

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA BALANS CAIRAN KUMULATIF DENGAN  
LAMA PERAWATAN DAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS DI  
PERAWATAN *INTENSIVE CARE UNIT* RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO**

*Correlation Between Cumulative Fluid Balance with The Length of Stay and  
Mortality of Sepsis Patients during Treatment in Intensive Care Unit of Dr  
Wahidin Sudirohusodo Central Hospital*

**GUSRIADI  
C113216208**



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

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

HUBUNGAN ANTARA BALANS CAIRAN KUMULATIF DENGAN  
MORTALITAS PASIEN SEPSIS DI PERAWATAN *INTENSIVE CARE UNIT*  
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Gusriadi

Nomor Pokok : C113216208

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 15 Februari 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

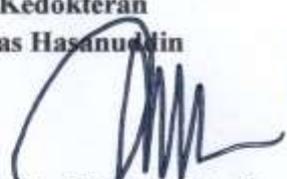
Pembimbing Pendamping,

  
Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-KIC  
NIP. 196111221996031001

  
Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV  
NIP. 196403051999031002

Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN  
NIP. 197410312008011009

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes.Sp.PD-KGH,Sp.GK  
NIP: 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Gusriadi  
NIM : C113216208  
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “Hubungan antara Balans Cairan Kumulatif dengan Lama Perawatan dan Mortalitas Pasien Sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo” yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, Februari 2022

Yang membuat pernyataan



Gusriadi

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Hubungan Antara Balans Cairan Kumulatif Dengan Lama Perawatan dan Mortalitas Pasien Sepsis di Perawatan *Intensive Care Unit* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo”.

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. Dwia Aries Tina P., MA, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Bapak Prof. dr. Budu, M. Med, Sp.M (K), Ph.D. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-KIC selaku pembimbing I dan Bapak Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV selaku pembimbing II serta Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Si selaku pembimbing III atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Bapak Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC-KAKV, dr. Muh. Rum, M.Kes, Sp.An-KIC dan dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes, Sp.An-KIC selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Seluruh keluarga; orang tua, mertua, istri dan anakku yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari 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, Februari 2022

Peneliti

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
Halaman Judul.....	i
Halaman Persetujuan .....	ii
Pernyataan Keaslian Penelitian.....	iii
Kata Pengantar .....	iv
Daftar Isi .....	vi
Daftar Tabel.....	viii
Daftar Gambar .....	ix
Abstract .....	x
Abstrak .....	xi
<b>BAB I    PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	
11     D. Manfaat Penelitian .....	5
D. Hipotesis Penelitian .....	5
E. Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB II    TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Sepsis .....	7
B. Definisi Sepsis .....	7
C. Insiden Sepsis .....	7
D. Etiologi.....	8
E. Patogenesis .....	8
F. Penanganan .....	13
G. Kerangka Teori .....	14
<b>BAB III    KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>	
A. Kerangka Konsep .....	15
<b>BAB IV    METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian .....	16
B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	16

C. Populasi.....	16
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	16
E. Perkiraan Besar Sampel .....	16
F. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi .....	16
G. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik .....	16
H. Metode Kerja. ....	17
I. Alur Penelitian .....	18
J. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel .....	18
K. Definisi Operasional .....	19
G. Pengolahan dan Analisa Data .....	21
<b>BAB V        HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil.....	24
B. Pembahasan.....	30
<b>BAB VI  KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan. ....	32
B. Saran. ....	32
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	

## DAFTAR TABEL

No. Tabel	Judul Tabel	Hal
Tabel 1	Karakteristik umur, berat badan, tinggi badan, dan IMT berdasarkan mortalitas.....	22
Tabel 2	Karakteristik jenis kelamin berdasarkan mortalitas.....	22
Tabel 3	Gambaran balans cairan pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	23
Tabel 4	Hubungan balans cairan dengan mortalitas pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	23
Tabel 5	Korelasi balans cairan dengan skor SOFA dan lama rawat pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	24
Tabel 6	Gambaran lama rawat dan mortalitas pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	24
Tabel 7	Hubungan komorbid dan balans cairan dengan lama rawat pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	25
Tabel 8	Hubungan skor SOFA dan lama rawat dengan mortalitas pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	25
Tabel 9	Hubungan komorbid dan balans cairan dengan mortalitas pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	26
Tabel 10	Hubungan mortalitas dengan Balans cairan pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	27

## DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	Respon inflamasi pada sepsis.....	6
Gambar 2	Respon Imun terhadap infeksi organisme.....	8
Gambar 3	Skor SOFA/ <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> .....	10
Gambar 4	Kerangka Teori.....	12
Gambar 5	Kerangka konsep.....	13
Gambar 6	Alur Penelitian.....	16

## ABSTRACT

**GUSRIADI.** *Correlation Between Cumulative Fluid Balance with The Mortality of Sepsis Patients during Treatment in Intensive Care Unit of Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital (Supervised by Syamsul Hilal Salam and Hisbullah)*

Fluid management in sepsis patients is crucial, especially in the first three hours after sepsis diagnosis is established. However, excessive fluid administration will increase patient's mortality. This study aims to determine the correlation between cumulative fluid balance and mortality in patients with sepsis and/or septic shock admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of Dr. Wahidin Sudirohusodo Centra Hospital, Makassar. This was an analytical observational study with a retrospective approach. The population included in this study were patients with a diagnosis of sepsis and septic shock who were admitted to the ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo Centra Hospital, Makassar from January to December 2021 with a total sample of 56 people. Data were analyzed using Mann Whitney and Chi Square statistical tests with a significance level of  $\alpha=0.05$ . Data were analyzed using SPSS 25.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL). The mean cumulative fluid balance in septic patients is  $-1299.51 \pm 5228.34$  ml. Based on fluid balance category, 24 people (42.9%) have positive balance and 32 people (57.1%) have negative balance. There is a correlation between cumulative fluid balance and mortality in sepsis patients treated in ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital ( $p < 0.001$ ), out of 24 patients with positive balance, the death percentage is 66.7% and 33.3% of patients survived, while out of 32 patients with negative balance, the percentage of death is 18.7% and 81.3% of patients survived. There is a correlation between cumulative fluid balance and mortality of septic patients in the ICU, where a positive cumulative fluid balance will cause a higher mortality rate or risk of death compared to a negative cumulative fluid balance.

Keywords: Cumulative fluid balance, mortality, sepsis, ICU



## ABSTRAK

**GUSRIADI.** Hubungan antara Balans Cairan Kumulatif dengan Mortalitas Pasien Sepsis Selama Perawatan di Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo (dibimbing oleh Syamsul Hilal Salam dan Hisbullah).

Manajemen cairan pada pasien sepsis dan syok sepsis sangat penting terutama dalam 3 jam pertama setelah diagnosis sepsis ditegakkan. Akan tetapi, apabila pemberian cairan dilakukan secara berlebihan maka akan berakibat buruk bagi pasien. Penelitian ini bertujuan mengetahui dampak atau hubungan antara balans cairan kumulatif dengan prognosis pasien sepsis dan atau syok sepsis yang dirawat di Intensive Care Unit (ICU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan retrospektif. Populasi yang termasuk dalam penelitian, ini adalah pasien dengan diagnosis sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai Januari - Desember 2021 dengan jumlah sampel sebanyak 56 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistik Mann Whitney dan Chi Square dengan tingkat kemaknaan of 0.05. Data dianalisis dengan menggunakan SPSS 25.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa balans cairan kumulatif pada pasien sepsis rata-rata  $-1299.51 \pm 5228.34$  ml. Adapun balans cairan ketika dikategorikan didapatkan positif 24 orang (42.9%) dan negatif 32 orang (57.1%). Terdapat hubungan balans cairan kumulatif dengan mortalitas pada pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo ( $p < 0.001$ ), dari 24 pasien dengan balans cairan kumulatif yang positif didapatkan persentase kematian 66,7 % dan hidup 33,3%, sedangkan pada balans cairan kumulatif negatif didapatkan 32 pasien dengan persentase kematian 18,7% dan hidup 81,3%. Dengan demikian terdapat hubungan antara balans cairan kumulatif dengan mortalitas pasien sepsis di Perawatan Intensive Care Unit, yaitu balans cairan kumulatif positif akan meningkatkan angka mortalitas atau resiko kematian lebih tinggi dibanding dengan balans cairan kumulatif yang negatif.

Kata kunci: Balans Cairan Kumulatif. Mortalitas, Sepsis, ICU



2022

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Sepsis merupakan sindrom klinis berat dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Hipovolemia sering terjadi pada pasien sepsis berat. Oleh karena itu, resusitasi cairan dini yang rasional dianggap sebagai landasan untuk pengobatan pasien sepsis berat dan syok sepsis. Manajemen sepsis terbaru dibagi menjadi empat fase yang berbeda tetapi terkait: resusitasi, optimasi, stabilisasi dan de-eskalasi. Studi telah menyarankan bahwa manajemen cairan liberal dilakukan selama fase penyelamatan dan optimasi sepsis, sementara kelebihan cairan yang berlebihan dihindari selama fase stabilisasi dan de-eskalasi. Pemberian cairan yang berlebihan mungkin memiliki efek yang merusak, termasuk peningkatan preload jantung, edema jaringan, dan kerusakan pada ginjal dan hati.<sup>1,2,3,4</sup>

Sepsis adalah sindrom kompleks yang merupakan kumpulan tanda dan gejala sistemik sebagai respons terhadap infeksi, termasuk proses inflamasi, *pro-coagulant*, dan gejala immunosupresif. Mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, tromboksan, dan nitrit oksida akan mengubah permeabilitas kapiler, merusak endotel, mikrotrombosis, dan vasodilatasi sehingga pasien akan mengalami syok. Resusitasi cairan harus segera dilakukan ketika ditemukan tanda hipoperfusi dan syok. Salah satu metode resusitasi cairan tersebut adalah *Early Goal Directed Therapy* (EGDT). EGDT dapat menurunkan angka kematian pasien sepsis. Namun, menurut Mouncey dkk. (2015), pemberian EGDT pada pasien sepsis berat dan syok sepsis tidak memberikan perbedaan angka mortalitas yang bermakna dengan resusitasi cairan biasa. Hal yang sama juga diperoleh dari penelitian *The Australian Resuscitation in Sepsis Evaluation* (ARISE) dan *Protocolized Care for Early Septic Shock* (ProCESS).<sup>1,2,3,4</sup>

Akumulasi cairan di interstisial dapat digambarkan melalui balans cairan kumulatif pasien sepsis (Cordemans *et al.*, 2012). Berbagai studi telah

menunjukkan bahwa balans cairan kumulatif berperan penting dalam kematian pasien sepsis. Menurut Cunha dan Lobo (2015), balans kumulatif cairan merupakan salah satu faktor penting untuk menentukan prognosis pasien sepsis. Penelitian di Amerika menunjukkan bahwa dari 247 pasien sepsis di ICU, 213 (86%) orang memiliki balans cairan yang positif setelah keluar dari ICU (Mitchell *et al.*, 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh Vaara dkk. (2012) menyatakan bahwa dari 76 orang yang menderita sepsis dengan balans cairan positif, 45 orang diantaranya meninggal (59,2%).<sup>2,3</sup>

Manajemen cairan pada pasien sepsis sangat penting terutama dalam 3 jam pertama setelah diagnosis sepsis ditegakkan. Sampai saat ini terapi cairan dengan EGDT masih diperbolehkan dalam *Internasional Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (Survival Sepsis Campaign)* (Rhodes *et al.*, 2017). Akan tetapi apabila pemberian cairan dilakukan secara berlebihan maka akan meningkatkan mortalitas pasien (Acheampong dan Vincent, 2015). Pemahaman yang tepat mengenai regulasi manajemen cairan dapat mengurangi kematian dan disfungsi organ pada pasien sepsis (Malbrain *et al.*, 2014). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Lestari dkk. (2013) menunjukkan bahwa kelebihan cairan pada pasien sepsis yang dirawat di ICU dapat dinilai dengan melihat balans cairan kumulatif dan dihubungkan dengan peningkatan risiko kematian. Penelitian ini menunjukkan bahwa kelebihan cairan  $\geq 10\%$  memiliki risiko 5,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelebihan  $< 10\%$ .<sup>2,3</sup>

Resusitasi cairan yang cukup, sangat penting untuk memperbaiki curah jantung, tekanan darah sistemik dan perfusi ginjal pada pasien dengan syok septik. Manajemen volume yang tepat membutuhkan pengetahuan tentang patofisiologi yang mendasari terjadinya penyakit, evaluasi status volume, pemilihan cairan yang tepat untuk mengganti volume yang hilang, dan pemeliharaan dan modulasi dari perfusi jaringan.<sup>3,4</sup>

Saat ini semakin banyak bukti bahwa manajemen cairan memengaruhi kondisi pasien, baik itu saat kritis maupun seperti selama dan setelah operasi. Oleh karena itu, dari berbagai aspek yang berbeda, telah banyak yang menjadikan

manajemen cairan sebagai fokus penelitian baik itu penelitian dasar maupun penelitian klinis selama beberapa tahun terakhir.<sup>5,6</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kelebihan cairan dan angka mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU yang mendapatkan terapi cairan baik EGDT maupun resusitasi cairan biasa.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang akan diteliti adalah Apakah terdapat hubungan antara balans cairan kumulatif dengan kematian pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

## **C. Hipotesis Penelitian**

Kelebihan cairan kumulatif akan meningkatkan lama perawatan dan angka mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis di ICU.

## **D. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan balans cairan kumulatif dengan lama perawatan dan mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui rerata balans cairan kumulatif positif pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.
2. Menganalisis hubungan balans cairan kumulatif dengan lama perawatan pasien dengan sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU.
3. Mengetahui dan menganalisis hubungan balans cairan kumulatif

dengan mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis yang diwarat di ICU.

**E. Manfaat Penelitian**

1. Sebagai sumber ilmiah untuk mengetahui penilaian balans cairan kumulatif pada pasien sepsis yang *survive* dan *non survive* di ICU.
2. Menjadi acuan untuk pemantauan dan manajemen pasien sakit kritis dengan sepsis di ICU.
3. Dapat sebagai sumber data penelitian berikutnya dan mendorong bagi yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai model penilaian lain pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis di ICU.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. SEPSIS**

##### **1. Defenisi**

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh terhadap infeksi. Hal ini sesuai dengan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) 2016. 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 yang > 10%.<sup>1,2</sup>

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. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut minimal 2 poin dari skor SOFA secara keseluruhan untuk menunjukkan adanya infeksi.<sup>1,2,3</sup>

##### **2. Insiden Sepsis**

Sepsis menjadi masalah global oleh karena tingginya insiden, mortalitas dan biaya perawatan. Insiden sepsis di dunia diperkirakan 1,8 juta kasus pertahun, 25-38% diantaranya membutuhkan perawatan di ICU dan mortalitas 1.400 kasus perhari. Insiden 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 pertahun.<sup>4,5,6</sup>

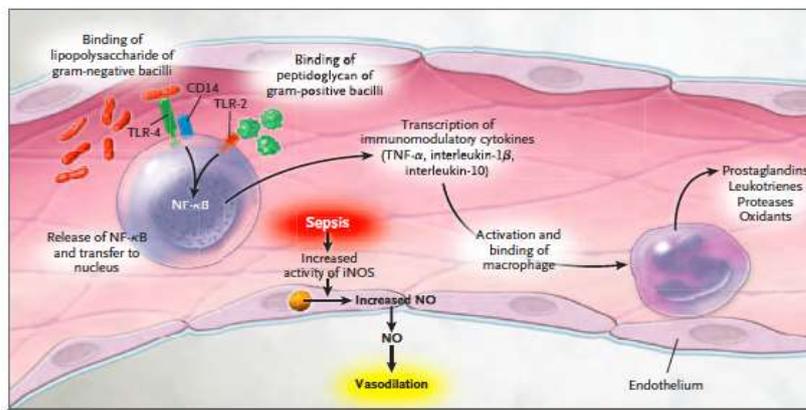
Di Indonesia belum didapatkan data yang akurat tentang sepsis. Insiden sepsis di beberapa rumah sakit rujukan berkisar 15-37,2%, sedangkan mortalitas 37-80%. Di RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta dilaporkan insiden sepsis 25% dengan angka mortalitas 67,3%. Di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, jumlah kasus

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</sup>

### 3. Etiologi

Infeksi pada sepsis dapat disebabkan oleh bakteri, jamur, parasit, virus, atau benda asing yang masuk kedalam sistem sirkulasi. Selama periode 1979 – 2000 di Amerika Serikat angka sepsis terus meningkat sampai 13,7% per tahun. Dari hasil biakan kuman yang tumbuh, 52,1% gram positif, 37,5% gram negatif, 4,7% polimikrobia, 4,6% jamur, dan 1% bakteri anaerob. Hal ini ditunjukkan dari meningkatnya kasus MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*) dari 29% menjadi 45%. Infeksi terutama terjadi pada saluran nafas (40-44%) diikuti oleh infeksi saluran genitourinarius (9-18%) dan infeksi intraabdominal (9-14%).<sup>1,3,7</sup>

### 4. Patofisiologi dan patogenesis



**Gambar 1. Respon inflamasi pada sepsis.**

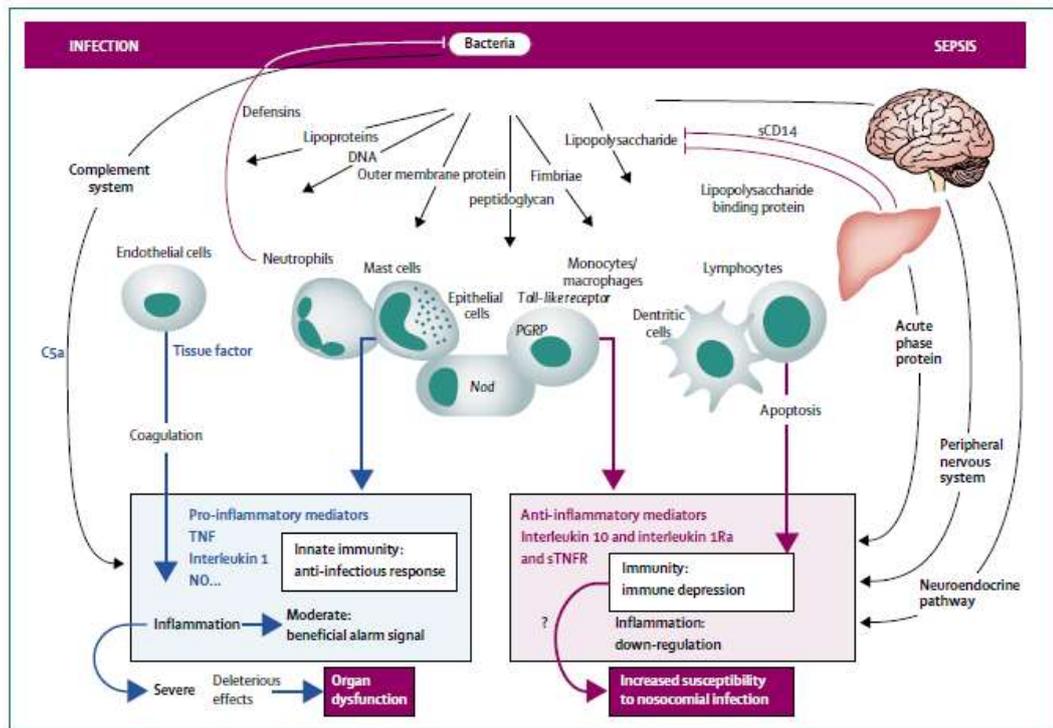
Dikutip dari :Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic Shoc. Lancet 2005; 365:63-78

Patogenesis sepsis diawali dengan infeksi bakteri. Bakteri gram negatif memproduksi endotoksin yang disebut *lipopolysaccharide* (LPS) yang merupakan komponen pada permukaan bakteri, sedangkan bakteri gram positif memproduksi peptidoglikan. Lipopolisakarida akan dikenali oleh CD14. Signal LPS dimediasi

oleh interaksinya dengan protein plasma fase akut yang dikenal dengan *LPS-binding protein* (LBP) yang akan mengikat LPS, beragregasi dan membawa LPS menuju CD14.<sup>5,6,8</sup>

Kompleks LPS-CD14 akan dibawa menuju permukaan *Toll like receptor 4* (TLR4) untuk signal intraseluler. TLR adalah reseptor pada permukaan sel yang mengenali komponen molekuler dari mikroorganisme. Pada fase awal dari infeksi, TLR mengaktifasi sistem imun bawaan dan menghancurkan patogen dari makrofag, *natural killer cells* dan sistem komplemen. Pada fase kedua, TLR mengaktifasi sistem imun didapat dengan mengaktifasi limfosit T dan B. Disini produksi sitokin berperan penting. Makrofag dan monosit yang teraktivasi adalah sel utama yang menghasilkan sitokin, tetapi fibroblast, neutrofil dan sel endotel juga dapat menghasilkan sitokin.<sup>9,10</sup>

Ikatan TLR dengan epitop pada mikroorganisme akan mengaktifkan *intracellular signal transduction pathway* yang mengaktifkan *cytosolic nuclear factor* kB (NFkB) yang meningkatkan transkripsi sitokin. Sitokin akan mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi molekul permukaan dan memperkuat adhesi neutrofil dan endotel di tempat infeksi. Sitokin juga mengaktifasi kaskade koagulasi. Selain itu endotel yang teraktivasi akan melepaskan *nitric oxide* (NO), suatu bahan vasodilator poten yang berperan pada syok sepsis.<sup>11,21</sup>



**Gambar 2. Respon Imun terhadap infeksi organisme**

Dikutip dari :Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic Shoc. Lancet 2005; 365:63-78.

Sitokin dibedakan menjadi proinflamasi dan anti inflamasi, tergantung fungsinya. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 adalah sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam aktivasi awal dari respons inflamasi sistemik pada sepsis. TNF- $\alpha$  dan IL-1 diproduksi oleh monosit dan makrofag yang dapat menyebabkan perubahan hemodinamik sama seperti syok sepsis. TNF- $\alpha$  bekerja merangsang produksi molekul adhesi pada sel endotel serta sistem koagulasi dan komplemen sedangkan IL-1 $\beta$  merangsang produksi IL-6, IL-8.<sup>5,11</sup>

IL-10 adalah sitokin anti inflamasi utama yang menghambat produksi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 serta menekan pelepasan radikal bebas, aktifitas NO dan produksi prostaglandin. Beberapa sel yang dapat memproduksi IL-10 adalah CD-4, CD-8, makrofag, monosit, limfosit B, sel dendrit dan sel epitel. Pada syok sepsis, monosit merupakan sumber utama dari sitokin ini. IL-10 mengatur proliferasi sel T, sel B, sel NK, *antigen presenting cells* (APC), sel mast dan granulosit serta

berperan dalam imun supresi sebagai stimulator imunitas bawaan dan imunitas TH-2. Beberapa studi mendapatkan bahwa pada keadaan sepsis kadar sitokin IL-10 meningkat dan lebih meningkat lagi pada syok sepsis.<sup>11</sup>

IL-6 merupakan sitokin anti inflamasi yang paling banyak diteliti pada sepsis dan paling sering ditemukan meningkat karena kadarnya meningkat lebih lama dibandingkan TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . IL-6 mengatur diferensiasi dari sel limfosit B dan T, menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, dan respons yang adekuat dapat mengaktivasi HPA pada *critical illness*. IL-8 berfungsi mengaktifasi dan kemotaksis neutrofil ke tempat inflamasi. Konsentrasi tinggi dapat merangsang infiltrasi neutrofil, merusak endotel, kebocoran plasma dan cedera jaringan lokal. Hal sebaliknya yang dapat terjadi berupa hambatan migrasi neutrofil apabila berada dalam sirkulasi, sehingga sitokin ini bersifat pro dan anti inflamasi.<sup>5,22,23</sup>

## **5. Apoptosis pada sepsis**

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.<sup>21</sup>

Meningkatnya apoptosis pada sel limfosit yang terjadi pada sepsis berkontribusi terhadap *Multiple Organ dysfunction Syndrome* (MODS). Hal ini disebabkan oleh penurunan jumlah sel B dan sel T yang akan mengurangi kemampuan respon imun didapat maupun bawaan dengan cara penurunan jumlah sel dendrit yang mampu mempresentasikan antigen. Selain itu, fagositosis sel limfosit oleh sel makrofag dan sel dendrit juga menyebabkan supresi imun karena proses fagositosis sel limfosit menyebabkan pelepasan sitokin anti inflamasi seperti IL-10 sehingga terjadi supresi sitokin proinflamasi dan inhibisi dari diferensiasi sel Th-1.<sup>21,22</sup>

Tingkat dari apoptosis limfosit berkorelasi dengan derajat beratnya sepsis. Terjadinya percepatan apoptosis pada sel limfosit, tidak disertai dengan apoptosis spontan pada neutrofil (demarginasi neutrofil), dan stimulasi oleh faktor pertumbuhan oleh G-CSF. Oleh karena itu, untuk menentukan kondisi pasien sepsis apakah membaik atau memburuk dan jika perlu mengganti obat-obatan dengan melihat tingkat apoptosis limfosit dari sirkulasi darah.<sup>21</sup>

## 6. Diagnosis

Skor SOFA *Sequential Organ Failure Assessment* (Tabel 3) 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. Skor SOFA digunakan sebagai bentuk untuk menggambarkan secara klinis keadaan pasien dengan sepsis.<sup>3</sup>

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

**Gambar 3. Skor SOFA/ *Sequential Organ Failure Assessment***

Dikutip dari : Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Annane D, Bernard G, Chiche J.

## 7. Penanganan

Terapi yang dapat diberikan adalah terapi umum (monitoring gejala klinis, cegah infeksi nosokomial, cegah dekubitus, manajemen syok), diet, medikamentosa (antibiotik, dopamin, dan dobutamin, kortikosteroid).Morgan dkk melaporkan keterlambatan pemberian antibiotik dapat meningkatkan mortalitas hingga 7,6% per jam.<sup>3,17,21</sup>

Terapi sepsis sesuai dengan *Early Goal Directed Therapy* (EGDT) oleh *Surviving Sepsis Campaign* 2016 dimana harus dilakukan identifikasi hipoperfusi secepat mungkin dan perawatan ICU sedini mungkin. Dalam 3 jam pertama harus dilakukan pengukuran kadar laktat, melakukan kultur, pemberian antibiotik spektrum luas, dan pemberian kristaloid jika terjadi hipotensi atau laktat  $\geq 4$ mmol/L. Selanjutnya dalam 6 jam yang harus dilakukan yaitu pemberian vasopressor untuk mempertahankan MAP, pengukuran ScvO<sub>2</sub>, dan pengukuran kadar laktat ulang. Dengan target yang ingin diperoleh dari EGDT ini adalah CVP 8-12mmHG, MAP  $>65$ mmHg, produksi urin  $>0.5$ cc/kg/jam, dan ScvO<sub>2</sub> $>70\%$ .<sup>1,10</sup>

## 8. Komplikasi dan prognosis

- a. Komplikasi dapat berupa ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), kegagalan organ multipel, dan kematian.<sup>6</sup>
- b. Prognosis : mortalitas pada sepsis 16%, sepsis berat 20%, shock sepsis 40-75%, dan faktor-faktor yang dapat memperberat prognosis yaitu usia tua, infeksi yang disebabkan oleh organisme yang telah resisten serta gangguan imunologi.<sup>6</sup>

# BAB III

## KERANGKA TEORI

