

TESIS

**PENGARUH INFEKSI BAKTERI DAN LOKASINYA TERHADAP NILAI
PROKALSITONIN DAN LAKTAT DARAH PADA PASIEN SEPSIS**

**EFFECT OF BACTERIAL INFECTION AND ITS LOCATION ON
PROCALCITONIN AND BLOOD LACTATE VALUES IN SEPTIC PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh

ULFA ANSFOLORITA M.

C015171010



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**PENGARUH INFEKSI BAKTERI DAN LOKASINYA TERHADAP NILAI
PROKALSITONIN DAN LAKTAT DARAH PADA PASIEN SEPSIS**

**EFFECT OF BACTERIAL INFECTION AND ITS LOCATION ON
PROCALCITONIN AND BLOOD LACTATE VALUES IN SEPTIC PATIENTS**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh

ULFA ANSFOLORITA M.

C015171010

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PENGARUH INFEKSI BAKTERI DAN LOKASINYA TERHADAP NILAI PROKALSITONIN DAN LAKTAT DARAH PADA PASIEN SEPSIS

*EFFECT OF BACTERIAL INFECTION AND ITS LOCATION ON PROCALCITONIN
AND BLOOD LACTATE VALUES IN SEPTIC PATIENTS*

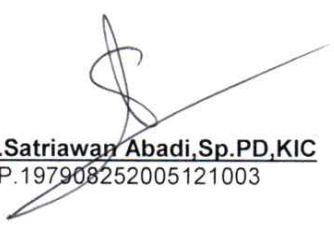
Disusun dan diajukan oleh :

ULFA ANSFOLORITA M

Nomor Pokok : C015171010

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 05 Juli 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui


dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, KIC
NIP. 197908252005121003


dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
NIP. 197006132001121002

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haefani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ulfa Ansfolorita M.

NIM : C015171010

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul: **“PENGARUH INFEKSI BAKTERI DAN LOKASINYA TERHADAP NILAI PROKALSTITONIN DAN LAKTAT DARAH PADA PASIEN SEPSIS”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhannya merupakan hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juli 2022

Yang menyatakan,



Ulfa Ansfolorita M

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** selaku Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Dekan Kedokteran Universitas Hasanuddin dan selaku Sekretaris Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam dan senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih telah menjadi sosok orang tua, guru, dan suri tauladan bagi saya selama ini.

3. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **dr. Uleng Bahrhun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.
6. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.
7. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Terimakasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.

8. **Dr. dr. Harun Iskandar, SpPD, KP, SpP (K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD K-HOM,** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengarahkan, mengayomi dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP,** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengarahkan, mengayomi dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Terima kasih telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.
11. **dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, KIC** selaku Pembimbing 1 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, mengarahkan, membimbing dalam proses pembuatan tesis ini. Terimakasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.
12. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, KPTI** selaku Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, mengarahkan dan membimbing dalam proses pembuatan tesis ini. Terimakasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.

13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
14. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
15. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, Dr. dr. Risna Halim Sp.PD, KPTI, dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD, KAI, dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.** selaku penguji yang telah memberikan bimbingan dan masukan dalam proses pembuatan tesis ini.
16. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Kabupaten Mamasa atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
17. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Vira, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, dan Pak Razak,** paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
18. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik **Angkatan Juli 2017: dr. Febrian Juventianto Sp.PD, dr. Niza Amalya Sp.PD, dr. Fausan Umar Sp.PD, dr. Akiko Sp.PD, dr. Hendra Sp.PD, dr. Refi Sp.PD, dr. A.Idfa Muidah, dr. Roghaya Sp.PD, dr. A. Purnamasari, dr. Rifal, dr. Andhika Hamdany Sp.PD, dr. Andika Sulaiman, dr. I Nyoman Yogi, dan dr. Rizal Fahly.** Terima kasih telah menjadi teman dan saudara saya selama ini. Terima

kasih bantuan dan dukungan kalian untuk saya selama menempuh Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.

19. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya ingin menyampaikan terima kasih kepada kedua orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai, ayahanda **Makkasau S.H, MH** dan Ibunda **Akhriani S.Pd**, untuk semua cinta, kasih sayang, pengorbanan dan doa untuk kesehatan, keselamatan, kelancaran dan kesuksesan selama saya menjalani Pendidikan ini, dan juga kepada saudara-saudara saya, **Budi Meisa**, **Iustika Puspa Sari** dan **Andy Ade Putra**, yang senantiasa selalu mendoakan saya, serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani Pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Juli 2022



Ulfa Ansolorita M.

DAFTAR ISI

JUDUL *i*

HALAMAN JUDUL	<i>i</i>
LEMBAR PENGESAHAN.....	<i>iii</i>
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	<i>iv</i>
KATA PENGANTAR.....	<i>v</i>
DAFTAR SINGKATAN.....	<i>xii</i>
DAFTAR TABEL	<i>xii</i>
DAFTAR GAMBAR.....	<i>xiii</i>
ABSTRAK	<i>xiv</i>
ABSTRACT	<i>xv</i>
BAB I.....	<i>1</i>
PENDAHULUAN	<i>1</i>
I.1 Latar belakang	<i>1</i>
I.2. Rumusan Masalah	<i>3</i>
I.3 Tujuan Penelitian	<i>3</i>
I.4 Manfaat Penelitian	<i>3</i>
BAB II.....	<i>3</i>
TINJAUAN PUSTAKA	<i>3</i>
II.1. Sepsis	<i>4</i>
II.1.1 Definisi sepsis.....	<i>4</i>
II.1.2 Etiologi sepsis.....	<i>4</i>
II.1.3 Patogenesis sepsis	<i>5</i>
II.1.4 Diagnosis sepsis	<i>8</i>
II.2 Prokalsitonin pada sepsis	<i>9</i>
II.3 Laktat darah pada sepsis.....	<i>11</i>
BAB III	<i>12</i>
KERANGKA TEORI DAN VARIABLE PENELITIAN.....	<i>12</i>
III. 1 Kerangka teori	<i>13</i>
III.2 Kerangka konsep.....	<i>13</i>
III.3 Hipotesa penelitian	<i>14</i>
BAB IV.....	<i>14</i>
METODOLOGI PENELITIAN.....	<i>14</i>
IV.1 Desain Penelitian	<i>15</i>
IV.2 Populasi dan Sampel Penelitian	<i>15</i>
IV.4 Metode Pengumpulan Data	<i>15</i>
IV.5 Izin peneliti dan Kelayakan Etik.....	<i>16</i>

IV.6	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	16
IV.7	METODE ANALISA DATA	18
BAB V.....		18
HASIL PENELITIAN		18
V.1	Deskripsi karakteristik sampel penelitian.....	19
V.2	Perbandingan nilai rerata Laktat dan Prokalsitonin berdasarkan patogen penyebab.....	21
V.3	Perbandingan nilai rerata laktat dan prokalsitonin berdasarkan lokasi infeksi22	
BAB VI.....		24
PEMBAHASAN.....		24
VI.1	Analisa pengaruh infeksi bakteri terhadap nilai prokalsitonin.....	24
VI.2	Analisa pengaruh infeksi bakteri terhadap nilai laktat darah.	24
VI.3	Analisa pengaruh lokasi infeksi dengan nilai prokalsitonin.....	25
VI.4	Analisa pengaruh lokasi infeksi dengan nilai laktat darah.	26
BAB VII.....		27
PENUTUP		27
VII.1	RINGKASAN.....	27
VII.2	Kesimpulan.....	27
VII.3	Saran	27
DAFTAR PUSTAKA		28
LAMPIRAN.....		31

DAFTAR SINGKATAN

CD 14	: <i>Cluster of differentiation 14</i>
CXCL	: <i>Chemokine CXC Ligand</i>
ICAM-1	: <i>intracellular adhesion molecule-1</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
iNOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IVD	: <i>Intravascular device</i>
IV-CRI	: <i>Intravascular Catheter Related Infection</i>
LBP	: <i>Lipopolisakarida-binding protein</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic Acid</i>
MDP	: <i>Muramyl Dipeptides</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NO	: <i>nitrikoksida</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated Molecular Patterns</i>
PCT	: <i>Prokalsitonin</i>
PGK	: <i>penyakit ginjal kronis</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
<i>qSOFA</i>	: <i>quick SOFA</i>
SAP	: <i>serum amyloid P</i>
SOFA	: <i>Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment</i>
SSTI	: <i>skin and soft tissue infection</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
VCAM	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 5. 1 Karakteristik sampel penelitian.....	19
Tabel 5. 2 Nilai rerata Prokalsitonin dan laktat darah.....	20
Tabel 5. 3 Perbandingan nilai laktat dan prokalsitonin berdasarkan patogen penyebab	22
Tabel 5. 4 Perbandingan nilai laktat dan prokalsitonin menurut lokasi infeksi	23

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme sepsis secara kompleks 13
Gambar 2. Kriteria klinis dalam mengidentifikasi sepsis dan syok sepsis.³ 9

ABSTRAK

Ulfa Ansolorita M: Pengaruh Infeksi Bakteri dan Lokasinya terhadap nilai Prokalsitonin dan Laktat darah pada pasien Sepsis. (dibimbing oleh : Satriawan Abadi, Sudirman Katu)

Latar Belakang: Sepsis merupakan beban kesehatan global utama dengan insiden dan mortalitas yang tinggi. Sepsis sebagian besar disebabkan oleh infeksi bakteri. Berdasarkan lokasi infeksi, penyebab sepsis terbanyak adalah infeksi paru (31%) diikuti infeksi intra abdomen (26,3%), infeksi saluran kemih (18,4%) dan jaringan lunak (10,9%). Pada sepsis, ada beberapa tes termasuk prokalsitonin dan laktat darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh infeksi bakteri dan lokasi infeksi terhadap nilai prokalsitonin dan laktat darah.

Metode: Data diambil dari rekam medis pasien yang dirawat dengan sepsis, melibatkan 51 subjek sesuai kriteria inklusi, dari Januari hingga Desember 2019. Infeksi bakteri didefinisikan berdasarkan hasil kultur, lokasi infeksi didasarkan pada penilaian dokter dari lokasi infeksi awal yang mengarah ke sepsis. Nilai laktat dan prokalsitonin diambil ketika pasien didiagnosis dengan sepsis. Hasil uji statistik akan signifikan jika $p < 0,05$.

Hasil: Nilai rerata prokalsitonin lebih tinggi pada infeksi bakteri ($63,39 \pm 75,32$) ng/ml dibandingkan pada infeksi non bakteri ($40,32 \pm 63,20$) ng/ml, sedangkan laktat lebih tinggi pada infeksi non bakteri ($3,55 \pm 2,3$) mmol/L daripada bakteri ($2,89 \pm 1,27$) mmol/L. Berdasarkan lokasi infeksi, rerata prokalsitonin lebih tinggi pada Infeksi Terkait Kateter Intravaskular ($84,87 \pm 90,45$) ng/ml dibandingkan lokasi lain, sedangkan laktat lebih tinggi pada infeksi Kulit dan Jaringan Lunak ($3,80 \pm 2,22$) mmol /L, tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$)

Kesimpulan: Infeksi bakteri dan lokasi infeksi tidak berpengaruh terhadap nilai prokalsitonin dan laktat darah

Kata kunci: Bakteri, kultur, prokalsitonin, laktat, lokasi infeksi, sepsis.

ABSTRACT

Ulfa Ansfolorita M: Effect of Bacterial Infection and Its Location on Blood Procalcitonin and Lactate values in Sepsis patients. (supervised by : Satriawan Abadi, Sudirman Katu)

Background: Sepsis is a major global health burden with high incidence and mortality. Sepsis is mostly caused by a bacterial infection. Based on the location of infection, the most common causes of sepsis were pulmonary infections (31%) followed by intra-abdominal infections (26.3%), urinary tract infections (18.4%) and soft tissue (10.9%). In sepsis, there are several tests including procalcitonin and blood lactate. This study aimed to determine the effect of bacterial infection and the location of infection on the procalcitonin and blood lactate values.

Methods: data was taken from medical records of patients treated with sepsis, involving 51 subjects according to the inclusion criteria, from January to December 2019. Bacterial infection was defined based on culture results, the location of infection was based on the doctor's assessment of the site of the initial infection leading to sepsis. Lactate and procalcitonin values were taken when the patient was diagnosed with sepsis. The statistical test results will be significant if $p < 0.05$.

Results: The mean value of procalcitonin was higher in bacterial infections (63.39 ± 75.32) ng/ml than in non-bacterial infections (40.32 ± 63.20) ng/ml, while lactate was higher in non-bacterial infections ($3,55 \pm 2,3$) mmol/L than bacteria ($2,89 \pm 1,27$) mmol/L. Based on the location of infection, the mean of procalcitonin was higher in Intravascular Catheter Related Infection (84.87 ± 90.45) ng/ml compared to other locations, while lactate was higher in Skin and Soft Tissue infections (3.80 ± 2.22) mmol /L, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$)

Conclusion: Bacterial infection and location of infection have no effect on procalcitonin and blood lactate values

Keywords: Bacteria, culture, procalcitonin, lactate, location of infection, sepsis.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Sepsis merupakan ancaman kesehatan global utama dengan insiden dan kematian yang tinggi. Pada tahun 2017, diperkirakan 48,9 juta kasus insiden sepsis tercatat di seluruh dunia dan 11 juta kematian terkait sepsis dilaporkan mewakili 19,7% dari semua kematian global. Insiden sepsis secara global lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria (717 vs 643 kasus per 100.000), tetapi kematian terkait sepsis lebih tinggi pada pria (164 vs 134 per 100.000).¹ Di Indonesia, pada tahun 2013-2016 didapatkan dari 14.076 pasien sepsis, 8.200 (58,3%) meninggal dunia, dengan rata-rata biaya rumah sakit yang dikeluarkan per pasien sepsis yang masih hidup dan meninggal adalah masing-masing USD 1.011 dan USD 1.406. Beban ekonomi nasional penyakit sepsis di Indonesia pada 100.000 pasien diperkirakan USD 130 juta.²

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), menyatakan sepsis sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang terjadi karena disregulasi respon host terhadap infeksi.³ Sepsis dapat disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, jamur dan protozoa. Namun paling banyak disebabkan oleh infeksi bakteri, baik gram negatif maupun gram positif.⁴ Berdasarkan lokasi infeksi, sepsis lebih sering terjadi pada infeksi paru (31%) diikuti infeksi intraabdomen (26,3%), infeksi saluran kemih (18,4% dan infeksi jaringan lunak (10,9%).⁵

Pada sepsis, terdapat beberapa pemeriksaan diantaranya prokalsitonin dan laktat darah. Prokalsitonin adalah prekursor peptida kalsitonin dan merupakan bagian dari kaskade inflamasi pada sepsis. Pada penelitian Self dkk⁶ dan Bassetti dkk⁷ didapatkan nilai prokalsitonin yang lebih tinggi pada infeksi bakteri dibandingkan patogen penyebab infeksi lainnya. Pada penelitian Handayani dkk⁸ berdasarkan jenis bakterinya, prokalsitonin lebih tinggi pada infeksi gram negatif dibandingkan infeksi gram positif. Bila berdasarkan lokasi infeksi, penelitian oleh Yan dkk⁹, pada infeksi yang berasal dari lokasi infeksi intraabdomen memiliki nilai prokalsitonin yang tinggi dibandingkan lokasi infeksi lainnya. Sedangkan pada penelitian Thomas-Ruddel dkk¹⁰ infeksi yang berasal dari lokasi infeksi saluran kemih memiliki nilai prokalsitonin yang tinggi dibandingkan lokasi lainnya.

Selain peningkatan prokalsitonin, juga terjadi peningkatan laktat darah pada sepsis, sebagai akibat adanya disfungsi organ, sehingga peningkatan kadar laktat darah tersebut dapat dijadikan sebagai prediktor luaran pasien sepsis.¹¹ Pada penelitian Kim dkk¹² didapatkan bahwa kadar laktat darah lebih tinggi pada infeksi bakteri dibandingkan infeksi non bakteri. Bila berdasarkan lokasi infeksi, penelitian Kara dkk¹³ didapatkan kadar laktat lebih tinggi pada infeksi paru dan *bloodstream-Catheter infection* dibandingkan lokasi infeksi lainnya.

Terdapat perbedaan data dan kurangnya penelitian pada pengaruh infeksi bakteri dan lokasinya terhadap peningkatan nilai prokalsitonin dan laktat darah. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut di atas, maka diajukan rumusan masalah yaitu "Bagaimana pengaruh infeksi bakteri dan lokasinya dengan nilai prokalsitonin dan laktat darah pada pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusoso ? ”

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh infeksi bakteri dan lokasinya terhadap nilai prokalsitonin dan laktat darah pada pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusoso.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh infeksi bakteri terhadap nilai prokalsitonin dan laktat darah pada pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusoso.
2. Mengetahui pengaruh tiap lokasi infeksi terhadap nilai prokalsitonin dan laktat darah pada pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusoso.

I.4 Manfaat Penelitian

Memberi informasi tentang pengaruh infeksi bakteri dan tiap lokasinya terhadap nilai prokalsitonin dan laktat darah pada pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusoso

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Sepsis

II.1.1 Definisi sepsis

Berdasarkan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) tahun 2016, Sepsis didefinisikan sebagai suatu keadaan disfungsi organ yang bersifat mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Dalam praktek klinis, disfungsi organ dapat ditandai dengan peningkatan skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA) sebesar 2 poin atau lebih, yang dikaitkan dengan mortalitas di rumah sakit lebih dari 10%.³

II.1.2 Etiologi sepsis

Kultur darah merupakan *gold standart* untuk mengetahui etiologi sepsis. Namun pemeriksaan ini dapat menghasilkan negatif palsu akibat penggunaan antibiotik sebelumnya. Awalnya sepsis digambarkan sebagai sindrom yang terutama dipicu oleh bakteri gram-negatif. Namun, insiden infeksi bakteri Gram-positif dan jamur telah meningkat selama dekade terakhir. Selain itu studi epidemiologi didapatkan perbedaan pola infeksi, dimana bakteri Gram-positif lebih sedikit ditemukan menyebabkan sepsis di Asia dan lebih banyak ditemukan di Amerika Utara dan Eropa. Meskipun virus memiliki angka prevalensi yang rendah (<5%), namun penyebab virus masih harus dipertimbangkan pada pasien dengan sepsis. Bakteri utama penyebab sepsis adalah *Staphylococcus aureus* (Gram-positif), spesies *Pseudomonas* (spp.) dan *Escherichia coli* (Gram-negatif). Jamur patogen

utama pada sepsis adalah *Candida albicans*, yang dikaitkan dengan tingkat kematian yang relatif tinggi. Untuk Virus, serotipe influenza dan virus dengue merupakan virus patogen tersering.⁴

II.1.3 Patogenesis sepsis

Inflamasi merupakan respon imunitas tubuh terhadap berbagai macam stimulasi imunogen dari luar, sebuah upaya tubuh untuk eradikasi organisme penyebab. Mediator inflamasi sangat kompleks karena melibatkan banyak sel dan mediator yang dapat mempengaruhi satu sama lain. Sitokin sebagai mediator inflamasi tidak berdiri sendiri dalam sepsis. Banyak faktor lain non sitokin yang sangat berperan dalam menentukan perjalanan suatu penyakit. Respon tubuh terhadap suatu patogen melibatkan bermacam-macam komponen sistem imun dan berbagai macam sitokin baik yang bersifat proinflamasi dan antiinflamasi.¹⁴

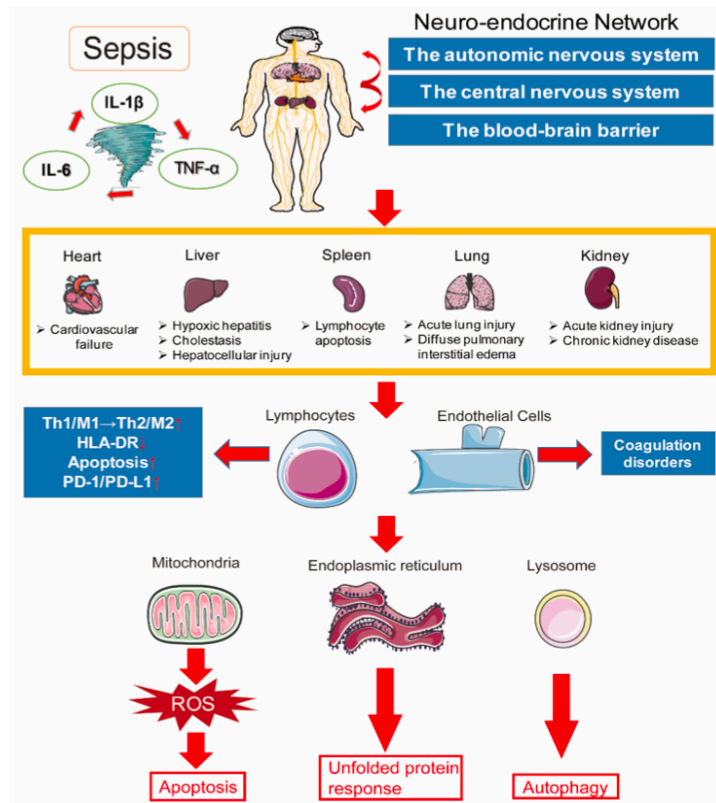
Terdapat tiga fase respon inflamasi dalam sepsis: 1) pelepasan toksin bakteri; 2) pelepasan mediator (sitokin) sebagai respon terhadap infeksi; dan 3) efek dari mediator spesifik yang berlebihan. Pada fase 1, bakteri gram negatif dan positif mampu menyebabkan sepsis melalui endotoksin dan eksotoksin. Bakteri gram negatif memiliki lipopolisakarida (LPS) sebagai endotoksin. Lipopolisakarida-binding protein (LBP) yang bersirkulasi di darah dan cairan ekstrasel, mengikat lipid A (bagian yang bersifat bioaktif pada LPS) dan membawa LPS ke cluster of differentiation 14 (CD14) pada monosit, makrofag, dan neutrofil. Interaksi antara kompleks LBP-LPS dan reseptor CD14, memungkinkan LPS berikatan dengan TLR4, sehingga menimbulkan sinyal untuk dihantarkan ke inti sel, untuk selanjutnya merangsang produksi dan pelepasan mediator inflamasi. Bakteri gram

positif memiliki Lipoteichoic Acid (LTA) dan Muramyl Dipeptides (MDP) sebagai endotoksin dan superantigen sebagai eksotoksin.¹⁵

Selanjutnya pada fase 2, interaksi antara Pattern Recognition Receptors (PRRs) dan Pathogen-associated Molecular Patterns (PAMPs) menyebabkan aktivasi nuclear factor kappa B (NF- κ B), suatu faktor transkripsi yang memicu sintesis dan pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, dan chemokine CXC Ligand 8 (CXCL-8 (IL-8)). Sitokin TNF- α dan IL-1 mengaktifkan endotel dan menyebabkan endotel meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti selektin-E, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), dan Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) sebagai ligan untuk integrin dari leukosit. Selain itu, TNF- α dan IL-1 meningkatkan sekresi kemokin seperti CXCL1 yang akan terikat pada reseptornya di neutrofil, dan CCL2 (atau monocyte chemoattractant protein-1) di monosit, sehingga meningkatkan afinitas integrin leukosit terhadap ligannya, dan meningkatkan migrasi leukosit. Sitokin TNF- α , IL-1, dan IL-6 juga menginduksi hati untuk mengekspresikan protein fase akut seperti CRP, serum amyloid P (SAP), dan fibrinogen. Superantigen mengaktifkan limfosit T dan merangsang produksi IL-2 dan Interferon- γ (IFN- γ). Interleukin-2 adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit T naive menjadi limfosit T efektor. Interferon- γ berperan penting dalam imunitas yang dimediasi sel terhadap mikroba intrasel, mengaktifkan inducible nitric oxide synthase (iNOS), dan meningkatkan migrasi leukosit. Selain itu, IL-2 dan IFN- γ memicu makrofag untuk melepaskan TNF- α dan IL-1.¹⁵

Pada fase 3, sitokin proinflamasi mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi reseptor adhesi dan menyebabkan kerusakan sel endotel dengan menginduksi adhesi neutrofil, monosit, makrofag, dan trombosit ke sel endotel. Sel-sel efektor ini melepaskan mediator seperti protease, oksidan, prostaglandin, dan leukotrien, yang akan merusak endotel sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, dan gangguan keseimbangan prokoagulan-antikoagulan. Peningkatan aktivitas Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) meningkatkan sintesis berlebihan nitrikoksida (NO), yaitu suatu vasodilator poten dan merupakan mediator kunci pada syok septik.¹⁵

Sepsis bukan hanya proses respon inflamasi sistemik atau gangguan kekebalan, melainkan melibatkan perubahan fungsi beberapa organ dalam tubuh. Patogenesis sepsis sangat kompleks, termasuk ketidakseimbangan respon inflamasi, disfungsi imun, kerusakan mitokondria, koagulopati, kelainan jaringan imun neuroendokrin, stres retikulum endoplasma, autophagy, dan proses patofisiologi lainnya, dan akhirnya mengarah pada disfungsi organ gambar 1.¹⁶

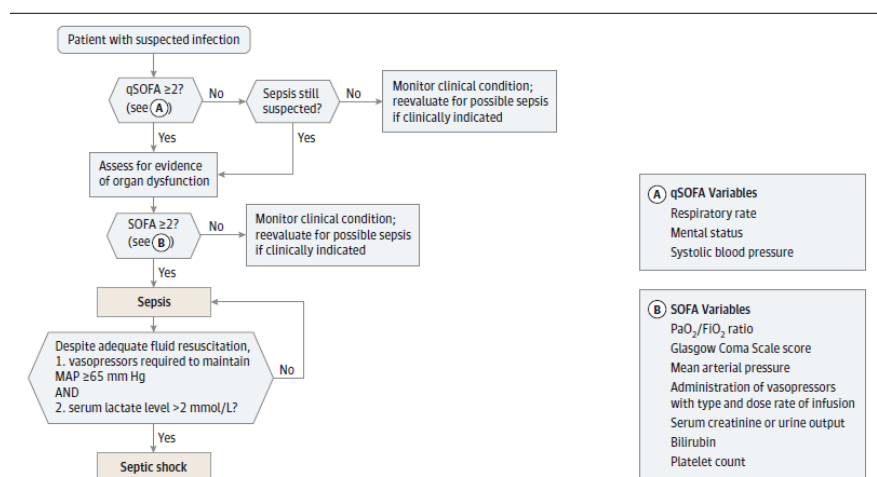


Gambar 1. Mekanisme sepsis secara kompleks

II.1.4 Diagnosis sepsis

Setelah definisi sepsis menjadi disfungsi organ, maka kriteria klinis sepsis berubah. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut oleh karena konsekuensi infeksi yang dirumuskan menggunakan skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) pada gambar 2. Skor SOFA dapat menilai fungsi respirasi, koagulasi, hepatik, sistem saraf pusat, dan ginjal. Oleh karena skor SOFA memerlukan pemeriksaan laboratorium, pada awal identifikasi kecurigaan sepsis oleh karena infeksi, kita dapat menggunakan qSOFA (quick SOFA) atau pengukuran cepat skor SOFA dengan kriteria pengukuran laju pernapasan > 22 / menit, adanya perubahan kesadaran, dan tekanan darah sistolik ≤ 100 mm Hg.

Meskipun skor qSOFA dianggap kurang akurat dibandingkan skor SOFA, namun pengukuran pada qSOFA tidak memerlukan uji laboratorium dan dapat dinilai dengan cepat dan berulang. Konsensus menyarankan kriteria qSOFA dapat digunakan untuk mendorong para dokter agar lebih memeriksa lebih lanjut tentang kecurigaan adanya disfungsi organ, agar dapat memberikan terapi yang sesuai dan mempertimbangkan rujukan ke perawatan selanjutnya sesuai kondisi pasien.³



Gambar 2. Kriteria klinis dalam mengidentifikasi sepsis dan syok sepsis

II.2 Prokalsitonin pada sepsis

Prokalsitonin merupakan biomarker yang paling sering dipelajari dan rutin digunakan serta direkomendasikan saat ini di beberapa negara. Kadar PCT serum meningkat pada sepsis. Kadar PCT normal di bawah 0,5 ng/ml dan kadar PCT >2 ng/ml memiliki risiko tinggi untuk sepsis. Waktu paruh kadar PCT adalah 24-36 jam.¹⁷ Prokalsitonin sendiri adalah suatu protein fungsional yang terdiri dari 114 sampai 116 asam amino. Produksinya diatur oleh gen kalsitonin 1 (CALC-1) pada kromosom 11. Produk dari gen ini, prePCT, mengalami pembelahan proteolitik yang menghasilkan PCT, yang selanjutnya diproses menjadi molekul kalsitonin yang matang. Transkripsi dan translasi gen CALC-1 biasanya terbatas pada sel C

tiroid dan, pada tingkat lebih rendah, sel neuroendokrin lainnya. Produksi diaktifkan di semua jaringan parenkim dalam menanggapi infeksi bakteri, dimediasi oleh sitokin interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin-1 β (IL- β). Produksi PCT dilemahkan oleh interferon- γ yang terutama disekresi sebagai respons terhadap infeksi virus. Karakteristik ini membuat PCT menjadi penanda yang lebih spesifik untuk infeksi bakteri.¹⁸

Pada keadaan inflamasi akibat bakteri kadar PCT selalu > 2 ng/ml. Pada kasus akibat infeksi virus kadar PCT $> 0,05$ ng/ml tetapi biasanya < 1 ng/ml. Kepekatan serum procalcitonin meningkat saat inflamasi sistemik, khususnya ketika hal tersebut disebabkan oleh infeksi bakteri. Kadar PCT muncul cepat dalam 2 jam setelah rangsangan, puncaknya setelah 12 sampai 48 jam dan secara perlahan menurun dalam 48 sampai 72 jam. Penurunan yang lambat atau tidak adanya penurunan kadar PCT selama 48 jam sesudah rawat inap berkaitan dengan hasil pemeriksaan yang buruk. Pada kasus dengan kematian, kadar serum PCT tidak pernah $< 1,1$ ng/ml. Namun demikian, jelas bahwa SIRS oleh sebab apapun, berhubungan dengan peningkatan kadar PCT yang berkaitan dengan keparahan sistemik.¹⁹

Keadaan lain yang dapat meningkatkan prokalsitonin diantaranya adalah pada pasien gangguan ginjal. Tingkat prokalsitonin awal yang lebih tinggi dari normal terlihat pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) terlepas dari apakah mereka sedang menjalani terapi penggantian ginjal atau tidak. Dengan tidak adanya infeksi, sekitar 36% pasien PGK yang naif dialisis memiliki kadar PCT $\geq 0,5$ g/L, sementara dengan adanya infeksi, 36-100% akan memiliki PCT $\geq 0,5$ g/L.

Prokalsitonin pada pasien dengan PGK stadium 5 yang tidak dalam terapi pengganti ginjal rata-rata antara 0,1-1,8 g/L. Patofisiologi peningkatan PCT pada pasien ini dianggap sebagai efek tidak langsung dari penurunan fungsi ginjal, sehingga mengakibatkan peningkatan konsentrasi serum metabolit proinflamasi yang merangsang sistem kekebalan dan menyebabkan peradangan sehingga terjadi pelepasan PCT ke dalam sirkulasi.²⁰

II.3 Laktat darah pada sepsis

Laktat darah telah lama diketahui sebagai indikator beratnya penyakit dan sebagai faktor prediktor prognosis. Laktat darah dapat juga digunakan sebagai monitor pengelolaan syok dan sebagai variabel prognosis pada berbagai keadaan akut dan kritis. Hiperlaktatemia dapat terjadi karena adanya hipoperfusi jaringan dan mewakili petanda adanya hipoksia jaringan. Bila hantaran O₂ tidak mencukupi kebutuhan oksigen jaringan, terjadi mekanisme kompensasi dengan meningkatkan ekstraksi O₂. Bila mekanisme kompensasi telah mengalami kelelahan maka terjadi hipoksia jaringan yang menyebabkan metabolisme anaerobik dan sebagai akibatnya terjadi peningkatan produksi laktat.²¹

Peningkatan kadar laktat darah dapat terjadi pada berbagai keadaan diluar sepsis. Keadaan ini termasuk penyakit-penyakit hepar, keadaan syok (kardiogenik, obstruktif), trauma, kejang, keracunan alkohol, asetaminofen, kelebihan aktivitas otot, luka bakar, iskemia, defisiensi tiamin, ketoasidosis diabetikum, keganasan, dan kelainan metabolisme bawaan.²¹ Selain keadaan tersebut diatas peningkatan laktat adalah fenomena multifaktorial, sangat spesifik pada pasien dan penyakit dasar. Peningkatan laktat dapat terjadi karena penurunan pembersihan atau

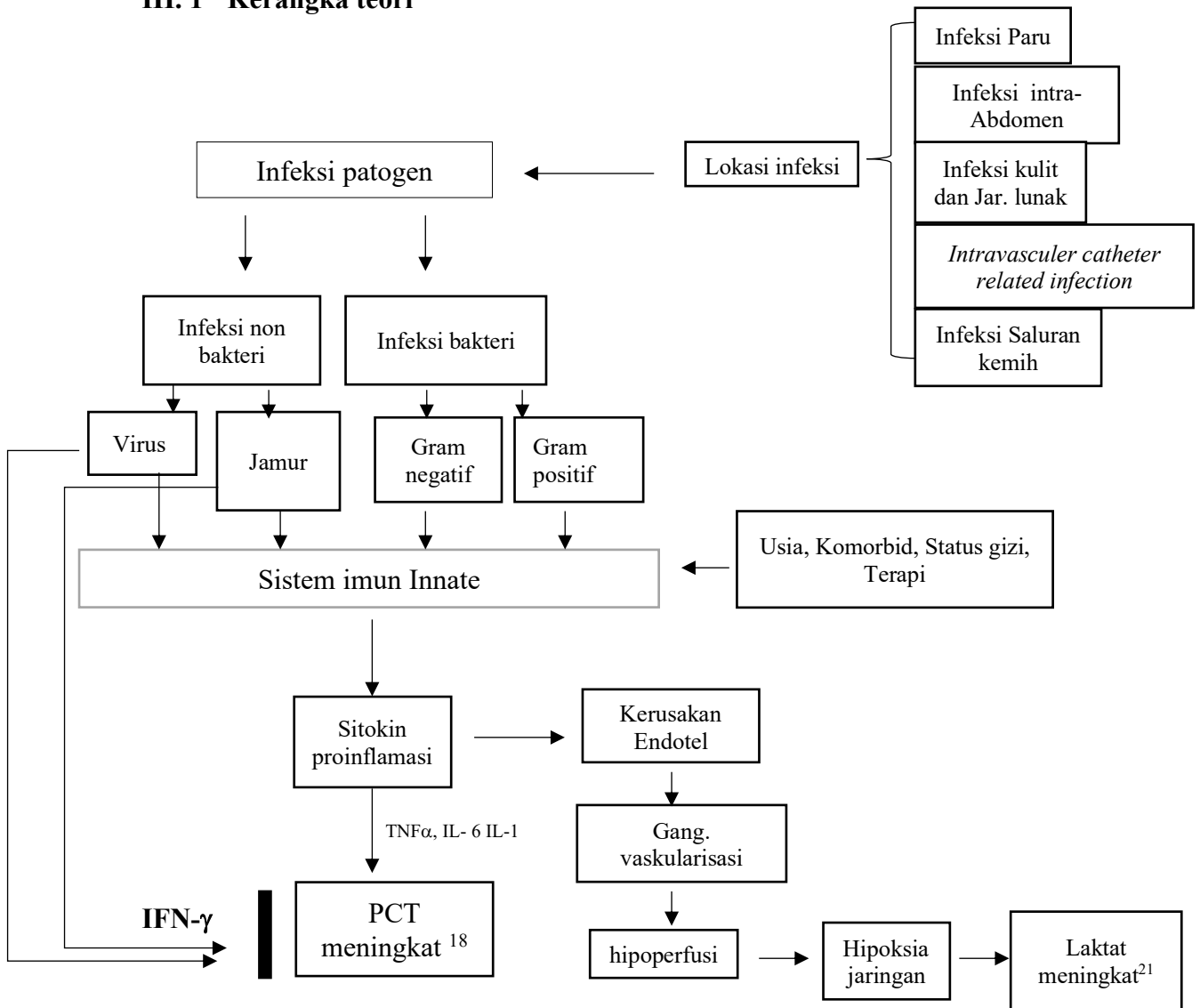
peningkatan produksi laktat atau kombinasi keduanya. Beberapa faktor lain seperti hipoperfusi, disfungsi mitokondria, disfungsi hati dan keadaan hipermetabolik juga dapat meningkatkan kadar laktat dalam darah.²²

Dalam keadaan normal, sebagian besar jaringan dapat mengekstraksi sebanyak 70% dari oksigen yang dikirim sebelum metabolisme anaerobik. Namun, pada keadaan sepsis dan syok septik, rasio ekstraksi oksigen kritis ini diturunkan hingga 50% atau kurang sehingga pembentukan asam laktat meningkat pada pengiriman oksigen yang biasanya cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen aerobik. Disfungsi mikrosirkulasi, yang mengganggu pengiriman oksigen ke jaringan, dan disfungsi mitokondria, yang mengganggu utilitas oksigen, terjadi pada pasien dengan sepsis sehingga dalam oksigenasi yang memadai, metabolisme anaerobik terjadi dan piruvat dialihkan ke produksi laktat.¹¹

BAB III

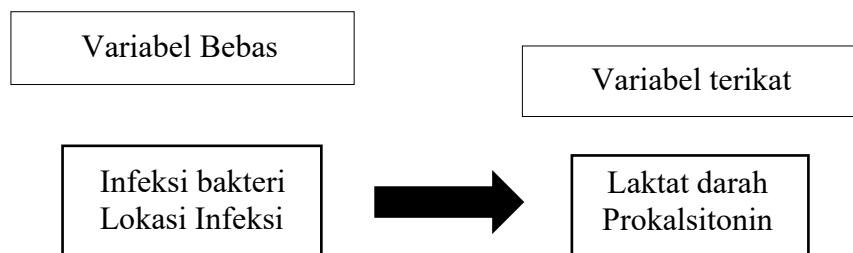
KERANGKA TEORI DAN VARIABLE PENELITIAN

III.1 Kerangka teori



Gambar 3. Kerangka teori

III.2 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

III.3 Hipotesa penelitian

1. Infeksi bakteri menyebabkan peningkatan nilai prokalsitonin darah lebih tinggi dibandingkan infeksi non bakteri.
2. Infeksi bakteri menyebabkan peningkatan nilai laktat darah lebih tinggi dibandingkan infeksi non bakteri.
3. Lokasi infeksi intra abdomen menyebabkan peningkatan nilai prokalsitonin lebih tinggi dibandingkan lokasi infeksi lainnya.
4. Lokasi infeksi paru menyebabkan peningkatan nilai laktat lebih tinggi dibandingkan lokasi infeksi lainnya.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN