis	10
Gambar 2	Pembentukan trombus dan kerusakan endotel pada sepsis	11
Gambar 3	Kriteria Klinis Sepsis, Konsensus Internasional Ketiga tahun 2016	14
Gambar 4	Bagan metabolisme laktat	19



## DAFTAR SINGKATAN

°C	: derajat celcius
ACCP	: <i>American College of Chest Physicians</i>
ACTH	: <i>adrenocorticotropine hormone</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
AUROC	: <i>area under receiver operating curve</i>
BMI	: <i>body mass index</i>
	<i>Care Medicine</i>
CDC-WHO	: <i>Centers for Disease Control World Health Organisation</i>
CRH	: <i>corticotropin releasing hormone</i>
CRP	: <i>c-reactive protein</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
dL	: desiliter
ECP	: <i>eosinophil cationic protein</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
GM-CSF	: <i>granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
HPA	: <i>hypothalamus pituitary adrenal</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
	: interferon
	: <i>interval kepercayaan</i>



IL	: interleukin
kgBB	: kilogram berat badan
L	: liter
LDH	: laktat dehidrogenase
LPS	: lipopolisakarida
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
mg	: miligram
ml/mL	: mililiter
mm <sup>3</sup>	: milimeter kubik
mmol	: milimol
MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
NAD <sup>+</sup> /NADH	: Nikotinamida adenina dinukleotida
ng	: nanogram
NO	: <i>nitric oxide</i>
NPV	: <i>negative predictive value</i>
O <sub>2</sub>	: oksigen
OSF	: <i>organ system failure</i>
PCT	: Prokasinonin
PICU	: <i>pediatric intensive care unit</i>
PPV	: <i>positive predictive value</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RS	: Rumah Sakit
	: Rumah Sakit Umum Pusat
	: <i>Society of Critical</i>
	: <i>serum glutamic-oxaloacetic transaminase</i>



SGPT	: <i>serum glutamic-pyruvic transaminase</i>
SMM	: <i>severe maternal morbidity</i>
SOFA	: <i>Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment</i>
TLR	: <i>Toll-like reseptors</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
$\mu\text{L}$	: mikroliter
$\mu\text{mol}$	: mikromol



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Sepsis mengacu sebagai akibat adanya suatu proses infeksi yang berhubungan dengan aktivasi sistem imun tubuh yang tidak terkontrol. Kematian akibat sepsis disebabkan kegagalan organ serta disregulasi respon imun tubuh. Berdasarkan "*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) 2016*", sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh terhadap infeksi. Dalam praktek klinis, disfungsi organ terlihat dari peningkatan 2 atau lebih skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA)*, yang berhubungan dengan kematian di rumah sakit > 10%.<sup>1,2</sup>

Angka kejadian sepsis di dunia diperkirakan 1,8 juta kasus pertahun, 25-38% diantaranya membutuhkan perawatan di ruang *Intensive Care Unit (ICU)* dan mortalitas 1.400 kasus perhari. Angka kejadian sepsis di Eropa sekitar 90,4 kasus per 100.000 penduduk pertahun dan mortalitas 28-50%. Menurut konsensus *Centers for Disease Control World Health Organisation (CDC-WHO)*, insiden sepsis di Amerika selama kurun waktu 22 tahun (1979-2000) sekitar 750.000 kasus rawat inap pertahun dan terjadi peningkatan 8,7% kasus pertahun yang menghabiskan biaya perawatan 16,7 juta dolar



n sepsis di Indonesia belum didapatkan data yang akurat tentang  
en sepsis di beberapa rumah sakit rujukan berkisar 15- 37,2%,

sedangkan mortalitas 37-80%. Di RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta dilaporkan insiden sepsis 25% dengan angka mortalitas 77,3%. Di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, jumlah kasus sepsis menunjukkan variasi dari tahun ke tahun, rerata jumlah kasus 3 tahun terakhir kurang lebih 275 pertahun (25,8%) dan angka mortalitas 72,9%.<sup>5,6</sup>

Berbagai parameter dan sistem penilaian atau skoring telah diteliti guna menegakkan diagnosis, memperkirakan prognosis, menilai dan memantau perbaikan maupun perburukan pada pasien sepsis.<sup>7</sup>

Syok septik didefinisikan sebagai bagian dari sepsis dimana khususnya ditemukan kelainan dari peredaran darah, sel, dan metabolisme yang berkaitan risiko kematian yang lebih besar dibandingkan dengan sepsis saja. Pasien dengan syok septik dapat diidentifikasi secara klinis dengan adanya penggunaan vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah arteri > 65 mm Hg atau kadar laktat > 2 mmol / L (> 18 mg / dL) tanpa adanya hipovolemia.<sup>2</sup>

Skor SOFA didesain bukan untuk memprediksi luaran tapi untuk menjelaskan rangkaian komplikasi pada pasien sakit kritis. Namun sejak angka mortalitas dihubungkan dengan disfungsi organ, hal ini menjadi dasar untuk menghubungkan skor SOFA per tiap organ. Awalnya skor SOFA dibuat untuk pasien sepsis namun pada akhirnya penggunaannya tidak hanya untuk kelompok ini dan ada atau tidak adanya infeksi harus dicatat.<sup>2</sup>

Sudah diketahui bahwa eosinopenia biasanya menyertai respon infeksi akut, dan digunakan sebagai tanda diagnostik yang berguna.

Beberapa penelitian bahwa eosinopenia merupakan bagian dari respon terhadap stress, dapat diasumsikan bahwa eosinopenia pada



infeksi akut adalah respon sekunder terhadap stres yang disebabkan oleh infeksi yang di mediasi oleh adrenal glukokortikoid dan epinefrin, absolut eosinopenia juga sebagai akibat dari respon imun terhadap infeksi sistemik untuk mengeliminasi infeksi patogen serta menggambarkan suatu proses immunosupresi pada pasien sepsis.<sup>8</sup>

Laktat merupakan zat perantara metabolik yang tidak toksik dan dapat diproduksi semua sel. Laktat darah telah lama diketahui sebagai indikator beratnya penyakit dan sebagai prediktor prognosis. Laktat dapat juga digunakan sebagai monitor pengelolaan syok dan sebagai variabel prognosis pada keadaan akut dan kritis. Hiperlaktasemia adalah kondisi dimana laktat dalam darah  $> 2$  mmol/L, dan umumnya ditemukan pada pasien kritis.<sup>5,6</sup>

Rishu AH, et. al, 2013, melakukan penelitian secara retrospektif hubungan relative hiperlaktasemia dengan mortality dan melaporkan hubungan laktat dengan mortality, dan relative hiperlaktasemia 1,36 mmol - 2 mmol sebagai predictor independen terhadap angka kematian di rumah sakit dan ICU.<sup>5,6</sup>

Pengukuran laktat berulang dapat lebih berguna untuk klinisi dari pada pengukuran hanya sekali. Sekalipun perkiraan waktu yang optimal dari pengukuran laktat belum ditentukan secara jelas, mamfaat dari pengukuran laktat berulang pada pasien kritis berdasarkan pada masa waktu dimana sel yang hipoksia kembali kondisi normal bila oksigen telah disuplai. Beberapa studi dilaporkan bahwa tiap 6 jam dapat menjadi panduan yang berguna

lain memperkirakan waktu yang lebih lama 12-24 jam. Waktu ini kesempatan untuk memberikan pengobatan untuk memperbaiki h dari kerusakan yang *irreversible*.<sup>5,6</sup>



Tingginya angka mortalitas pada sepsis mengindikasikan perlunya dilakukan tindakan dan penelitian untuk mengurangi mortalitas ini, salah satunya dengan diagnosis dan penatalaksanaan dini sepsis. Di Indonesia penelitian mengenai penurunan jumlah eosinofil pada pasien sepsis masih sangat terbatas dibandingkan dengan kadar laktat, oleh karena itu penelitian ini menjadi penting untuk mengetahui penatalaksanaan yang efektif pada pasien sepsis.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut: “Hubungan laktat dan eosinopenia terhadap skor SOFA pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di *Intensive Care Unit (ICU)*?”

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan laktat dan eosinopenia terhadap skor SOFA pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.

### 2. Tujuan khusus

- a. Menilai kadar laktat pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.
- b. Menilai kadar eosinofil pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.



- d. Menilai hubungan kadar laktat dan eosinofil terhadap skor SOFA pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.

#### **D. Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara kadar laktat dan eosinofil terhadap skor SOFA pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU).

#### **E. Manfaat Penelitian**

1. Mengetahui hubungan laktat dan eosinopenia terhadap skor SOFA pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo sehingga prognosis sepsis dapat diramalkan dan tindakan dapat segera dilakukan untuk menyelamatkan jiwa penderita.
2. Pemeriksaan kadar eosinofil merupakan pemeriksaan yang mudah dan murah dan dapat dilakukan segera untuk mencegah timbulnya disfungsi organ dan mortalitas dengan penatalaksanaan sepsis sejak dini.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Sepsis

##### 1. Definisi sepsis

Berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis Dan Syok Sepsis tahun 2016, Sepsis didefinisikan sebagai suatu kejadian disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh (*host*) terhadap infeksi. Dalam praktek klinis, disfungsi organ terlihat dari peningkatan 2 atau lebih skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA), yang berhubungan dengan kematian di rumah sakit > 10%. Syok sepsis merupakan sebuah subbagian dari keadaan sepsis dimana abnormalitas sirkulasi dan abnormalitas seluler/metabolik yang mendasari telah sangat berat sehingga dapat meningkatkan mortalitas secara bermakna.<sup>2</sup>

Terminologi sepsis menyiratkan adanya infeksi dengan tanda respon sistemik tubuh (berupa takikardi, takipnu, demam dan lain-lain) dan kondisi sepsis berat dan syok sepsis merupakan gangguan lebih lanjut yang bermanifestasi pada perfusi organ (berupa gangguan kesadaran, hipoksia, oligouria) yang mengharuskan pemberian cairan dan inotropik dan atau obat-obat vasopresor. Sepsis merupakan sindrom klinis kompleks yang berasosiasi dengan infeksi bakteri, virus, jamur dan endotoksin, dengan atau

yang dapat dibuktikan. Sepsis juga merupakan rantai kompleks dari proses inflamasi dan antiinflamasi, sirkulasi abnormal serta al dan seluler.<sup>11</sup>



Menurut ACCP dan SCCM pada *Consensus Conference on Standardized Definition of Sepsis* tahun 1991, sepsis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi yang memenuhi minimal 2 kriteria berikut: suhu badan  $>38,5^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$ ; takipnea ( $>20$  kali/menit); takikardi ( $>90$  kali/menit); leukositosis ( $>12.000$  sel/ $\text{mm}^3$ ,  $<4.000$  sel/ $\text{mm}^3$  atau bentuk immatur  $>10\%$ ). Infeksi merupakan dugaan terkuat walaupun tanpa konfirmasi mikrobiologis.<sup>12,13</sup>

Syok sepsis didefinisikan sebagai keadaan sepsis dimana abnormalitas sirkulasi dan seluler atau metabolik yang terjadi dapat menyebabkan kematian secara signifikan. Kriteria klinis untuk mengidentifikasi syok sepsis adalah adanya sepsis dengan hipotensi persisten yang membutuhkan vasopressor untuk menjaga *Mean Arterial Pressure* (MAP)  $\geq 65$  mmHg, dengan kadar laktat  $\geq 2$  mmol/L walaupun telah diberikan resusitasi cairan yang adekuat. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) adalah disfungsi lebih dari 1 organ dan memerlukan intervensi untuk menjaga homeostasis.<sup>4</sup>

## 2. Insiden sepsis

Angka kejadian sepsis di dunia diperkirakan 1,8 juta kasus pertahun, 25-38% diantaranya membutuhkan perawatan diruang Intensive Care Unit (ICU) dan mortalitas 1.400 kasus perhari. Angka kejadian sepsis di Eropa sekitar 90,4 kasus per 100.000 penduduk pertahun dan mortalitas 28-50%. Menurut konsensus *Centers for Disease Control World Health Organisation* (CDC-

Insiden sepsis di Amerika selama kurun waktu 22 tahun (1979-2000) 100.000 kasus rawat inap pertahun dan terjadi peningkatan 8,7% pertahun yang menghabiskan biaya perawatan 16,7 juta pertahun.<sup>4,14</sup>



Insidens sepsis di Indonesia belum didapatkan data yang akurat tentang sepsis. Insiden sepsis di beberapa rumah sakit rujukan berkisar 15-37,2%, sedangkan mortalitas 37-80%. Di RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta dilaporkan insiden sepsis 25% dengan angka mortalitas 77,3%. Di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, jumlah kasus sepsis menunjukkan variasi dari tahun ke tahun, rerata jumlah kasus 3 tahun terakhir kurang lebih 275 pertahun (25,8%) dan angka mortalitas 72,9%.<sup>5,6</sup>

### 3. Etiologi

Sepsis dapat terjadi akibat respon dari setiap kelas mikroorganisme baik bakteri, virus, jamur, maupun parasite yang menginvasi aliran darah dan melakukan penyebaran secara local maupun sistemik. Dari seluruh kasus bakteri memegang presentasi terbanyak penyebab sepsis, dengan jenis gram-positif sebanyak 52,1%, bakteri gram-negatif 37,5%, polimikrobia 4,7%, jamur 4,6%, dan 1% bakteri anaerob.<sup>11</sup>

### 4. Patofisiologi sepsis

Perjalanan terjadinya sepsis merupakan mekanisme yang sangat kompleks, antara mikroorganisme penyebab infeksi dapat berupa bakteri, virus, jamur dan komponen parasit dengan imunitas tubuh manusia sebagai penjamu. Saat ini sepsis tidak hanya dipandang sebagai respon inflamasi yang rumit tetapi juga meliputi ketidakseimbangan proses koagulasi dan fibrinolisis. Hal ini merupakan mekanisme penting dari patofisiologi sepsis yang dikenal dengan kaskade sepsis. Mikroorganisme penyebab sepsis

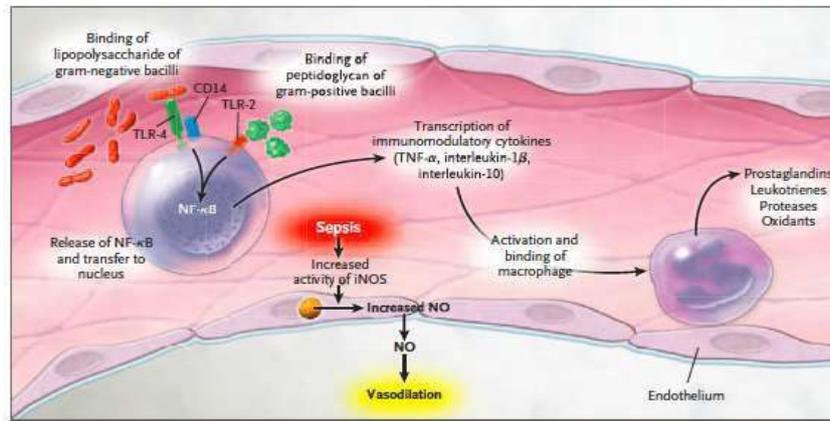
...ri bakteri gram negative yang melepaskan endotoksinnya yang  
...olisakarida (LPS) dan dari bakteri gram positif yang melepaskan  
...ang berperan sebagai superantigen yang keduanya akan dikenali



oleh CD14 kemudian dibawa ke reseptor trans-membran yang dikenal sebagai *Toll-like receptors* (TLRs) yang terdapat dipermukaan monosit, makrofag, dan neutrophil sehingga sel-sel tadi menjadi teraktivasi.<sup>3</sup> Makrofag, monosit dan neutrophil yang teraktivasi inilah yang melepaskan mediator inflamasi atau sitokin proinflamasi dan sitokin anti inflamasi secara bersamaan. Keseimbangan dari sinyal yang saling berbeda ini akan membantu perbaikan dan penyembuhan jaringan. Ketika keseimbangan proses inflamasi ini hilang akan terjadi kerusakan jaringan yang jauh, dan mediator ini akan menyebabkan efek sistemik yang merugikan tubuh. Proses ini dapat berlanjut sehingga menimbulkan MODS. Termasuk sitokin proinflamasi seperti<sup>2,3</sup> *Tumor necrosis factor* (TNF), interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) dan interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi, dan memacu produksi *toxic downstream mediators* termasuk prostaglandin, leukotriene, *platelet-activating factor*, dan fosfolipase A2.<sup>33</sup> Mediator ini merusak lapisan endotel, yang menyebabkan peningkatan kebocoran kapiler. Selain itu, sitokin ini menyebabkan produksi molekul adhesi pada sel endotel dan neutrophil. Interaksi endotel neutrofilik menyebabkan cedera endotel lebih lanjut melalui pelepasan komponen neutrophil. Akhirnya neutrophil teraktivasi melepaskan *nitric oxide* (NO) yang sifatnya vasodilator kuat, NO dapat mengganggu adhesi leukosit, agregasi trombosit, dan mikrotrombosis, serta permeabilitas mikrovaskuler yang kemudian dapat mengarah ke syok sepsis. Vasodilatasi ditingkat

si merupakan penyebab hipotensi yang membahayakan dan g dapat mengakibatkan gangguan fungsi organ dan kematian.<sup>13</sup>.





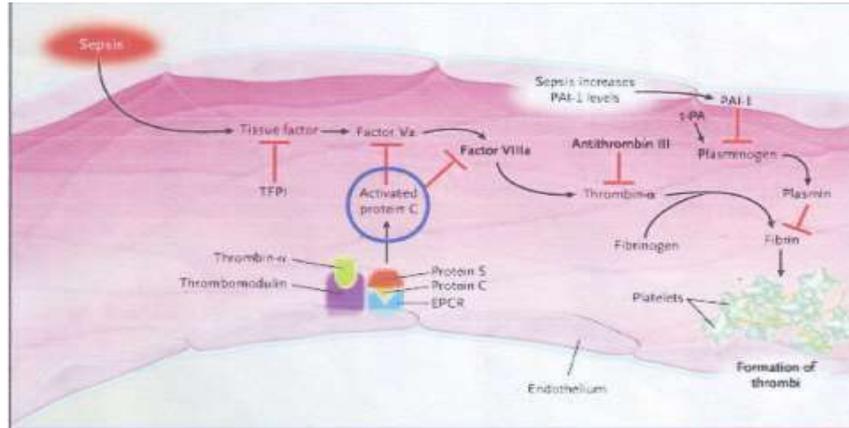
Gambar 1. Respon inflamasi pada sepsis. Dikutip dari : Russel J dkk<sup>4</sup>

Pada gambar 1 dijelaskan mengenai respon inflamasi pada sepsis. Dalam darah, eosinofil terdapat di sepanjang lapisan endotel dengan cara yang sama seperti neutrofil, mencari gradien kemoataktan untuk membawanya ke tempat infeksi atau peradangan. Aktivasi integrin pada eosinofil, dengan mengikat ke molekul adhesi sel vaskular pada sel endotel, sangat penting untuk memastikan adhesi dan migrasi eosinophil ke jaringan.

13

Peningkatan kadar sitokin yang lama di sirkulasi akan menyebabkan aktivasi sel endotelial luas yang akan memicu adhesi dan aktivasi eosinofil, neutrofil dan makrofag, aktivasi kaskade koagulasi, serta produksi kemokin dan sitokin oleh sel endotelial yang menyebabkan kerusakan endotel yang luas sehingga pembuluh darah kehilangan integritas vascular serta memicu adhesi dan agregasi trombosit pada sel endotel sehingga terbentuk mikrotrombus yang luas menimbulkan inflamasi sistemik dan kegagalan organ yang dapat kita lihat pada gambar 2.<sup>13</sup>





Gambar 2. Pembentukan trombus dan kerusakan endotel pada sepsis. (Keterangan : TFPI, Tissue factor Plasminogen Inhibitor; PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor-1; t- PA, tissue-type plasminogen activator; EPCR, Endothelial Protein C Receptor). Dikutip dari: Carrigan SD dkk<sup>13</sup>

## 5. Apoptosis pada sepsis

Sepsis berhubungan dengan gangguan yang didapat pada fungsi imun bawaan. Disfungsi ini ditandai dengan berkurangnya kemampuan sel imun untuk membunuh bakteri, mengurangi presentasi antigen dan produksi sitokin oleh monosit, dan apoptosis sel imun.

Apoptosis sebagai mekanisme imunologi terjadi secara normal selama proses pertumbuhan dan penuaan, sebagai mekanisme homeostasis untuk mempertahankan jumlah sel dalam jaringan. Ada dua jalur utama yang terlibat dalam proses apoptosis; jalur reseptor apoptosis yang diinisiasi oleh caspase-8 pathway (jalur ekstrinsik) dan jalur mitokondria yang diinisiasi oleh caspase-9 pathway (jalur intrinsik). Caspase-8 dan caspase-9 dapat mengaktivasi caspase-3 yang merupakan protease apoptosis penting dalam alur akhir kematian sel apoptosis. Caspase 8 dapat diaktifkan oleh beberapa

reseptor apoptosis yang berbeda-beda antara lain TNF $\alpha$  yang ada pada pasien sepsis dan CD95L (FASL). Jalur intrinsic dapat diaktifkan oleh berbagai macam rangsangan diantaranya *reactive oxygen*



*species* (ROS), radiasi dan agen kemoterapi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kedua jalur tersebut terlibat dalam apoptosis eosinofil yang disebabkan oleh sepsis. Sepsis berhubungan dengan apoptosis sel B dan hilangnya eosinofil<sup>17,18</sup>

Meningkatnya apoptosis pada sel eosinofil yang terjadi pada sepsis berkontribusi terhadap *Multiple Organ dysfunction Syndrome* (MODS). Hal ini disebabkan oleh penurunan jumlah sel imun yang akan mengurangi kemampuan respon imun didapat maupun bawaan dengan cara penurunan jumlah sel dendrit yang mampu mempresentasikan antigen.

Selain itu, eosinofil juga menyebabkan supresi imun karena menyebabkan proses pelepasan sitokin anti inflamasi seperti IL-10 sehingga terjadi supresi sitokin proinflamasi dan inhibisi dari diferensiasi sel Th-1.<sup>17,18</sup>

Tingkat dari apoptosis eosinofil berkorelasi dengan derajat beratnya sepsis. Oleh karena itu, untuk menentukan kondisi pasien sepsis apakah membaik atau memburuk dan jika perlu mengganti obat-obatan dengan melihat tingkat apoptosis eosinofil dari sirkulasi darah.<sup>18</sup>

#### 6. Kriteria diagnosis

Surviving Sepsis Campaign 2012 memberikan panduan untuk menegakkan diagnosa sepsis, yaitu adanya kecurigaan infeksi atau infeksi yang sudah terbukti disertai beberapa parameter yang digunakan untuk mendukung diagnosis sepsis.<sup>19</sup>

Tabel 2.1 Kriteria diagnosis sepsis berdasar *surviving sepsis campaign* 2012

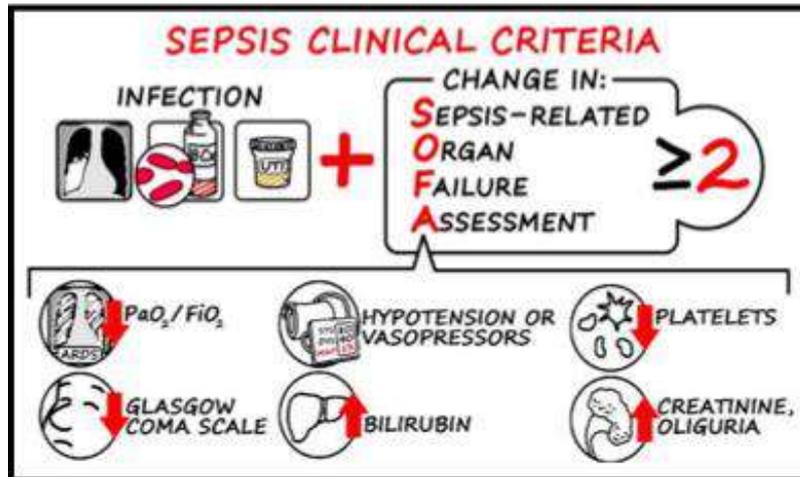
 <p>Optimization Software: <a href="http://www.balesio.com">www.balesio.com</a></p>	<p>num n (temperature inti tubuh &gt; 38 °C), mi (temperature inti tubuh &lt; 36 °C), jantung &gt; 90 kali/menit atau lebih dari dua kali nilai normal sesuai usia,</p>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Takipnea,</li> <li>• Perubahan status mental,</li> <li>• Edema yang signifikan atau keseimbangan cairan positif ( &gt; 20 ml/ kgBB selama lebih 24 jam)</li> <li>• Hiperglikemia (plasma glukosa &gt; 140 mg/dL atau 7,7 mmol/L) tanpa diabetes</li> </ul>
<p>[2]. Variabel Inflamasi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukositosis (nilai WBC &gt; 12.000 <math>\mu</math>/L) atau Leukopenia (nilai WBC &lt; 4000 <math>\mu</math>/L),</li> <li>• Nilai WBC normal dengan bentuk imatur &gt; 10%</li> <li>• Plasma C- reactive protein lebih dari dua kali diatas nilai normal</li> <li>• Prokalsitonin plasma lebih dari dua kali diatas nilai normal</li> </ul>
<p>[3]. Variabel Hemodinamik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensi arteri (tekanan darah sistolik &lt; 90 mmHg, MAP &lt; 70 mmHg, atau penurunan tekanan darah sistolik &gt; 40 mmHg pada dewasa atau kurang dari nilai normal sesuai usia).</li> </ul>
<p>[4]. Variabel Disfungsi Organ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoksemia arteri (<math>PaO_2 / FiO_2 &lt; 300</math>),</li> <li>• Oliguria akut (produksi urin &lt; 0,5 mL/kgBB/jam selama minimal 2 jam walaupun telah dilakukan resusitasi cairan secara adekuat),</li> <li>• Peningkatan kreatinin &gt; 0,5 mg/dL atau 44,2 <math>\mu</math>mol/L,</li> <li>• Gangguan koagulasi (INR &gt; 1,5 atau aPTT &gt; 60 detik),</li> <li>• Ileus (hilangnya bising usus),</li> <li>• Trombositopenia (hitung trombosit &lt; 100.000 <math>\mu</math>/L),</li> <li>• Hiperbilirubinemia (bilirubin total &gt; 4 mg/dL atau 70 <math>\mu</math>mol/L).</li> </ul>
<p>[5]. Variabel Perfusi Jaringan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperlaktatemia ( &gt; 1 mmol/L),</li> <li>• Menurunnya pengisian kapiler atau ada bercak – bercak mottling pada kulit</li> </ul>

Dikutip dari : Dellinger RP dkk<sup>19</sup>

Berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis Dan Syok Sepsis, The European Society of Intensive Care Medicine dan *The Society of Critical Care Medicine* membentuk sebuah satuan tugas pada bulan januari 2014 mencoba untuk mengevaluasi kriteria klinis yang manakah yang paling baik digunakan untuk dapat mengidentifikasi pasien dengan infeksi yang kemungkinan besar akan berkembang menjadi sepsis.<sup>2</sup>





Gambar 3. Kriteria Klinis Sepsis, Konsensus Internasional Ketiga tahun 2016.  
Dikutip dari : Berkwits M dkk<sup>20</sup>

Skor SOFA/ *Sequential Organ Failure Assessment* (Tabel 2.2) merupakan sistem penilaian yang lebih dikenal, maka satuan tugas merekomendasikan penggunaannya, dimana pasien dengan skor SOFA dua atau lebih memiliki tingkat mortalitas kurang lebih sekitar 10% pada populasi pasien di rumah sakit dengan dugaan infeksi. Maka skor SOFA dengan nilai 2 atau lebih dapat diidentifikasi menjadi sebuah peningkatan resiko terjadinya kematian sekitar 2 – 25 kali lipat jika dibandingkan dengan pasien – pasien yang memiliki nilai skor SOFA kurang dari 2 (Gambar 3). Skor SOFA digunakan sebagai bentuk untuk menggambarkan secara klinis keadaan pasien dengan sepsis. Komponen dari skor SOFA (seperti kadar kreatinin atau kadar bilirubin) memerlukan pemeriksaan laboratorium terlebih dahulu dan oleh karena itu mungkin tidak dapat dengan cepat menangkap kejadian disfungsi yang terjadi pada sistem organ seseorang.<sup>2</sup>



Tabel 2.2 Skor SOFA/ *Sequential Organ Failure Assessment*

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
<b>Respirasi</b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26,7) dengan bantuan nafas	<100 (13,3) dengan bantuan nafas
<b>Koagulasi</b>					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Hepar</b>					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33- 101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Kardiovaskuler</b>					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 atau dobutamine (semua dosis)	Dopamine 5.1-15 atau Epinefrin ≤0.1 atau norepinefrin ≤0.1	Dopamine >15 atau epinefrin >0.1 atau norepinefrin >0,1
<b>Sistem Saraf Pusat</b>					
Skor GSC	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Ginjal</b>					
Kreatinin, mg/dl (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Output urin, mL/d				<500	<200

Dikutip dari : Singer M dkk<sup>2</sup>

## 7. Komplikasi dan prognosis

Komplikasi dapat berupa ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), kegagalan organ multipel, dan kematian.<sup>14,21</sup> Prognosis: mortalitas pada sepsis 16%, sepsis berat 20%, syok sepsis 40-75%.<sup>14,22</sup>

## B. Biomarker Sepsis

Biomarker merupakan karakteristik secara objektif untuk mengukur dan mengevaluasi dan menjadi indikator proses biologi normal, proses patologis atau respon farmakologis terhadap intervensi terapi. Pada kenyataannya biomarker pada manajemen pasien sepsis belum dapat didefinisikan.

Demikian, biomarker dapat berperan penting pada diagnosa awal untuk menentukan keparahan sepsis. Juga dapat untuk membedakan mekanisme penyebab sepsis yaitu membedakan infeksi virus, jamur dan



bakteri serta infeksi sistemik atau lokal. Biomarker juga digunakan sebagai petunjuk terapi antibiotik dan evaluasi respon terapi. Hal lain dari kegunaan biomarker adalah memprediksi komplikasi sepsis dan perkembangan disfungsi.<sup>11,23</sup> Berikut biomarker sepsis yang paling sering digunakan.

#### 1. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) adalah sebuah alat diagnostik untuk mengidentifikasi infeksi bakteri berat dan dapat diandalkan untuk mengindikasikan suatu komplikasi sekunder akibat inflamasi sistemik pada tubuh. Jumlah prokalsitonin meningkat dalam kasus sepsis dan syok sepsis, maupun dalam suatu reaksi inflamasi sistemik berat yang lain.<sup>24-26</sup> PCT dapat digunakan untuk membedakan suatu infeksi yang diakibatkan oleh bakteri dengan infeksi yang tidak diakibatkan oleh bakteri. PCT terutama diinduksi dengan jumlah yang banyak saat terjadi infeksi bakterial, akan tetapi konsentrasi PCT di dalam tubuh rendah pada inflamasi tipe lain, seperti infeksi virus, penyakit autoimun, penolakan tubuh terhadap transplantasi organ.<sup>27-29</sup> Kadar PCT dalam darah akan naik 3 sampai 6 jam setelah terjadinya infeksi. Pada literatur lain, sintesis PCT dapat dideteksi dalam serum darah dalam waktu 4 jam. Kadar prokalsitonin akan mencapai puncaknya dalam waktu 12 sampai 48 jam dan akan menurun dalam 48 sampai 72 jam. Pada keadaan normal kadar PCT dalam darah <1 ng/ml, berdasarkan penelitian yang lain, kadar normal prokalsitonin pada individu sehat yang tidak terinfeksi adalah  $0.033 \pm 0.003$  ng/ml. Jika terjadi inflamasi oleh bakteri kadar PCT selalu >2

ngan pada infeksi virus kadar PCT <0,5 ng/ml.<sup>11,36</sup>



## 2. Laktat darah

Asam laktat merupakan zat perantara metabolik yang tidak toksik dan dapat diproduksi oleh semua sel. Meskipun hampir semua jaringan memproduksi asam laktat; eritrosit, otot skelet, otak, dan medulla ginjal merupakan sumber utama asam laktat. Banyaknya asam laktat yang terdapat di berbagai jaringan dan organ bervariasi tergantung pada keadaan hemodinamik maupun metabolik seseorang. Asam laktat darah telah lama diketahui sebagai indikator beratnya penyakit dan sebagai faktor prediktor prognosis. Asam laktat dapat juga digunakan sebagai monitor pengelolaan syok dan sebagai variabel prognosis pada berbagai keadaan akut dan kritis. Pengukuran laktat untuk memprediksi kemungkinan timbulnya syok sepsis maupun gagal organ multipel juga dinilai lebih baik dibandingkan dengan pengukuran variabel-variabel transpor  $O_2$ .<sup>5, 6</sup>

Asam laktat merupakan produk sampingan dari proses akhir glikolisis, oleh karena itu asam laktat dapat diproduksi oleh semua sel. Produksi asam laktat kurang lebih 1.400 mmol per harinya dan kadarnya dalam darah normal berkisar 0,4-1,2 mmol/L. Meskipun hampir semua jaringan memproduksi asam laktat; eritrosit, otot skelet, otak, dan medulla ginjal merupakan sumber utama asam laktat. Asam laktat dibentuk dari piruvat dalam sitosol oleh enzim laktat dehydrogenase (LDH) yang terdapat di semua sel dalam konsentrasi yang tinggi.<sup>2</sup>

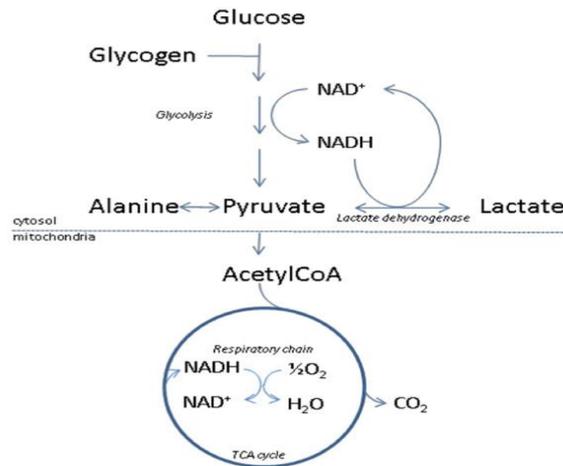
Laktat dibentuk melalui reduksi piruvat dan dimetabolisme oksidatif

piruvat dalam reaksi katalisis oleh laktat dehidrogenase sitosolik  
penden. Laju metabolik piruvat utamanya melalui oksidasi  
menjadi karbondioksida dan air, lalu bersama-sama



menghasilkan energi dalam rantai respirasi. Rangkaian reaksi berikutnya adalah membutuhkan oksigen. Dengan suplai oksigen yang tidak cukup atau pada kondisi dimana produksi piruvat untuk keperluan yang lain melampaui kapasitas metabolisme oksidatif, maka piruvat akan dirubah menjadi laktat. Kondisi ini diyakini menyebabkan regenerasi  $\text{NAD}^+$  dari  $\text{NADH}$  yang memungkinkan glikolisis dan bersama dengan produksi ATP untuk proses glikolisis. Seperti halnya aturan umum dari stadium NAD-redox untuk produksi dan metabolisme laktat, setiap kondisi metabolik yang menimbulkan peningkatan rasio  $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$  maka akan menyebabkan peningkatan jumlah produksi laktat. Kondisi ini tidak hanya terjadi pada keadaan hipoksia/anoksia pada semua jaringan, tetapi juga dapat terjadi pada kondisi peningkatan aktifitas muskuler, dan selama metabolisme alkohol oleh hati. Laktat dilepaskan dari jaringan besama dengan proton, dan karena asam laktat sepenuhnya mengalami disosiasi pada pH di bawah 6, maka peningkatan produksi laktat kemudian berkembang menjadi asidosis laktat. Meskipun hampir semua jaringan memproduksi asam laktat namun eritrosit, otot skelet, otak, dan medulla ginjal merupakan sumber utama asam laktat dengan ambilan laktat dari plasma terjadi utamanya di hati dan jantung yang akan digunakan sebagai substrat produksi energi, atau pada kondisi di hati sebagai prekursor pembentukan glukosa.<sup>24, 25</sup>





Gambar 4 Bagan metabolisme laktat. Pada kondisi suplai oksigen yang tidak cukup, piruvat akan dirubah menjadi laktat, yang menyebabkan regenerasi NAD<sup>+</sup> dari NADH. Hal ini menghasilkan glikolisis dimana bersama dengan produksi ATP untuk menghassilkan glikolisis . Dikutip dari : Kruse O dkk

Terjadinya laktatemia adalah karena adanya hipoperfusi jaringan dan mewakili petanda adanya hipoksia jaringan. Bila hantaran O<sub>2</sub> tidak mencukupi kebutuhan oksigen jaringan, terjadi mekanisme kompensasi dengan meningkatkan ekstraksi O<sub>2</sub>. Bila mekanisme kompensasi telah mengalami kelelahan maka terjadi hipoksia jaringan yang menyebabkan metabolisme anaerobik dan sebagai akibatnya terjadi peningkatan produksi laktat.<sup>24</sup>

Saat ini asidosis laktat diduga lebih banyak disebabkan oleh perubahan pada regulasi metabolisme dibandingkan akibat hipoksia jaringan. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa peningkatan metabolisme aerob mungkin lebih penting daripada defek metabolisme anaerob.<sup>24, 26</sup>

Apapun alasannya, hiperlaktatemia masih tetap merupakan petanda

hipoksia jaringan yang cukup bisa diandalkan. Kadar laktat awal, puncak, durasi laktatemia, dan laktat klirens dalam 6 jam pertama merupakan prediksi *survival* pada sepsis. Kadar laktat arteri lebih 4 mmol/L



yang diukur di ruang gawat darurat mempunyai spesifitas yang tinggi untuk mengenali luaranyang jelek pasien-pasien di rumah sakit dengan gejala dan tanda infeksi.<sup>27, 28</sup>

Hipoperfusi dan iskemia merupakan mekanisme tersering timbulnya kerusakan sekunder setelah Cedera otak traumatik berat yang diketahui dapat memperburuk efek dari cedera mekanik primer, Hal inilah yang kemudian melatarbelakangi penatalaksanaan pasien Cedera otak traumatik yang dirawat di ICU harus difokuskan pada pencegahan, deteksi, dan koreksi oksogenasi yang tidak adekuat serta substrat hantaran ke otak. Metabolisme otak berubah akibat adanya trauma dimana trauma itu sendiri menginduksi pelepasan kalium dari dalam sel dan pelepasan asam amino eksitasi. Untuk mengembalikan gradient ion transmembran, respon sel yang terjadi berupa meningkatnya penggunaan glukosa. Metabolisme normal oksidatif serebral berlangsung hampir mencapai kapasitas maksimal, oleh karena itu, peningkatan akut kebutuhan energi akan meningkatkan glikolisis yang menyebabkan akumulasi laktat. Pada kondisi dimana kebutuhan sudah sangat besar, kerusakan suplai oksigen dan substratnya akan menyebabkan penurunan aliran darah otak, walaupun bukan pada kondisi iskemik, hal inilah yang menjadi faktor penting untuk trauma sekunder. Peningkatan kadar laktat dapat menyebabkan disfungsi neuronal seperti asidosis, kerusakan membran, gangguan sawar darah otak, dan udem serebral. Akumulasi laktat setelah timbulnya trauma dapat membuat neuron rentan mengalami Cedera otak

sekunder.<sup>29, 30, 31</sup>



Eosinofil adalah lekosit multifungsi yang berperan dalam berbagai proses inflamasi seperti infeksi parasit dan penyakit alergi. Pertama kali ditemukan oleh Paul Ehrlich tahun 1879 yang menyadari adanya populasi lekosit tertentu yang terwarnai eosin. Eosinofil memiliki ciri khas yaitu granul sferis atau ovoid yang mengisi seperlima sitoplasma-nya. Eosinopoiesis terutama di sumsum tulang, dapat juga di lien, timus dan kelenjar gerah bening. Eosinofil berdiferensiasi dari sel induk pluripoten di sumsum tulang kemudian bermigrasi ke sirkulasi. Jumlah eosinofil di tubuh dikendalikan dengan ketat. Di darah perifer, jumlah eosinofil normal berkisar 1-3% dari lekosit dengan batas atas kisaran normal 100-300 sel/mm<sup>3</sup>. Waktu paruh eosinofil di sirkulasi berkisar 6-12 jam, ada yang menyebutkan sekitar 18 jam untuk kemudian bermigrasi ke jaringan. Eosinofil terutama berada di jaringan dan tidak kembali ke sirkulasi. Jumlah eosinofil di jaringan 100 kali lipat lebih banyak daripada di dalam sirkulasi. Tempat akumulasi utama eosinofil antara lain saluran cerna, paru, kulit, dan pada tikus di uterus saat periode dioestrus atau saat mendapat terapi estrogen.<sup>48-51</sup>

Telah di hipotesakan bahwa berbagai mekanisme mengendalikan eosinopenia pada infeksi termasuk stress akut yang dimediasi oleh glukokortikosteroid adrenal dan epinefrin. Respon awal terjadinya eosinopenia diyakini mulai dari sekuesterasi perifer dan migrasi eosinophil yang cepat dari sirkulasi ketempat infeksi yang dimediasi oleh produk sitokin dan substansi kemotaktik (terutama C5A dan fragmen fibrin) yang dilepaskan an darah selama terjadinya tahap inflamasi akut. Hal ini yang mengapa pada kasus noninfeksi masih ada jumlah eosinophil



rata-rata yang relatif rendah namun pada kasus infeksi kadar eosinophil hampir selalu nol akibat produksi substansi kemotaktik yang hebat.<sup>51,54</sup>

Proliferasi eosinofil ditentukan oleh tiga sitokin penting yaitu interleukin 3 (IL-3), interleukin 5 (IL-5), dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) yang dikode oleh gen dalam kromosom 5q31. Dari tiga sitokin tersebut, IL-5 merupakan sitokin yang paling spesifik untuk pembentukan dan diferensiasi eosinofil sehingga disebut sebagai faktor diferensiasi eosinofil.<sup>49-51</sup>

Pada sepsis bakterialis, endotoksin dan lipopolisakarida (LPS) bakteri menyebabkan makrofag, neutrophil, dan sel dendritic teraktivasi untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6 dan TNF $\alpha$  yang akan mengaktifkan aksis *hypothalamus pituitary adrenal* (HPA). Nucleus paraventricular di hipotalamus anterior mengeluarkan *corticotropin releasing hormone* (CRH) yang akan menstimulasi kelenjar hipofisis anterior untuk mengeluarkan *adrenocorticotropine hormone* (ACTH) kedalam sirkulasi. ACTH menstimulasi sintesis dan pelepasan glukokortikoid dari kelenjar adrenal. Sekresi glukokortikoid dari kelenjar adrenal juga diatur oleh jalur neural (katekolaminergik dan peptinergik) serta dipengaruhi langsung oleh sistem imun melalui stimulasi sitokin. Glukokortikoid akan menghambat pelepasan eosinofil matur dari sumsum tulang, menghambat adhesi dan migrasi eosinophil serta proses kemotaksis melalui penghambatan kerja IL-3, IL-5, GM-CSF, kemokin, dan integrin sehingga jumlah eosinophil dalam

urun.<sup>52,53</sup>

sebagai penanda diagnosis sepsis



Penurunan jumlah eosinofil darah atau eosinopenia sebagai respons terhadap infeksi bukanlah suatu konsep baru dan telah lama diketahui. Berbagai penelitian menunjukkan hubungan antara infeksi/ inflamasi dengan eosinopenia. Zappert dkk. pada tahun 1893 pertama kali melaporkan eosinopenia sebagai respons inflamasi yang sering terjadi pada infeksi akut.<sup>52</sup> Bass dkk (1975) melaporkan penurunan jumlah eosinofil pada inflamasi akut yang kembali normal setelah penyembuhan dalam beberapa penelitiannya dan pada tahun 1980 berhasil menyebabkan eosinopenia pada kelinci menggunakan faktor kimiotaktik inflamasi akut. Penelitian Gil dkk. (2003) menunjukkan bahwa sindrom inflamasi yang berhubungan dengan hitung eosinofil  $<40 \text{ sel/mm}^3$  berkaitan dengan infeksi bakterial. Penelitian Lipkin tentang potensi hitung eosinofil sebagai prediktor bakteremia juga menunjukkan korelasi positif antara 75 hasil kultur darah pasien yang positif dengan eosinopenia. Pernah juga dilaporkan temuan hitung eosinofil absolut nol pada infeksi bakterial akut bayi.<sup>53</sup>

Mekanisme yang mengendalikan eosinopenia pada infeksi/stres akut meliputi mediasi oleh glukokortikosteroid dan epinefrin adrenal. Selain itu respons eosinopenia awal terhadap infeksi akut diinterpretasikan akibat sekuestrasi cepat eosinofil di sirkulasi perifer, supresi produksi eosinofil dan supresi migrasi eosinofil matur dari sumsum tulang. Proses sekuestrasi eosinofil berhubungan dengan migrasi eosinofil ke tempat inflamasi akibat substansi kemotaktik yang dilepaskan saat inflamasi akut. Substansi utama yang berperan termasuk C5a dan fragmen fibrin yang juga di sirkulasi saat keadaan inflamasi akut.<sup>51,54</sup>



Abidi dkk (2006) melakukan penelitian pada pasien ICU di Maroko dan melaporkan bahwa eosinopenia merupakan penanda diagnosis yang baik untuk membedakan penyebab infeksi dan noninfeksi pada pasien kritis. Dalam penelitiannya, eosinopenia memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dari- pada CRP dalam mendiagnosis sepsis saat admisi ke ICU. Meski belum ada kesepakatan nilai *cutoff* eosinofil yang optimal dan nilainya dapat berbeda tergantung situasi klinis, lokasi dan etiologi infeksi, dalam perbandingan antara kelompok terinfeksi dan tidak terinfeksi, nilai *cutoff* eosinofil 50 sel/mm<sup>3</sup> memberikan sensitivitas 80% dan spesifisitas 91%, sedangkan antara kelompok SIRS dan terinfeksi, nilai *cutoff* 40 sel/mm<sup>3</sup> memberikan sensitivitas 80% dan spesifisitas 80%. Performa diagnostik eosinopenia dalam penelitian ini dapat disandingkan dengan prokalsitonin (sensitivitas 84%, spesifisitas 70%) pada pasien tersangka sepsis dalam penelitian Gibot dkk.<sup>55</sup>

Penelitian Shaaban dkk di Newark (2008) untuk menguji nilai diagnostik eosinopenia dibandingkan prokalsitonin dan CRP menunjukkan bahwa CRP dengan nilai *cutoff* 70 mg/L menghasilkan sensitivitas 94%, spesifisitas 84%, *positive predictive value* (PPV) 83% dan *negative predictive value* (NPV) 94%; prokalsitonin dengan nilai *cutoff* 1.5 µg/L menghasilkan sensitivitas 84%, spesifisitas 92%, PPV 90%, NPV 87%; sedangkan hitung eosinofil pada nilai *cutoff* 50 sel/mm<sup>3</sup> meng- hasilkan sensitivitas 81%, spesifisitas 65%, PPV 66% dan NPV 80%. Perbandingan eosinopenia (<50 sel/mm<sup>3</sup>) dan

antara kelompok infeksi dan noninfeksi menunjukkan perbedaan signifikan (uji Fisher, P= 0,0239). Tidak terdapat perbedaan statistik perbandingan antara CRP dan hitung eosinofil (P= 0.12) dan antara



CRP dan prokalsitonin ( $P= 0.49$ ). Disimpulkan bahwa eosinopenia merupakan penanda diagnosis sepsis di ICU yang sangat sensitif tetapi tidak spesifik dan hitung eosinofil  $>50 \text{ sel/mm}^3$  dapat membantu menyingkirkan kemungkinan infeksi pada pasien yang masuk ke ICU.<sup>52</sup>

Di Indonesia sendiri terdapat penelitian Yefta dkk. di Bandung yang menguji validitas eosinopenia sebagai penanda diagnosis sepsis neonatal bakterialis. Penelitian atas 91 neonatus berusia  $\leq 28$  hari yang dicurigai sepsis menunjukkan rata-rata persentase eosinofil pada kelompok sepsis 1,16% dan pada kelompok bukan sepsis 1,65% ( $p=0,005$ ). Persentase eosinofil  $\leq 0,78\%$  memberikan sensitivitas 69,6% (interval kepercayaan (IK) 95%; 55,9-81,2%), spesifisitas 74,3% (IK 95%; 56,7-87,5%), serta akurasi 71,4% sehingga disimpulkan bahwa eosinopenia dapat digunakan sebagai penanda diagnosis sepsis bakterialis.<sup>53</sup>

Selain sebagai penanda diagnosis, eosinopenia juga dapat berguna sebagai penanda prognosis. Dalam penelitian lainnya, Abidi dkk. juga melaporkan potensi kegunaan hitung eosinofil pada saat admisi dan perawatan 7 hari pertama di ICU sebagai penanda prognosis mortalitas. Pasien kritis yang tidak selamat menunjukkan hitung eosinofil absolut yang signifikan rendah dari saat admisi sampai hari ke tujuh perawatan ICU, dan mortalitas 28 hari pasien dengan eosinopenia lebih tinggi.<sup>55</sup> Di Korea, Kim dkk. melakukan penelitian terhadap 150 pasien anak yang masuk ke ICU dan menyimpulkan bahwa meskipun eosinopenia tidak berguna sebagai penanda

infeksi di *pediatric intensive care unit* (PICU) tetapi berguna sebagai penanda prognosis mortalitas. Hitung eosinofil  $<15 \text{ sel}/\mu\text{L}$  dan persentase eosinofil



<0,25% dapat meningkatkan risiko mortalitas anak di ICU dan dapat membantu klinisi menentukan penatalaksanaan yang tepat.<sup>56</sup>

Jagdeesh dkk di India melakukan penelitian nilai prognostik eosinopenia pada pasien peritonitis perforasi dan melaporkan bahwa eosinopenia (hitung eosinofil absolut <45 sel/cmm) merupakan penanda prognostik mortalitas pasien peritonitis dengan sensitivitas 92,3%, spesifisitas 92,5%, PPV 85%, NPV 99% dan *area under receiver operating curve* (AUROC) 0,96 yang lebih baik daripada CRP pada nilai *cutoff* >7,4 dengan sensitivitas 92,3%, spesifisitas 79%, PPV 41%, NPV 98% dan AUROC 0,93.<sup>57</sup>

Penelitian Terradas dkk. terhadap 2311 pasien di Spanyol dengan episode pertama bakteremia komunitas atau nosokomial menunjukkan bahwa faktor risiko utama mortalitas adalah eosinopenia <0,0454x10<sup>3</sup>/μL. Pada pasien yang selamat didapatkan kecenderungan peningkatan cepat rerata hitung eosinofil ke nilai normal pada hari kedua atau ketiga perawatan. Mereka menyimpulkan bahwa hitung eosinophil dapat digunakan sebagai penanda prognosis pasien bakteremia.<sup>58</sup>

Eosinopenia memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih rendah jika dibandingkan prokalsitonin ataupun kultur darah, akan tetapi eosinopenia merupakan penanda diagnosis sepsis yang menarik karena beberapa kelebihan antara lain lebih murah, lebih mudah, hasil yang dapat diketahui dalam waktu lebih singkat (≤1 jam) dan tersedia hampir di seluruh fasilitas kesehatan. Eosinopenia juga memiliki reliabilitas cukup baik sehingga dapat

klinisi mendiagnosis sepsis lebih dini, memberikan pelayanan yang tepat dan menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien kritis. karena pemeriksaan hitung eosinofil juga dapat membantu



menyingkirkan kemungkinan sepsis, penggunaan antibiotika yang tidak pada tempatnya dapat dihindari dan resistensi antibiotika dapat dikurangi.

#### 5. Hubungan eosinofil dengan disfungsi organ

Sementara mekanisme spesifik dimana eosinofil menyebabkan disfungsi organ memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Yang pertama adalah bahwa infiltrasi eosinofil dalam jaringan dapat dengan sendirinya bersifat patologis jika cukup luas. Misalnya, dalam pneumonia eosinofilik, temuan utama yang diamati pada biopsi paru sering hanya infiltrasi luas eosinofil ke parenkim paru. Kedua, eosinofil juga dapat menyebabkan kerusakan organ melalui fibrosis. Beberapa penelitian *in vitro* telah menunjukkan potensi eosinofil untuk mengaktivasi fibroblast, proliferasi, dan produksi matriks ekstraseluler, kemungkinan melalui sekresi TGF- $\beta$  dan IL-1 $\beta$ .<sup>11,15</sup> *Eosinophil cationic protein* (ECP), salah satu protein eosinofil yang disimpan granula, secara *in vitro* menyebabkan migrasi fibroblast dan pelepasan TGF- $\beta$ , berpotensi melibatkan deposisi protein granula sebagai mekanisme untuk fibrosis jaringan yang dimediasi eosinofil. Eosinofil dalam kondisi tertentu telah diamati menyebabkan hiperkoagulabilitas, yang pada gilirannya dapat meningkatkan kerusakan organ akhir. Efek ini dapat dimediasi melalui efek hiperkoagulasi dan pengaktifan platelet dari protein granula eosinofil.<sup>56</sup>

### C. MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)

MODS dikenal juga sebagai sindrom gagal organ multi sistem. Sindrom

multi sistem merupakan pola klinis dari disfungsi organ yang progresif yang biasa terjadi pada pasien dengan penyakit kritis. *dysfunction* lebih dinamis daripada *failure* yang menunjukkan



bahwa fenomena ini merupakan suatu proses menuju kegagalan sistem organ dalam fungsinya mempertahankan hemostasis. MODS dapat bersifat primer maupun sekunder. Primer jika jejas secara langsung terjadi pada organ-organ tertentu misalnya kontusio paru, gagal ginjal karena rabdomiolisis, atau koagulopati karena transfusi multipel. MODS sekunder terjadi sebagai konsekuensi respon inflamasi yang berlebihan dan bila disebabkan infeksi disebut sepsis.<sup>41</sup>

*The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference* 1992 mendefinisikan MODS sebagai adanya gangguan fungsi organ pada pasien penyakit akut sedemikian hingga homeostasis tidak dapat dipertahankan tanpa suatu intervensi. MODS terjadi bila respon inflamasi atau antiinflamasi pejamu berlebihan, dan kematian dapat terjadi bila respon pejamu terhadap cideraberlebihan atau mengalami insufisiensi.<sup>42</sup>

MODS lebih sering terjadi pada pasien-pasien sepsis (74 vs 43%) dibandingkan dengan pasien-pasien ICU lainnya. Pada lebih dari 1/3 pasien MODS tidak ditemukan fokus infeksi. Faktor resiko utama terjadinya MODS adalah sepsis dan SIRS, penyakit yang berat, syok dan hipotensi berkepanjangan, terdapat fokus jaringan yang mati, trauma berat, operasi besar, kegagalan hati stadium akhir, infark usus, disfungsi hati, usia >65 tahun dan penyalahgunaan alcohol.<sup>43</sup>

Saat ini berbagai teori berusaha untuk menjelaskan patofisiologi MODS.

hipotesis mediator, *gut-as motor*, kegagalan vaskuler, *two hit*, dan erintegrasi. Hipotesis mediator diungkapkan atas dasar a peningkatan nyata kadar TNF $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Hipotesis *gut-as*



*motor* merupakan teori yang paling banyak dibahas saat ini, disebutkan bahwa translokasi bakteri atau produknya menembus dinding usus memicu terjadinya MODS dan malnutrisi dan iskemik intestinal sebagai penyebab translokasi toksin bakteri. Hipotesis terkuat adalah kegagalan mikrovaskuler, pada kasus sepsis dan SIRS terdapat penurunan curah jantung, penurunan tekanan perfusi sistemik atau perubahan selektif perfusi sistem organ yang mengakibatkan hipoperfusi atau iskemik organ. Hipotesis *two hit* yaitu terdapat 2 pola MODS, *one hit* (MODS dini) jejas primer sedemikian masifnya sehingga mempersipit SIRS berat yang seringkali letal. Model *two hit* akibat pembedaha atau trauma yang tidak terlalu berat yang menyebabkan SIRS yang moderat, adanya presipitasi infeksi menyebabkan inflamasi awal menjadi SIRS yang berat yang cukup untuk menginduksi MODS lambat (umumnya 6-8 hari setelah jejas awal). Hipotesis terintegrasi menyatakan bahwa tampaknya MODS merupakan akibat akhir dari disregulasi homeostasis yang melibatkan sebagian besar mekanisme hipotesa yang lain.<sup>43</sup>

Urutan klasik akumulasi MODS adalah gagal respirasi (dalam 72 jam pertama), gagal hati (5-7 hari), intestinal (10-15 hari), dan diikuti gagal ginjal (11-17 hari). Kegagalan hematologi dan miokardial biasanya merupakan manifestasi akhir MODS sedangkan kegagalan SSP dapat terjadi di awal atau akhir perjalanan penyakit. Urutan kegagalan organ ini dipengaruhi oleh proses penyakit akut dan cadangan fisiologis pasien. Secara umum

MODS dibagi atas 4 stadium:

Stadium I : pasien mengalami peningkatan kebutuhan volume cairan, kebutuhan respiratorik ringan, disertai oligouria, hiperglikemik dan



peningkatan kebutuhan insulin.

- Stadium II : pasien mengalami takipnu, hipokapni, hipoksemia, disfungsi hati moderat dan mungkin abnormalitas heatologi.
- Stadium III : terjadi syok dengan azotemia dan gangguan keseimbangan asam basa serta abnormalitas koagulasi yang signifikan.
- Stadium IV : pasien membutuhkan vasopressor, mengalami oligouria/anuria, diikuti kolitis iskemik dan asidosis laktat.

#### D. Skor SOFA

Beberapa tahun terakhir ini telah dikembangkan beberapa model penilaian untuk menggambarkan tingkat keparahan penyakit pada pasien yang dirawat di ruang intensif atau untuk meramalkan outcome perawatan intensif. Sebagai contohnya adalah *Sepsis-related Organ Failure Assessment*, yang kemudian dikenal dengan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dan diperkenalkan pada tahun 1994.<sup>11</sup>

Ada 2 aplikasi mayor pada skor SOFA yaitu untuk memperbaiki pengertian awal tentang disfungsi/gagal organ yang dihubungkan dengan kerusakan berbagai organ dan untuk menilai kesesuaian terapi baru yang diberikan dengan disfungsi/kegagalan organ. Sistem penilaian SOFA mencatat waktu serangkaian kondisi pasien secara keseluruhan.<sup>11,44</sup>

Nilai SOFA rata-rata ataupun nilai SOFA tertinggi merupakan prediktor outcome yang sangat bermanfaat. Skor SOFA dihitung tiap 48 jam hingga

tan. Terlepas dari skor awal, peningkatan skor SOFA dalam 48 jam di ICU dapat memprediksi mortalitas sebesar 50%. Evaluasi terhadap penggunaan obat sedatif pada pasien kritis harus



dilakukan, GCS dapat digunakan untuk menilai.<sup>11,44,45</sup>

Pada defenisi dan penilaian sepsis dan SOFA yang terbaru sesuai dengan hasil dari *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3), ada beberapa perubahan pada skor SOFA. Skor SOFA tidak lagi digunakan sebagai variabel dalam menentukan terapi dari pasien sepsis melainkan sebagai karakteristik dari pasien sepsis. Dengan peningkatan lebih dari 2 maka dijelaskan sudah pasti terjadi disfungsi organ pada pasien sepsis. Oleh karena komponen dalam SOFA seperti kreatinin dan bilirubin dapat dipengaruhi oleh disfungsi organ sebelumnya. Faktor lain seperti angka kardiovaskuler dapat dipengaruhi oleh intervensi iatrogenic.<sup>2</sup>

Pada Sepsis-3 dikeluarkan modifikasi dari SOFA yaitu qSOFA yang lebih mudah digunakan. qSOFA terdiri dari 3 faktor penting yaitu gangguan kesadaran yang ditandai dengan penurunan GCS (*Glasgow Coma Scale*), frekuensi napas lebih dari 22 kali per menit dan tekanan darah sistolik  $\leq$  100mmHg.<sup>2</sup> Cholongitas dkk pada tahun 2006 mengevaluasi sistem skor untuk menilai prognosa pasien kritis dengan sirosis. Didapatkan *organ system failure* (OSF) dan SOFA merupakan prediktor terbaik dibanding *liver predictive scores*.<sup>46</sup>

Tabel 2.3 *The Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)



Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) dengan ventilasi mekanik	<100 (13.3) dengan ventilasi mekanik
Koagulasi Platelet, x10 <sup>3</sup> /ML	≥150	<150	<100	<50	<20
Hati Bilirubin, mg/dL (Mmol/L)	<1.1 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33- 101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardiovaskuler	MAP≥70 mmHg	MAP<70 mmHg	Dopamin <5 atau dobutamin (dosis berapapun)	Dopamin 5.1-15 atau epinefrin ≤0.1 atau norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 atau epinefrin >0.1 atau norepinefrin >0.1
Sistem Saraf Pusat GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ginjal Kreatinin, mg/dL (Mmol/L) Produksi urin, mL/hari	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110- 170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) <500	>5.0 (440) <200

Dikutip dari: Vincent JL<sup>11</sup>

Jones dkk pada tahun 2009 menilai skor SOFA sebagai prediktor keluaran pasien dengan sepsis berat dan sebagai bukti hipoperfusi. Didapatkan kesimpulan skor SOFA memberikan informasi berharga jika diaplikasikan pada pasien dengan sepsis berat dengan tanda-tanda hipoperfusi.<sup>47</sup> Neto dkk pada tahun 2011 mengevaluasi kinerja skor SOFA pada kasus *severe maternal morbidity* (SMM) pada pasien ICU Obstetri. Didapatkan tingginya skor SOFA berhubungan dengan mortalitas, demikian juga dengan penurunan fungsi organ.<sup>48</sup>

## E. KERANGKA TEORI



