

TESIS

**KESESUAIAN SKOR SOFA TERHADAP KADAR ENDOCAN PADA
PASIEN SEPSIS DI RS DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***COMPATIBILITY OF SOFA SCORES TO ENDOCAN LEVELS IN SEPSIS
PATIENTS AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR***

Disusun dan diajukan oleh:

RIZQAH AULYNA RACHMAT

C101214211



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS

**KESESUAIAN SKOR SOFA TERHADAP KADAR ENDOCAN PADA
PASIEN SEPSIS DI RS DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***COMPATIBILITY OF SOFA SCORES TO ENDOCAN LEVELS IN SEPSIS
PATIENTS AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR***

Disusun dan diajukan oleh:

RIZQAH AULYNA RACHMAT

C101214211



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KESESUAIAN SKOR SOFA TERHADAP KADAR ENDOCAN
PADA PASIEN SEPSIS DI RS DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

*Compatibility Of SOFA Scores To Endocan Levels In Sepsis Patients At Dr.
Wahidin Sudirohusodo Makassar*

KARYA AKHIR

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

Program Studi Ilmu Penyakit dalam

Disusun dan diajukan oleh:

RIZQAH AULYNA RACHMAT

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR

**KESESUAIAN SKOR SOFA TERHADAP KADAR ENDOCAN PADA PASIEN
SEPSIS DI RS DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*Compatibility Of SOFA Scores To Endocan Levels In Sepsis Patients
At Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar*

Disusun dan diajukan oleh :

RIZQAH AULYNA RACHMAT

Nomor Pokok : C101214211


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

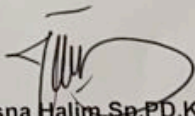
Pada tanggal 12 Januari 2021

Dan dinyatakan memenuhi syarat

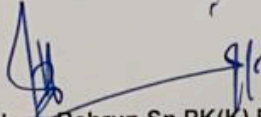
Menyetujui

Komisi Penasihat,

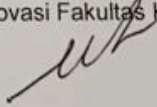

Dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
Pembimbing Utama


Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleg Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D.
NIP. 196805181998022001

Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rizqah Aulyna Rachmat

No. Stambuk : C101214211

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul Kesesuaian Skor SOFA Terhadap Kadar Endocan pada Pasien Sepsis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Adalah Karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari hasil tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Januari 2021

nyatakan,

Rizqah Aulyna Rachmat

KATA PENGANTAR

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

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. DR. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar
2. **Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp. M(K), M.MED.ED**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrun, SpPK(K), Ph.D**, Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** dan **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH**, Ketua dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi

nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH,** dan **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD,** Ketua dan mantan Ketua Program Studi bagian 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.
6. **DR. Dr. Fardah Akil, SpPD, K-GEH, FINASIM,** pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr. Sudirman Katu, SpPD, K-PTI, FINASIM,** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

9. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK** selaku sekretaris program studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
10. **DR. Dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD-KP** dan **DR. Dr. Faridin HP SpPD-KR**, selaku Sekretaris dan mantan Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Dr. Sudirman Katu, SpPD, K-PTI, FINASIM, Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD, Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK, DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD K-P, Sp.P (K), Dr. dr. Tutik Harijanti, SpPD-KHOM, Dr. Arifin Seweng, MPH** .
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan Januari 2015, Januari 2016, teman – teman kelompok belajar board 41, board 42, dan ujian komprehensif atas jalinan

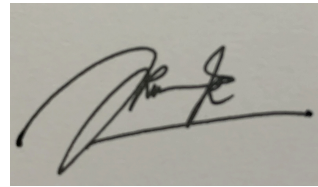
persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS

16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat, rasa sayang cinta dan kasih saya kepada **suami saya Dr. Andi Ryad Baso Padjalangi, S.Ked dan anak kesayangan kami Andi Shazia Khayra Ramadhani Ryad dan Andi Shanum Hayfa Ryad** yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya.
18. Pada saat yang berbahagia ini juga tidak lupa saya menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **orang tua saya DR.Dr. H. Rachmat Latief, M.kes, SpPD, K-PTI, FINASIM dan Dr. Hj. Asniwati Asnawi, SE, MM dan kedua mertua saya Dr. H. Andi Baso Sulaiman, SpTHT-KL(K), MARS dan Dr. Hj. Andi Nursanty Padjalangi, SpOG(K)** yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya, agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.
19. Kepada para saudara saudari saya yang juga senantiasa mendoakan dan memberi dukungan kepada saya

20. Kepada para sahabat sahabat saya yang selalu memberi dukungan dan semangat dalam menjalani masa studi **dr. Kartika Handayani, dr. Yuliannisa Sp.PD. dr. Andi Anissa Sp.PD, dr. Desvita Gleditisia, dr. Rusiawati.**

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Januari 2021

A handwritten signature in black ink on a light gray background. The signature is stylized and appears to read 'Rizqah Aulyna Rachmat'.

Rizqah Aulyna Rachmat

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Daftar Isi	ii
Daftar Tabel	iv
Daftar Gambar	v
Daftar Singkatan	vi
Bab 1 Pendahuluan	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar belakang permasalahan.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan masalah	2
1.3 Tujuan penelitian	2
1.4 Manfaat penelitian	3
Bab 2 Tinjauan pustaka	4
2.1 Sepsis	4
2.2 SOFA pada Sepsis.....	12
2.3 Endocan pada Sepsis.....	14
2.4 SOFA dan Endocan pada Sepsis.....	18
Bab 3 Kerangka Teori	19
3.1 Dasar-dasar pemikiran variabel yang diteliti	19
3.2 Kerangka teori.....	20
3.3 Definisi operasional	21
3.4 Hipotesis Penelitian	22
Bab 4 Metodologi penelitian	23
4.1 Jenis penelitian.....	23
4.2 Lokasi dan waktu penelitian	23
4.3 Populasi dan sampel penelitian.....	23
4.4 Metode Penentuan Sampel	24 Toc533424776
4.5 Metode Pengumpulan Data	24
4.6 Metode Analisis Data	25
4.7 Metode Penyajian Data	25
4.8 Etika Penelitian	25

<u>4.9</u> <u>Prosedur Kerja</u>	25
<u>4.10</u> <u>Alur Penelitian</u>	26
Bab 5 Hasil Penelitian	27
<u>5.1</u> <u>Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian</u>	27
<u>5.2</u> <u>Perbandingan Endocan Sepsis dengan Kontrol</u>	29
<u>5.3</u> <u>Kesesuaian skor SOFA dengan Endocan</u>	30
Bab 6 Pembahasan	35
<u>6.1</u> <u>Karakteristik Subyek Penelitian</u>	35
<u>6.2</u> <u>Perbandingan Endocan Sepsis dengan Kontrol</u>	36
<u>6.3</u> <u>Kesesuaian skor SOFA dengan Endocan</u>	37
Bab 7 Penutup	39
<u>7.1</u> <u>Ringkasan</u>	39
<u>7.2</u> <u>Kesimpulan</u>	39
<u>7.3</u> <u>Saran</u>	39
Daftar Pustaka	40
Lampiran	44

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kriteria SIRS	9
Tabel 2.2. Skor SOFA	9
Tabel 2.3. Kriteria qSOFA_.....	10
Tabel 2.4. APACHE II	11
Tabel 2.5 Skor SOFA	12
Tabel 2.6 Mortalitas SOFA	13
Tabel 5.1.1. Sebaran Kategori Variabel Penelitian_.....	28
Tabel 5.1.2. Statistik Diskriptif Skor SOFA dan Endocan	29
Tabel 5.2.1. Perbandingan Endocan Sepsis dengan Kontrol_.....	29
Tabel 5.3.1. Kesesuaian Skor SOFA dengan Endocan.....	30
Tabel 5.3.2. Korelasi Skor SOFA dengan Endocan	31
Tabel 5.3.3. Kesesuaian Skor SOFA dengan Endocan menurut Jenis Kelamin	32
Tabel 5.3.4. Kesesuaian Skor SOFA dengan Endocan menurut Umur	33
Tabel 5.3.5. Kesesuaian Skor SOFA dengan Endocan menurut Jumlah Komorbid ..	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi Sepsis	7
Gambar 3.1 Kerangka Teori	20
Gambar 4.1 Alur Penelitian	26
Gambar 5.1 Perbandingan Endocan Sepsis dengan Kontrol	30
Gambar 5.2 Korelasi Skor SOFA dengan Endocan_.....	31

DAFTAR SINGKATAN

ATP	<i>Adenosina trifosfat</i>
APACHE	<i>Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation</i>
CAP	<i>Community Acquired Pneumonia</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CLD	<i>Chronic Liver Disease</i>
CVD	<i>Cardiovascular Disease</i>
CRP	<i>C-reaktif protein</i>
DAMPs	<i>Damage associated molecular patterns</i>
Dkk	Dan kawan kawan
DNA	<i>Deoxyribo Nucleid Acid</i>
ESM-1	<i>Endothelial cell-specific molecule-1</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMGB1	<i>High mobility group box 1</i>
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule 1</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IL	<i>interleukin</i>
ISPA	Infeksi Saluran Pernapasan Akut
Kemenkes	Kementrian Kesehatan
LFA-1	<i>Lymphocyte function associated antigen 1</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
OD	<i>Optical Density</i>
PAMPs	<i>Pathogen associated molecular patterns</i>
PCT	<i>Procalcitonin</i>
qSOFA	<i>quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment</i>
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine TNF Tumor necrosis factor</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>

SIRS	<i>Systemic Inflammatory response syndrome</i>
SOFA	<i>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment</i>
SPSS	<i>statistical package for the social sciences</i>
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule 1</i>
WBC	<i>White Blood Cell</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Rizqah Aulyna Rachmat: Kesesuaian Skor SOFA terhadap Kadar Endocan pada Pasien Sepsis di Rs Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (supervised by Sudirman Katu)

Abstrak

Latar Belakang : Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam nyawa dan penyebab kematian utama pada pasien dengan penyakit kritis. Penggunaan biomarker dan sistem skoring adalah upaya untuk membantu penegakan diagnosis serta menilai tingkat keparahan disfungsi multiorgan. C-reaktif protein (CRP), procalcitonin (PCT) dan penanda kini yang juga dilaporkan adalah endocan. Endocan merupakan biomarker untuk disfungsi multiorgan pada sepsis. Sintesis dan pelepasan endocan dipicu oleh sitokin proinflamasi, yang dapat meningkatkan kadar endocan pada sepsis sedangkan Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) adalah metode skoring untuk identifikasi disfungsi organ pada sepsis. Skor SOFA ≥ 2 mengindikasikan adanya disfungsi organ. Endocan dan skor SOFA sama-sama bertujuan untuk menilai disfungsi multiorgan dan dapat menentukan prognosis pada sepsis.

Tujuan : Mengetahui kesesuaian kadar endocan dengan skor SOFA pada pasien sepsis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Metode : Jenis penelitian ini adalah analitik dengan desain cross sectional yang dilakukan pada Desember 2019-Agustus 2020. Populasi dari penelitian ini adalah semua pasien sepsis di RS. DR. Wahidin Sudirohusodo. Data dianalisis secara deskriptif. Kesesuaian kadar endocan dengan skor SOFA pada pasien sepsis menggunakan uji korelasi spearman.

Hasil : Dari total 150 subyek, didapatkan bahwa pasien <60 tahun sebanyak 45 subyek (80,04%), laki – laki sebanyak 34 subyek (60,7%), pasien dengan jumlah komorbid 2 sebanyak 21 subyek (37,5%), rerata kadar endocan adalah $361,9 \pm 472,4$ dengan tertil endocan 1 (<110,0) sebanyak 19 subyek (33,9%) dan tertil 3 (>232,0) sebanyak 19 subyek (33,9%) sedangkan skor SOFA rerata $5,6 \pm 3,7$ dengan skor SOFA 0-6 sebanyak 36 subyek (64,3%). Kadar endocan pada sepsis signifikan lebih rendah dibandingkan pada kontrol, yaitu 361,9 ($p < 0,01$). Berdasarkan uji korelasi spearman, didapatkan bahwa terdapat korelasi negatif yang signifikan antara kadar endocan dengan skor SOFA ($p < 0,05$). Pada perempuan, terdapat kesesuaian signifikan yang bersifat negatif antara kadar endocan dengan skor SOFA ($p < 0,05$), pada umur <60 tahun, terdapat kesesuaian signifikan yang bersifat negatif antara kadar endocan dengan skor SOFA ($p < 0,05$), subyek dengan jumlah komorbid 1 terdapat kesesuaian signifikan yang bersifat negatif antara kadar endocan dengan skor SOFA ($p < 0,05$).

Kesimpulan : Terdapat kesesuaian signifikan yang bersifat negatif antara skor SOFA terhadap kadar endocan pada pasien sepsis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Kata Kunci : sepsis, endocan, SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment)

ABSTRACT

Rizqah Aulya Rachmat: Compatibility of SOFA Scores to Endocan Level in Sepsis Patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar: A cross – sectional study (supervised by Sudirman Katu)

Abstract

Background: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction and a major cause of death in critically ill patients. The use of biomarkers and scoring systems are an attempt to help in diagnosis and assessing the severity of multi-organ dysfunction. C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and the currently reported marker are endocan. Endocan is a biomarker of multiorgan dysfunction in sepsis. Endocan synthesis and release are triggered by proinflammatory cytokines which can increase the endocan level in sepsis while the Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) is a scoring method for identifying organ dysfunction in sepsis. A SOFA score of ≥ 2 indicates organ dysfunction. Endocan and SOFA scores are both aimed at assessing multiorgan dysfunction and can determine the prognosis in sepsis.

Purpose : This study aims to determine the suitability of endocan level to SOFA scores in sepsis patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital, Makassar.

Methods: This study was an analytic study with a cross – sectional design when conducted from December 2019 to August 2020. The population of this study was all sepsis patients from DR. Wahidin Sudirohusodo hospital. Data were analyzed descriptively. The compatibility of the endocan level to SOFA Scores in sepsis patients was using the Spearman correlation test.

Results: A total of 150 patients, which found patients <60 years were 45 patients (80.04%), male as 34 patients (60.7%), patients with two comorbid were 21 patients (37.5%), the mean endocan level was 361.9 ± 472.4 with 1st tertile of endocan (<110.0) in 19 patients (33.9%) and 3rd tertile (> 232.0) in 19 patients (33.9%). The mean SOFA score was 5.6 ± 3.7 with SOFA scores 0-6 for as many as 36 patients (64.3%). The endocan level in sepsis was significantly lower than the control, it was 361.9 ($p < 0.01$). Based on the Spearman correlation test, there was a significant negative correlation between the endocan level and the SOFA scores ($p < 0.05$). In women, there was a significant negative correlation between the endocan level and SOFA scores ($p < 0.05$), at age <60 years, there was a significant negative correlation between the endocan level and SOFA scores ($p < 0.05$), patients who had a comorbid, there was a significant negative correlation between the endocan level and the SOFA scores ($p < 0.05$).

Conclusion: There was a significant negative correlation between SOFA scores to endocan level in sepsis patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital, Makassar.

Keywords: sepsis, the endocan, the SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) score

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi dari respons host terhadap infeksi yang merupakan penyebab kematian utama pada pasien dengan penyakit kritis meskipun menggunakan antibiotik modern. Terjadinya sepsis merupakan sesuatu yang sangat kompleks meliputi proses inflamasi dan anti-inflamasi, reaksi humoral dan selular serta kelainan sirkulasi. Diagnosis awal dan menentukan keparahan sepsis sangat penting untuk meningkatkan pengobatan yang tepat.¹ Menurut WHO (*World Health Organization*), sepsis diperkirakan mengenai 30 juta orang di dunia setiap tahun dan berpotensi menyebabkan 6 juta kematian. Sepsis dapat menjadi manifestasi klinis dari infeksi. Berdasarkan hasil dari Riskesdas 2013 yang diterbitkan oleh Kemenkes, penyakit infeksi utama yang ada di Indonesia meliputi ISPA, pneumonia, tuberkulosis, hepatitis, diare, malaria. Dimana infeksi saluran pernafasan dan tuberkulosis termasuk 5 besar penyebab kematian di Indonesia.¹⁹

Biomarker dapat digunakan untuk mengetahui ada tidaknya sepsis. Selain itu, biomarker dapat membedakan infeksi bakteri, virus dan jamur serta sepsis sistemik dari infeksi lokal. C-reaktif protein (CRP) dan procalcitonin (PCT) saat ini digunakan sebagai biomarker peradangan dan infeksi termasuk bakteremia dan beberapa penanda biokimia lainnya.¹

Endocan adalah proteoglycan yang dapat dideteksi dalam darah manusia dan diekspresikan pada permukaan sel-sel endotel paru-paru dan ginjal. Endocan adalah penanda angiogenesis pada beberapa jenis kanker. Sintesis dan pelepasan molekul ini dipicu oleh sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor (TNF)- α dan interleukin (IL)-1 β . Beberapa studi menunjukkan bahwa endocan merupakan biomarker untuk disfungsi endotel dan kegagalan multiorgan pada sepsis dan dapat menentukan prognosis pada sepsis.²

SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) adalah metode skoring yang digunakan untuk identifikasi ada tidaknya disfungsi organ pada sepsis. Skor SOFA ≥ 2 mengindikasikan adanya disfungsi organ.^{16,17}

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana kesesuaian antara skor SOFA terhadap kadar endocan pada pasien sepsis di RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

1. Untuk mengetahui kesesuaian skor SOFA terhadap kadar endocan pada pasien sepsis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menilai skor SOFA pasien sepsis
2. Untuk mengukur kadar endocan pasien sepsis
3. Untuk menilai kesesuaian antara skor SOFA dengan kadar endocan

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kesesuaian kadar endocan dengan skor SOFA pada pasien sepsis agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

2.1.1. Definisi Sepsis

Pada Februari 2016, *European Society of Intensive Care Medicine* dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) mempublikasikan konsensus baru mengenai definisi sepsis dan kriteria klinis yang berhubungan dengan sepsis. Perubahan yang penting adalah istilah SIRS dan sepsis berat dihilangkan. Sepsis saat ini merupakan disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi dari respons host terhadap infeksi. Syok septik adalah bagian dari sepsis yang mendasari kelainan sirkulasi dan kelainan metabolik/seluler yang cukup besar untuk meningkatkan kematian secara substansial.³

Angka kejadian sepsis tidak ditentukan berdasarkan jenis kelamin tetapi bisa dipengaruhi usia serta komorbid yang menjadi dasar terjadinya sepsis.²² Beberapa penelitian dilakukan terkait hubungan antara jenis kelamin dan sepsis didapatkan bahwa laki – laki lebih cenderung terkena infeksi paru dan wanita cenderung terkena infeksi saluran kencing. Penyebab terbanyak sepsis adalah infeksi paru, maka dari itu dihubungkan bahwa laki – laki lebih rentan terkena sepsis.^{22,23} Mortalitas pasien dengan usia ≥ 65 tahun lebih meningkat dibandingkan usia lebih muda. Insiden sepsis meningkat tajam di usia dewasa tua yaitu < 65 tahun 17,7% dan ≥ 65 tahun dengan 27,7%. Sekitar 26% pasien usia dewasa tua meninggal dalam satu minggu perawatan.

Hal ini dihubungkan dengan imunitas yang sudah mulai menurun dan banyaknya komorbid pada pasien usia ≥ 65 tahun.²² Terdapat tiga sumber infeksi utama yang menjadi penyebab sepsis yakni, paru, saluran kencing, dan luka bekas operasi. Sudirman K dkk melaporkan bahwa sumber infeksi terbanyak pada sepsis adalah CAP (*Community Acquired Pneumonia*). CAP merupakan penyebab kematian keenam terbesar di Amerika Serikat. Dengan variasi klinis yang beragam maka perlu perhatian khusus untuk mendiagnosanya.³²

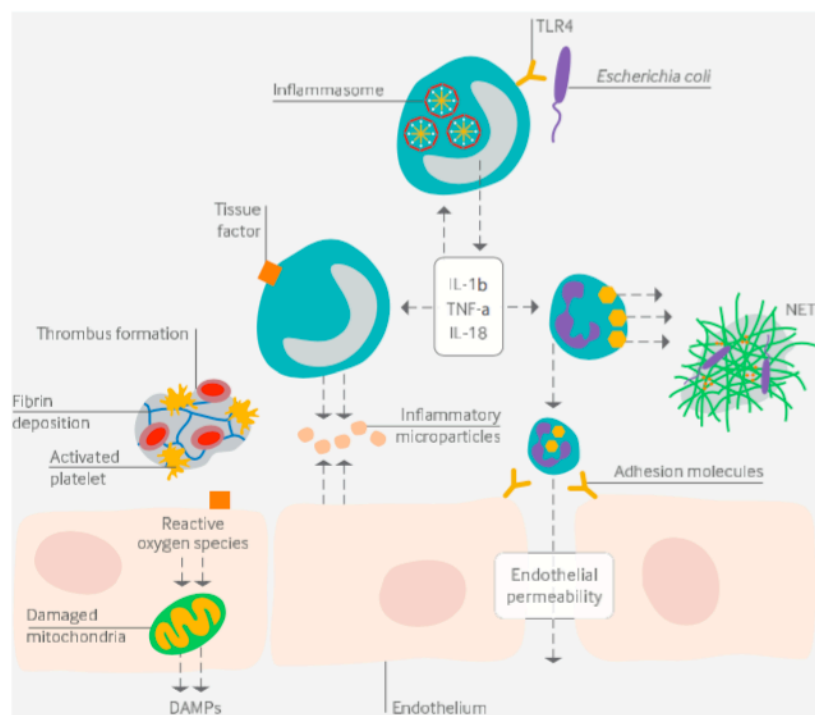
Kondisi komorbid yang kronis dapat menyebabkan penurunan pada sistem imun. CKD, diabetes mellitus, HIV, dan penyalahgunaan alcohol adalah komorbid tersering pada sepsis. Pasien sepsis biasanya memiliki komorbid lebih dari satu, hal ini akan memperburuk kerusakan organ pada sepsis.³¹ Sudirman K dkk juga melaporkan bahwa dari 126 subyek penelaitain terdapat 75,8% subyek dengan komorbid >2 . Komorbid yang menyertai pasien sepsis adalah CKD (*Chronic Kidney Disease*), CLD (*Chronic Liver Disease*), CVD (*Cardiovascular Disease*), HIV/AIDS, diabetes mellitus, keganasan, dan SLE (*Systemic Lupus Erythematosus*).³² Komorbid atau penyakit penyerta ini akan meningkatkan mortalitas pada pasien sepsis.^{22,24}

2.1.2. Patofisiologi Sepsis

Sepsis menyebabkan berbagai cedera organ. Pada sistem kardiovaskular mengalami gangguan terbesar dengan kardiak output yang normal atau meningkat dan resistensi vaskular sistemik yang rendah. Hal ini menyebabkan hipoksia jaringan dan menyebabkan hipoperfusi. Selain itu, ditemukan gangguan pada endotelium

meliputi peningkatan adhesi leukosit, perpindahan kondisi prokoagulan, vasodilatasi dan hilangnya fungsi barier, yang semuanya menyebabkan edema jaringan yang luas. Gabungan gangguan pada kedua barier epitel dan endotel merupakan penyebab terjadinya disfungsi organ. Epitel usus menjadi lebih permeabel mempermudah translokasi bakteri, cedera usus oleh kandungan luminal termasuk enzim pankreas yang teraktivasi (autodigesti) dan memburuknya inflamasi sistemik yang menjadikan disfungsi organ multipel. Pada hepar, sepsis merusak klirens bilirubin hepatosit (menyebabkan kolestasis) dan banyak fungsi penting lainnya meliputi pengangkutan dan pemrosesan lipid patogen enterik dan menstimulasi peradangan sistemik lebih lanjut.^{3,33}

Sistem imun alamiah, terutama terdiri dari makrofag, monosit, granulosit, sel natural killer dan sel dendritik, bekerja dalam mendeteksi *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs; meliputi komponen patogen bakterial, fungal dan viral seperti endotoksin dan β glukan) dan *damage associated molecular patterns* (DAMPs; molekul endogen yang dilepaskan dari sel host yang rusak meliputi ATP, DNA mitokondria dan *high mobility group box 1* HMGB1). DAMPs dan PAMPs mengaktivasi kekebalan tubuh dan beberapa sel epitel melalui *pattern recognition receptors* pada permukaan sel (*toll like receptors* dan *C-type lectin receptors*) atau pada sitosol (*NOD-like receptors*, *RIG-i-like receptors*), inisiasi transkripsi interferon tipe 1 dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , interleukin (IL)-1 dan IL-6. Beberapa *pattern recognition receptors* dapat bersatu menjadi molekul kompleks yang dinamakan inflammasomes yang penting dalam maturasi dan sekresi sitokin IL-1 β dan IL-18 dan dapat memicu kematian sel inflamasi oleh pyroptosis.^{3,50}



Gambar 2.1. Patofisiologi Sepsis

2.1.3. Biomarker Sepsis

Saat ini, pemeriksaan yang sering dilakukan untuk sepsis adalah pemeriksaan sel darah putih (WBC), kultur darah dan uji laktat. Selain itu beberapa biomarker juga merupakan alat diagnostik sebagai penanda adanya sepsis. Biomarker pada sepsis digunakan untuk identifikasi mikroorganisme penyebab sepsis.³⁴ Biomarker sepsis yang sering digunakan adalah C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6 dan IL-8; procalcitonin, reseptor permukaan yang diekspresikan oleh sel mieloid; adrenomedullin; atrial and brain natriuretic peptides; lipopolysaccharide-binding protein; endocan atau molekul spesifik sel endotel-1; komplemen 3a dan neopterin.^{4,5}

2.1.3. Skoring Sepsis

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam nyawa dan merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi. Diagnosis dini dan intervensi yang cepat pada sepsis dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik. Selain itu, evaluasi disfungsi organ juga diperlukan untuk membantu mengetahui perkembangan penyakit dan prognosis hasil akhir selama pasien selama perawatan. Oleh karena itu, terdapat sistem skor yang sering digunakan untuk mengetahui disfungsi organ pada pasien sepsis, yakni kriteria SIRS, SOFA, qSOFA, dan APACHE II.³⁵

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) digunakan untuk mengetahui disfungsi organ dan mortalitas pada pasien dengan resiko sepsis. Terdapat disfungsi organ apabila 2 dari 4 kriteria SIRS terpenuhi. Namun, kriteria SIRS sekarang sudah mulai tidak digunakan karena tidak menggambarkan adanya respon disregularitas yang mengancam nyawa.³⁶ Selain itu, spesifitas SIRS yang rendah untuk memprediksi mortalitas sepsis. Shannon M melaporkan bahwa spesifitas SIRS pada pasien sepsis hanya 23,6%.^{37,38}

Tabel 2.1. Kriteria SIRS ³⁶

Kriteria
2 dari 4 kriteria:
Temperatur > 38 °C atau < 36 °C
Laju Nadi > 90x/ menit
Hiperventilasi dengan laju nafas > 20x/ menit atau CO ₂ arterial kurang dari 32 mmHg
Sel darah putih > 12.000 sel/uL atau < 4000 sel/ uL

SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) adalah metode skoring yang digunakan untuk mengetahui adanya disfungsi organ pada sepsis. Skor SOFA ≥ 2 mengindikasikan adanya disfungsi organ. Skor SOFA meliputi 6 sistem organ, yaitu respirasi, koagulasi, hepar, kardiovaskular, sistem saraf pusat, dan ginjal. Masing – masing sistem organ memiliki nilai 0 sampai 4 yang memberikan kemungkinan nilai dari 0 sampai 24.¹⁶ Pada studi prospektif 352 pasien ICU terdapat peningkatan skor SOFA 48 jam pertama dan mortalitasnya paling sedikit 50%.³⁹

Tabel 2.2. Skor SOFA. ¹⁶

Organ system	SOFA score				
	0	1	2	3	4
Respiratory, PO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation, Platelets, $\times 10^9/\text{mm}^3$	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Liver, Billirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system, Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal, Creatinine, mg/dL. Urine output, mL/d	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥ 5.0 <200

Berdasarkan skor SOFA diturunkan kriteria yang lebih sederhana yaitu

qSOFA (quick (Sepsis-related) Organ Failure Assessment)) yang terdiri dari 3 komponen, penurunan kesadaran, frekuensi pernafasan, dan tekanan darah sistolik

dan masing-masing bernilai satu.⁴⁰ Skor qSOFA ≥ 2 mengindikasikan adanya disfungsi organ. Walaupun kurang lengkap dibandingkan SOFA, qSOFA dapat digunakan untuk mengetahui disfungsi organ secara cepat tanpa perlu melakukan pemeriksaan laboratorium baik di perawatan ICU atau diluar ICU. qSOFA diharapkan dapat membantu untuk mengenali disfungsi organ secara cepat dan segera memulai terapi.³⁶ qSOFA memiliki sensitivitas yang lebih rendah tetapi spesifitas yang lebih tinggi pada pasien sepsis. Sensitivitasnya sebesar 64,9% sedangkan spesifitasnya sebesar 92,2%.³⁸

Tabel 2.3. Kriteria qSOFA³⁶

Kriteria qSOFA	Nilai
Pernafasan ≥ 22 kali/menit	1
Perubahan Status Mental (GCS<15)	1
Tekanan Darah Sistolik ≤ 100 mmHg	1

Skor SOFA lebih baik dalam menentukan mortalitas dan prognosis pada pasien sepsis dibandingkan dengan qSOFA dan SIRS. Hal ini kemungkinan karena qSOFA dan SIRS memiliki keterbatasan dalam menentukan prognosis sepsis.⁴³ Beberapa studi melaporkan bahwa SOFA lebih baik dalam menentukan mortalitas dan prognosis dibandingkan SIRS.⁴⁴ qSOFA memiliki sensitivitas yang rendah tetapi spesifitas yang lebih tinggi dibandingkan SIRS. Spesifitas qSOFA adalah 92,2% sedangkan spesifitas SIRS adalah 23,6%.³⁸

APACHE II (*Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation*) adalah sistem skoring yang digunakan pada pasien dengan kondisi kritis di ICU.

APACHE II biasanya digunakan 24 jam pertama setelah pasien masuk ICU. APACHE II memantau 12 parameter fisiologis, usia pasien, dan penyakit penyerta.⁴¹ Sistem skor APACHE II sendiri juga memiliki sejumlah keterbatasan karena adanya bias seleksi, lead time bias dan sulitnya memilih diagnosis utama yang menyebabkan pasien masuk ICU. Nilai minimumnya adalah 0 dan nilai maksimalnya adalah 71. Hasil akhir skor dari APACHE II dikaitkan dengan resiko kematian pada pasien di ICU.⁴¹ SOFA lebih baik dalam mendeteksi hasil akhir dari pasien di ICU dibandingkan APACHE II. SOFA lebih baik dalam menentukan mortalitas dari pasien sepsis.⁴²

Tabel 2.4. APACHE II⁴¹

Physiologic variable ^a	Point score								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1 Temperature	>41 ^b	39-40.9 ^b	-	38.5-38.9 ^b	36-38.4 ^b	34-35.9 ^b	32-33.9 ^b	30-31.9 ^b	<29.9 ^b
2 Mean arterial pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	<49
3 Heart rate	≥180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<39
4 Respiratory rate(non-ventilated or ventilated)	≥50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
5 Oxygenation:									
a) FI _O ₂ ≥ 0.5; use A-aDO ₂	≥500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b) FI _O ₂ < 0.5; use PaO ₂ (mm Hg)	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
6 Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69	-	7.5-7.59	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
7 Serum Na (mMol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
8 Serum K (mMol/L)	≥7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
9 Serum creatinine (mg/dL); double point score for acute renal failure	≥+++3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	--
10 Hct (%)	≥60	-	50-59.9	46-49.9	30-45.9	-	20-29.9	-	<20
11 WBC (in 1000s)	≥40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
12 Glasgow coma score (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								

Acute physiology score is the sum of the 12 individual variable points
 Add 0 points for the age <44.2 points, 45-54 years: three points, 55-64 years: five points, 65-74 years: six points ≥75 years
 APACHE II score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increasing risk of hospital death
 Add chronic health status points: two points if elective postoperative patient with immunocompromise or history of severe organ insufficiency; five points for nonoperative patient or emergency postoperative patient with immunocompromise or severe organ insufficiency^c
 13^d Serum HCO₃ (venous-mMol/L) use only if no ABGs ≥2 41-51.9 - 32-40.9 22-31.9 - 18-21.9 15-17.9 <15

Adapted from Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JB: APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical care medicine* 13: 818-829, 1985.
 Interpretation of APACHE II scores (predicted mortality rate).
 0-4 = ~4% death rate 10-14 = ~15% death rate 20-24 = ~40% death rate 30-34 = ~75% death rate.
 5-9 = ~8% death rate 15-19 = ~25% death rate 25-29 = ~55% death rate Over 34 = ~85% death rate.
^a APACHE II Score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increasing risk of hospital death.
^b Choose worst value in the past 24 h.
^c Chronic health status: Organ sufficiency (e.g. hepatic, cardiovascular, renal, pulmonary) or immuno-compromised state must have preceded current admission.
^d Optional variable: use only if no ABGs.

2.2. SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) pada Sepsis

SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) adalah metode skoring yang digunakan untuk mengetahui adanya disfungsi organ pada sepsis. Skor SOFA ≥ 2 mengindikasikan adanya disfungsi organ. Skor SOFA meliputi 6 sistem organ, yaitu respirasi, koagulasi, hepar, kardiovaskular, sistem saraf pusat, dan ginjal. Masing – masing sistem organ memiliki nilai 0 sampai 4 yang memberikan

kemungkinan nilai dari 0 sampai 24. Skoring SOFA tidak hanya dinilai pada satu saat saja, namun dapat dinilai berkala dengan melihat peningkatan atau penurunan skornya.¹⁶ Sebuah studi menyimpulkan bahwa skor SOFA lebih besar dari sama dengan 7 didapatkan risiko 3.8 kali lipat lebih besar untuk mortalitas akibat sepsis.²⁶ Pasien sepsis yang meninggal skor SOFANYA lebih tinggi dibandingkan pasien sepsis yang tidak meninggal¹⁷. Selain itu, studi lain juga mengatakan pasien yang dirawat dengan infeksi yang dicurigai sepsis memiliki peningkatan pada skor SOFA yang mana memberikan prognostik untuk mortalitas yang lebih besar daripada skor qSOFA.¹⁷

Tabel 2.5. Skor SOFA.¹⁶

Organ system	SOFA score				
	0	1	2	3	4
Respiratory, PO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation, Platelets, x10 ⁹ /mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver, Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system, Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal, Creatinine, mg/dL, urine output, mL/d	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	>5.0
				<500	<200

Skor SOFA digunakan untuk menentukan prognosis dari sepsis terutama untuk mengetahui mortalitasnya. Penilaian skor SOFA bisa dilakukan sekala berkala. Semakin besar nilai pada skor SOFA maka mortalitas akan semakin meningkat. Sebuah studi mengatakan bahwa peningkatan skor SOFA selama 48 jam dapat memprediksi mortalitas sampai 50%. Berikut adalah tingkat mortalitas berdasarkan skor SOFA.²¹

Tabel 2.6. Mortalitas Skor SOFA

Skor SOFA	Mortalitas
0-6	<10%
7-9	15-20%
10-12	40-50%
13-14	50-60%
15	>80%
15-24	>90%

Alan E dkk melaporkan bahwa pemeriksaan skor SOFA dilakukan berkala. Rerata skor SOFA pada pasien sepsis awal masuk rumah sakit di unit gawat darurat adalah 7.1 ± 3.6 sedangkan setelah 72 jam di ICU terjadi peningkatan skor SOFA menjadi 7.4 ± 4.9 . Dari 248 subyek penelitian, didapatkan bahwa komponen terbanyak yang meningkat pada skor SOFA adalah kardiovaskular. Komponen kardiovaskular saat dilakukan penilaian di awal masuk rumah sakit di UGD adalah $2,4 \pm 1,3$ sedangkan saat 72 jam di ICU adalah $2,3 \pm 1,4$.⁴⁵ Made S dkk melaporkan bahwa dari 68 subyek penelitian, diapatkan rerata skor SOFA adalah 6.14 ± 2.72 , dengan komponen terbanyak yang meningkat pada skor SOFA adalah respirasi yakni 1.82 ± 1.20 .⁴⁶ Skor SOFA menunjukkan akurasi yang cukup baik dalam memprediksi mortalitas dan prognosis pasien sepsis di rumah sakit.⁴⁵

2.3. Endocan pada Sepsis

2.3.1. Pengertian Endocan

Endocan atau Endothelial *cell-specific molecule-1* (ESM-1) adalah komponen lain dari *glycocalyx* yang mengekspresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α dan IL-1.

Endocan biasanya ditemukan pada paru-paru dan jaringan ginjal. Endocan bertindak sebagai biomarker pada pasien dengan sepsis.⁴⁹ Degradasi *glycocalyx* dapat dihubungkan dengan level serum dari sitokin inflamasi. Karena tingkat *syndecan* mungkin lebih tinggi pada pasien dengan sepsis dibanding dengan pasien operasi, Tingkat sirkulasi endocan telah terbukti berhubungan dengan keparahan sepsis, dan peningkatan dari endocan dikaitkan dengan cedera paru akut setelah trauma. Endocan dianggap sebagai biomarker yang baik untuk menilai disfungsi endotel pada sepsis.⁶

Saat ini, hanya tanda dan gejala klinis serta hemodinamik dan laboratorium yang dapat mendiagnostik secara tepat sepsis. Sel endotel berperan penting dalam patogenesis sepsis dengan menghasilkan sitokin dan agent kemotaktik dan dengan mengekspresi molekul adhesi permukaan, yang mana menginduksi perpindahan leukosit yang bersirkulasi ke jaringan. Endocan menunjukkan korelasi dengan VCAM-1 dan E-selectin namun tidak dengan ICAM-1. Sepsis berat dengan sisa endocan >6.28 ng/ml pada hari ke 1,4 dan 7 dihubungkan dengan prognosis yang buruk. Memang, setiap peningkatan endocan 1 ng/ml, tingkat kematian meningkat sebesar 11.1%.⁷

2.3.2. Patofisiologi Endocan

Endotel vaskular pada lumennya ditutupi oleh endothelial *glycocalyx*, yang berinteraksi dengan aliran darah dan mempunyai fungsi sebagai pelindung pada dinding pembuluh darah. Pada endotel pembuluh darah, *glycocalyx* adalah suatu anyaman dari proteoglikan dan glikoprotein yang berhubungan dengan membran endotel dan membatasi bagian lumen dari pembuluh darah. Hal paling awal terjadi selama sepsis adalah perubahan dari *glycocalyx* akibat terjadinya inflamasi. Destruksi

glycocalyx menyebabkan kerusakan kapiler sehingga mempercepat terjadinya inflamasi, agregasi platelet, koagulasi dan hilangnya tonus vaskular. Selain memungkinkan migrasi leukosit, aktivasi endotel meningkatkan induksi nitrit oksida sintase, yang menyebabkan terjadinya penumpukan darah diperifer sehingga terjadi vasodilatasi dan permeabilitas vaskular meningkat menyebabkan ekstrasvasi cairan dan plasma protein kedalam jaringan disekitarnya. Kesimpulannya, cedera endotel *glycocalyx* menyebabkan munculnya gejala kritis pada pasien sepsis, yang dapat menyebabkan terjadinya edema dan hipovolemia intravaskular, tekanan darah rendah dan frekuensi denyut nadi yang tinggi.⁶

Endocan adalah komponen lain dari *glycocalyx* yang bisa dilepas dalam menanggapi TNF- α dan IL-1 dan bertindak sebagai biomarker pada pasien dengan sepsis. Degradasi *glycocalyx* dapat dihubungkan dengan level serum dari sitokin inflamasi. Karena tingkat *syndecan* mungkin lebih tinggi pada pasien dengan sepsis dibanding dengan pasien operasi.⁶

Endothelial *cell-specific molecule-1* (ESM-1) yang umumnya dikenal dengan endocan, merupakan proteoglikan terlarut yang diekspresikan oleh endotel vaskular. Ekspresinya diatur oleh beberapa sitokin dan faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor*. Gen ini terletak dilengan kromosom 5, dan terdiri dari 3 exons. Endocan terdiri dari protein inti dimana protein inti ini tersusun dari 165 asam amino. Selain itu, gen *Endothelial cell-specific molecule-1* (ESM-1) juga mengkodekan sekresi protein yang terutama mengekspresikan endotel di jaringan ginjal dan paru-paru. Ekspresi gen ini dikendalikan oleh sitokin yang menunjukkan adanya keterlibatan dalam proses patologis yang terkait pada endotel.^{8,9,10}

Endocan merupakan biomarker yang potensial untuk memprediksi keparahan sepsis dan kegagalan organ spesifik. mRNA dari molekul proteoglikan sulfat ini terdeteksi pada paru-paru dan sedikit pada jaringan ginjal. Berdasarkan eksperimen, endocan diatur oleh stimulasi sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-1 β . Selain itu, pelepasan endocan sebagai respon terhadap stimulasi inflamasi berperan dalam mengatur interaksi sel endotel/leukosit dengan mengganggu interaksi reseptor LFA-1/ICAM-1. Endocan meningkat pada pasien sepsis dikarenakan pelepasan faktor inflamasi dapat meningkatkan kadar endocan. Tingkat ekspresi gen endocan disebabkan oleh lipopolisakarida (LPS) dari dinding sel bakteri gram negatif. Pada uji in vitro termasuk penambahan interleukin-1, tumor necrosis factor— α dan diikuti LPS bakteri, meningkatkan sekresi endocan sel endotel.^{5,13}

2.3.3. Penelitian-Penelitian Terkait Endocan

Terdapat studi observasional yang mengevaluasi endocan sebagai biomarker pada sepsis. Studi melaporkan bahwa endocan meningkat pada pasien sepsis. Schepereel dkk melaporkan studi prospektifnya bahwa endocan lebih tinggi pada pasien dengan sepsis dibandingkan dengan SIRS atau pasien kontrol yang sehat. Tingginya kadar endocan juga terdeteksi pada pasien dengan kanker.^{14,15} Secara in vitro, sekresi endocan berkelanjutan setelah sel endotel setelah distimulasi oleh lipopolisakarida dan TNF α . Kadar endocan pada pasien sepsis adalah $1,95 \pm 1,63$. Kadar endocan pada pasien meninggal lebih tinggi daripada pasien yang bertahan hidup 10 hari kemudian ($6,98 \pm 13,8$ vs $2,45 \pm 4,09$).⁴⁷ Dalam sebuah penelitian in vitro, endocan secara berlanjut diproduksi sesuai adanya TNF α yang berkembang dalam 6-72 jam. Penelitian endocan secara in vivo belum diketahui pasti.³⁰

Peningkatan serum endocan pada sepsis berlangsung selama >72 jam. Dalam penelitian observasional prospektif, Lassalle melaporkan adanya peningkatan endocan dalam serum pasien dengan sepsis. Penelitian terbaru oleh Mihajlovic menunjukkan peningkatan protein serum endocan pada pasien sepsis yang sedang berkembang menjadi disfungsi organ multipel dalam 48 jam pertama. Endocan plasma berhubungan dengan tingkat keparahan, prognosis dan mortalitas pada studi observasional diatas, dengan ukuran sampel studi yang relatif kecil. Namun, nilai prediktif dari penanda biologis yang berhubungan dengan disfungsi sel endotel tetap sangat tinggi, karena gagal napas/gagal multi organ merupakan manifestasi klinis utama pada sepsis.^{5,13}

Nathalie dkk melaporkan bahwa pada sepsis berat dengan endocan $<6,28$ ng/ml pada hari 1,4, dan 7 dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Untuk setiap kenaikan serum endocan 1 ng/ml maka resiko kematian akan meningkat 11,1%.²⁷ Ryo dkk melaporkan bahwa endocan berhubungan dengan sepsis, inflamasi, dan sel endothelial. Endocan sebagai biomarker pada sepsis dapat digunakan sebagai strategi diagnostik dan mungkin untuk target terapi.⁴⁸

2.4. Hubungan antara SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) dan Endocan pada Sepsis

Endocan adalah salah satu biomarker yang ditemukan meningkat pada sepsis. SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) adalah metode skoring untuk mengetahui ada tidaknya disfungsi organ dan untuk mengetahui mortalitas pada sepsis. Sebuah studi mengatakan bahwa endocan meningkat pada pasien dengan disfungsi organ pada sepsis. Disfungsi organ dapat diketahui menggunakan skor SOFA.¹⁸ Pada sepsis didapatkan bahwa peningkatan kadar endocan diikuti pula dengan peningkatan skor SOFA.²⁹ Komorbid meningkatkan risiko sepsis dan disfungsi organ yang nantinya akan mempengaruhi kadar endocan dan skor SOFA.³⁰ Tetapi, peningkatan endocan dan skor SOFA pada sepsis tidak dipengaruhi jelas terhadap usia dan jenis kelamin.^{22,23}