

**Hasil Penelitian Akhir**

**KORELASI KADAR GALECTIN-3 DENGAN BERATNYA DERAJAT  
KLINIS BERDASARKAN SKOR SOFA PADA PASIEN SEPSIS**

**CORRELATION OF GALECTIN-3 LEVELS WITH CLINICAL SEVERITY  
ACCORDING TO SOFA SCORE IN SEPSIS PATIENTS**

**FATMA IDRIS**

**C108214206**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2018**

**KORELASI KADAR GALECTIN-3 DENGAN BERATNYA DERAJAT  
KLINIS BERDASARKAN SKOR SOFA PADA PASIEN SEPSIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**Fatma Idris**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2018**

**KARYA AKHIR****KORELASI KADAR GALECTIN-3 DENGAN BERATNYA  
DERAJAT KLINIS BERDASARKAN SKOR SOFA  
PADA PASIEN SEPSIS**

Yang disusun dan diajukan oleh

**FATMA IDRIS**

Nomor Pokok C108214206

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis


pada tanggal 25 Oktober 2018

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

**Komisi Penasihat,**

  
**dr. Uleng Bahrun, SpPK(K), PhD**  
Pembimbing Utama

  
**Dr. dr.Nursin Abd Kadir, M.Kes SpPK**  
Pembimbing Anggota

Manajer PPDS  
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan  
Fakultas Kedokteran Unhas

  
**dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), PhD**

  
**Prof. dr. Budu, Ph.D.,Sp.M(K),M.Med.Ed**

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fatma Idris  
Nomor Pokok : C108214206  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, 25 Oktober 2018

Yang menyatakan,



**Fatma Idris**

## PRAKATA

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur penulis panjatkan kehadiran **ALLAH SWT** atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“KORELASI KADAR GALECTIN-3 DENGAN BERATNYA DERAJAT KLINIS BERDASARKAN SKOR SOFA PADA PASIEN SEPSIS”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr.Uleng Bahrin Sp.PK(K), Ph.D selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nursin Abdul Kadir M.Kes, Sp.PK selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr.Ilhamjaya Patellongi, M.Si sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Sudirman Katu, SpPD-KPTI, sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Benny Rusli, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
7. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
8. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
9. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI, Kepala UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
10. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
11. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya dr. Shendy Sherly Soelauwan, dr. Riska anton, dr. Fatmawaty Ahmad, dr. Martina Rentauli, dr. Gustamin, dr. Bachtiar

Syamsir dan dr. Antariksa Putra yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

12. Teman-teman sejawat PPDS dan analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel, dr. Shendy Sherly Soelieuwan, dr. Steven Tiro dan Yulianto, Amd. AK yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
13. Nurilawati, SKM, Narti Ningsih, Indriati S. Launtina, S.Si dan bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
14. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.


Secara khusus kami sampaikan rasa terima kasih dan penghormatan yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda H.Idris dan Almarhum Ibunda Hj. Masrina, kedua mertua saya dr. Sofyan Samsudidin, Mkes dan Almarhum dr. Adi Kuryati Dahlan SpA atas doa kasih sayang, kesabaran, dan dukungan moril maupun material selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya tercinta Irwan Idris, Ruslan Idris, Hastuti Idris, Awaluddin Idris dan Umi Fahira Chairunnisa Idris yang telah memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga



penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik. Tak terhingga ungkapan rasa syukur, kepada suami saya dr. Alif Reza Faisal Sofyan, penuh pengertian dalam susah dan senang.

Penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, 25 Oktober 2018



Fatma Idris

## ABSTRAK

**Fatma Idris.** Korelasi kadar galectin-3 dengan beratnya derajat klinis berdasarkan skor SOFA pada pasien sepsis.  
(dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Nursin Abdul Kadri)

Sepsis masih menjadi masalah kesehatan yang harus diwaspadai dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Sepsis terjadi karena gangguan kekebalan kompleks yang dihasilkan dari deregulasi beberapa jalur pertahanan *host*. Galectin-3 (Gal-3), anggota keluarga galectin  $\beta$ -galactoside, unik *chimeric*, yang memiliki distribusi jaringan yang luas dan ditemukan dalam sel yang melibatkan respon imun. skor SOFA [*Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment*]. *Sequential Organ Failure Assessment* adalah sistem sederhana, yang menggunakan parameter yang dapat diakses dalam praktek klinis sehari-hari untuk mengidentifikasi disfungsi atau kegagalan organ sebagai akibat dari sepsis. Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel pasien sepsis berusia 18-70 tahun. Penelitian dilakukan bulan September 2018 dengan menggunakan sampel yang dikumpulkan sejak September-Oktober 2018. Diperoleh sampel sebanyak 31 orang. Sampel diperiksa galectin-3 dengan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Data dianalisis dengan uji Independent-t test dan Pearson's Correlation.

Hasil penelitian diperoleh terdapat korelasi negatif antara kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA ( $p < 0,05$ ). Nilai korelasi *Pearson* sebesar -0,135 menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan yang lemah. Besarnya korelasi antara kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA adalah  $(-0,368)^2 = 0,135$  atau 13,5%.

Kata kunci: Sepsis, Galectin-3, skor SOFA

## ABSTRACT

**Fatma Idris.** Correlation of Galectin-3 Levels with Clinical Severity According to Sofa Score in Sepsis Patients  
(dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Nursin Abdul Kadri)

Sepsis is still a health problem to watch out for and is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Sepsis occurs due to complex immune disorders resulting from deregulation of several host defense pathways. Galectin-3 (Gal-3), a member of the family galectin  $\beta$ -galactoside, a unique chimeric, which has a wide distribution of tissue and was found in cells that involve an immune response. SOFA score [Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment]. Sequential Organ Failure Assessment is a simple system, which uses parameters that can be accessed in daily private clinic to identify organ dysfunction or failure as a result of sepsis. This cross sectional design study used by samples of septic patients 18-70 years old. The study was conducted in September 2018 using samples collected from September to October years old 2018. Samples of 31 people were obtained. The samples were examined for galectin-3 using *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) method. These data were analyzed by Independent-t test and Pearson's Correlation test. The results showed that there was a negative correlation between serum galectin-3 level and SOFA scores ( $p < 0.05$ ). Pearson correlation value of -0.135 shows a negative correlation with a weak strength. The magnitude of the correlation between levels of serum galectin-3 and SOFA score was  $(-0.38)^2 = 0.135$  or 13.5%.

Keywords: Sepsis, Galectin-3, SOFA score

## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iii
PRAKATA .....	iv
ABSTRAK .....	x
ABSTRACT .....	xii
DAFTAR ISI .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	6
C. Tujuan Penelitian .....	7
1. Tujuan Umum .....	7
2. Tujuan Khusus .....	7
D. Hipotesis .....	7
E. Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
A. Sepsis .....	8
1. Definisi .....	8
2. Epidemiologi .....	9
3. Etiologi .....	11
4. Patofisiologi .....	13
5. Faktor Risiko .....	18

6. Manifestasi Klinis .....	19
7. Diagnosis .....	20
B. Galectin-3 .....	25
1. Struktur galectin-3 .....	27
2. Lokalisasi dan Distribusi .....	28
3. Regulasi ekspresi galectin-3 .....	28
4. Peran Galectin-3 .....	30
C. Galectin-3 pada Sepsis .....	33
BAB III KERANGKA PENELITIAN .....	39
A. Kerangka Teori .....	39
B. Kerangka Konsep .....	40
BAB IV METODE PENELITIAN .....	41
A. Desain Penelitian .....	41
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	41
1. Tempat Penelitian .....	41
2. Waktu Penelitian .....	41
C. Populasi Penelitian .....	42
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	42
E. Perkiraan Besar Sampel .....	42
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	43
1. Kriteria Inklusi .....	43
2. Kriteria Eksklusi .....	43
G. Izin Subyek Penelitian .....	43
H. Cara Kerja .....	44
1. Alokasi Subyek .....	44
2. Cara Penelitian .....	44

I. Prosedur Pemeriksaan Kadar <i>human Galectin-3</i> .....	45
1. Persiapan sampel .....	45
2. Alat dan bahan Penelitian .....	45
3. Prinsip Tes .....	47
4. Cara Kerja .....	47
5. Perhitungan Hasil .....	49
6. Nilai Rujukan .....	49
J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	49
K. Metode Analisis .....	50
L. Skema Alur Penelitian .....	52
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....	53
A. Hasil Penelitian .....	53
1. Karakteristik Subyek Penelitian .....	53
2. Korelasi Kadar Galectin-3 Serum dengan Skor SOFA.....	55
B. Pembahasan .....	56
C. Ringkasan Hasil Penelitian .....	58
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN .....	59
A. Simpulan .....	59
B. Saran .....	59
DAFTAR PUSTAKA .....	60
LAMPIRAN .....	64

**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Skor SOFA .....	23
2. Kriteria qSOFA .....	24
3. Komposisi dan konsentrasi larutan standar.....	46
4. Karakteristik Sampel.....	54
5. Korelasi kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA.....	55
6. Korelasi kadar galectin-3 serum dengan komponen skor SOFA.....	55

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
1.	Respon inang terhadap keadaan sepsis .....	15
2.	Skema struktur galectin-3 .....	26
3.	Pengenceran larutan standard .....	46



**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Lampiran 1. Persetujuan Etik.....	64
2. Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapatkan Persetujuan dari Subyek Penelitian (Informasi untuk Subyek) .....	65
3. Lampiran 3. Formulir <i>Informed Consent</i> .....	67
4. Lampiran 4. Data Dasar Penelitian .....	68
5. Lampiran 5. <i>Curriculum vitae</i> .....	69

**DAFTAR SINGKATAN**

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CAP	: <i>Community Acquired Pneumonia</i>
CBC	: <i>Complete Blood Count</i>
CRD	: <i>Carbonyl-terminal Carbohydrate Recognition</i>
CREB	: <i>CAMP-response element binding protein</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DAMP <sub>s</sub>	: <i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
EGDT	: <i>Early Goal Directed Therapy</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ER	: <i>Endoplasmic Reticulum</i>
ICAM-1	: <i>Intracellular adhesion molecule-1</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
KEPK	: <i>Komisi Etik Penelitian Kesehatan</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
LPS Ab	: <i>Lipopolisakarida Antibodi</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic Acid</i>

M-CSF	:	Macrophage Colony Stimulating Factor
MAP	:	<i>Mean Arterial Pressure</i>
MHC	:	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
ND	:	<i>N-terminal Atypical</i>
NICE	:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	:	<i>Nitric oxide</i>
NK cell	:	<i>Natural Killer Cell</i>
OD	:	<i>Optical Density</i>
PAMPs	:	<i>Pathogen associated molecular patterns</i>
PCT	:	Prokalsitonin
PG	:	<i>Prostaglandin</i>
PRRs	:	<i>Pattern recognition receptor</i>
qSOFA	:	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
SCCM	:	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SIRS	:	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	:	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SSC	:	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
SOFA	:	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TLR	:	<i>Toll-like receptor</i>
TLR2	:	<i>Toll-like receptor 2</i>
TLR4	:	<i>Toll-like receptor 4</i>
TNF- $\alpha$	:	<i>Tumor necrosing factor <math>\alpha</math></i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

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

Sepsis masih menjadi masalah kesehatan yang harus diwaspadai dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (Wulandari A.,2017). Sepsis merupakan penyebab kematian kedua terbesar pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) dengan penyebab utama sepsis adalah infeksi pulmonal. Sepsis terjadi karena gangguan kekebalan kompleks yang dihasilkan dari deregulasi beberapa jalur pertahanan *host* (Hermawan., 2014). Dalam kasus yang parah akan terjadi satu atau beberapa gagal organ. Dalam kasus terburuk, penurunan tekanan darah dan jantung melemah, menyebabkan syok sepsis. Sepsis dapat disebabkan oleh infeksi berbagai mikroorganisme yaitu bakteri Gram negatif, Gram positif, virus, jamur dan parasit. Penyebab tersering sepsis adalah bakteri Gram negatif (60-70%), walaupun ada tendensi, peningkatan dari bakteri Gram positif (20-40%) akibat infeksi oportunistik, dan jarang pada jamur (5%) (Aryana & Biran.,2006).

Insiden sepsis dan syok septik terus meningkat secara global. Di Amerika Serikat, sepsis muncul pada 750.000 pasien rawat inap dan didapatkan 230.000 pasien yang mengalami syok septik per tahun, dan menjadi penyebab 40.000 kematian tiap tahunnya. Di Benua Asia,

penelitian pada tahun 2009 di 150 ruang perawatan intensif pada 16 negara (termasuk Indonesia) menunjukkan sepsis berat dan syok septik merupakan 10,9% diagnosis perawatan intensif dengan angka kematian mencapai 44,5%. (Kemenkes, 2017, Mishra et al., 2013, Wadek, 2017). Definisi sepsis dan syok septik yang berfokus pada respon inflamasi *host* tetap tidak berubah sejak Konferensi Konsensus pertama yang diadakan pada tahun 1991. Kemajuan dalam pemahaman patofisiologi sepsis, menunjukkan reaksi *host* terhadap infeksi yang melibatkan tidak hanya aktivasi pro-dan anti-inflamasi tetapi juga modifikasi pada jalur non-imunologis (kardiovaskular, neurologis, hormonal, metabolik dan pembekuan), telah mengarahkan para ahli untuk merevisi definisi sepsis (Rello et al., 2017). Istilah sebelumnya menggunakan SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), sepsis berat dan syok septik namun pada istilah baru berdasarkan konsensus sepsis-3 menghilangkan kata sepsis berat menjadi sepsis dan syok sepsis (NICE, 2016).

Ketidakseimbangan antara proinflamasi dan anti-inflamasi, disregulasi imun (pematangan dan proliferasi), inflamasi lokal yang tidak terkendali menjadi sistemik, memungkinkan terjadinya gangguan fungsi atau kerusakan organ-organ vital, yang akhirnya dapat menuju pada kematian (Laszlo I et al., 2015, Angus DC and Poll T, 2013, Polat G. et al., 2017). Oleh karena itu, proses infeksi sangat bergantung pada sel imun tubuh, apakah membaik atau memburuk hingga berakhir dengan kematian.

Pada pertemuan internasional tahun 2016 *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) dan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), Konsensus Sepsis-3 mendefinisikan sepsis sebagai "disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon *host* yang disregulasi terhadap infeksi", dan syok septik sebagai "bagian dari sepsis di mana kelainan sirkulasi dan seluler/metabolik yang mendasari secara substansial meningkatkan angka kematian" atau didefinisikan sebagai keadaan hipotensi persisten yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (*mean arteri pressure/ MAP*) sebesar 65 mmHg atau lebih, dan memiliki kadar laktat serum lebih besar dari 2 mmol/L meskipun telah diberikan resusitasi cairan yang optimal (Rello et al., 2017, NICE, 2016).

*Sepsis-related Organ Failure Assessment*, yang kemudian dikenal dengan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) yang diperkenalkan pada tahun 1994. Tujuannya adalah untuk menilai tingkat keparahan penyakit berdasarkan derajat disfungsi organ dengan nilai antara 0-4 berdasarkan derajat disfungsinya (Gogia PD., et al., 2015). Pada tahun 2016, SCCM/ESICM mengevaluasi kriteria identifikasi pasien sepsis, dengan membandingkan kriteria SIRS dengan metode lain, yaitu *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) *scoring*. Berdasarkan analisis direkomendasikan skor SOFA untuk menilai derajat disfungsi organ pada sepsis (Putra, P.M., 2018).

Galectin-3 (Gal-3), anggota keluarga galektin  $\beta$ -galactoside, unik *chimeric*, yang memiliki distribusi jaringan yang luas dan ditemukan dalam sel yang melibatkan respon imun. Protein pengikat karbohidrat ini terlibat dalam banyak fungsi biologis, baik intraseluler maupun ekstraseluler. Setelah pelepasan pasif dari sel-sel yang rusak atau melalui sekresi aktif, galectin-3 ekstraseluler dapat mengikat ligan pada permukaan sel, mempengaruhi intraseluler dan persinyalan sel. Galectin-3 memodulasi respon imun, baik sebagai *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) atau sebagai *pattern recognition receptors* (PRRs) (Oever JT. et al3., 2013).

Galectin-3 tersebar luas di seluruh tubuh, biomarker ini dapat ditemukan di sejumlah jaringan seperti saluran pencernaan dan urogenital, paru-paru, darah, ginjal, dan jantung. Galectin-3 banyak diekspresikan dalam sel-sel myeloid (monosit, makrofag, sel dendritik (DC), neutrofil, dll) dan fibroblas, serta sel epitel dan sel endotel (Diaz-Alvarez and Ortega E, 2017, Wan L and Liu, 2016). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa Gal-3 dapat mengenali struktur mikroba PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), karena Gal-3 bersifat pro inflamasi yang dapat mendorong infiltrasi dari neutrofil dan sel imun lainnya ke tempat infeksi dan Gal-3 dapat dilepaskan sebagai DAMPs (Diaz-Alvarez and Ortega E, 2017).

Penelitian oleh Oever dkk tahun 2013 melaporkan terdapat peningkatan kadar Gal-3 pada pasien dengan infeksi dibandingkan

dengan *control* sehat atau pasien dengan penyakit inflamasi noninfeksi (nilai cut-off galectin-3 >20,6 ng/ml) (Oever JT. et al., 2013). Penelitian oleh Kim H dkk menyimpulkan bahwa Gal-3 dapat dijadikan sebagai marker terbaru dalam menentukan prognosis pada pasien sepsis (nilai cut off 28,9 ng/ml dengan sensitifitas 91,2% dan spesifitasnya 56,9) (Kim H., et al., 2017).

Setiap orang yang terinfeksi tidak semua akan mengalami disfungsi organ bahkan sebagian besar ada yang bersifat *self limiting diseases*, oleh karena berat ringannya infeksi sangat dipengaruhi oleh status imun tubuh, walaupun berdasarkan empiris dikatakan bahwa infeksi merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan disfungsi organ yang mengancam jiwa atau biasa dikenal dengan sepsis, dan ketika orang terkena infeksi akan mudah menjadi sepsis. Hal ini mengarah pada adanya peranan biomarker yang dapat berpengaruh terhadap kejadian sepsis, terhadap kerentanan seseorang menderita infeksi, dan mudahnya berkembang menjadi sepsis (Gogia PD., et al., 2015).

Pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk membantu mendiagnosis sepsis, membedakannya dari kondisi lain, mengevaluasi dan memantau fungsi organ, oksigenasi darah dan keseimbangan asam basa. Dalam diagnosis sepsis, kontribusi laboratorium hematologi, tes biokimia dan mikrobiologi dan serologi/imunologi sangat penting (Rello et al., 2017). Secara umum, penanda yang dipelajari terkait dengan mekanisme inflamasi, dengan harapan bahwa penanda dapat melengkapi



atau mengganti yang sudah digunakan, seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *Procalcitonin* (PCT). Salah satu biomarker yang sedang diteliti tersebut adalah Gal-3. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kelompok galectin terlibat dalam aktivitas peradangan (Vemuri et al., 2016).

Penelitian ini diperlukan untuk melihat sejauh mana hubungan kadar Gal-3 dalam keadaan inflamasi dan infeksi yang terjadi di dalam tubuh pasien sepsis sehingga penanganan yang diberikan dapat adekuat dan akurat dan pada akhirnya dapat mengurangi morbiditas maupun mortalitas pasien.

Data penelitian sehubungan dengan korelasi kadar galectin-3 dengan berat derajat klinis berdasarkan skor SOFA pada pasien sepsis di Indonesia khususnya di Makassar, sepengetahuan penulis hingga saat ini belum pernah dilaporkan.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana korelasi antara kadar galectin-3 serum dengan derajat klinis pasien sepsis?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

Diketuainya hubungan antara kadar galectin-3 dan derajat klinis pasien sepsis.

#### **2. Tujuan Khusus**

Diketuainya korelasi antara kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA.

### **D. Hipotesis**

Terdapat kesesuaian antara kadar galectin-3 dengan derajat klinis pasien sepsis berdasarkan skor SOFA.

### **E. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara kadar galectin-3 serum dengan derajat klinis pasien sepsis berdasarkan skor SOFA.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Sepsis

##### 1. Definisi

Sepsis adalah sindrom klinik oleh karena reaksi yang berlebihan dari respon imun tubuh yang distimulasi mikroba/bakteri baik dari dalam maupun luar tubuh dan kondisi yang mengancam jiwa yang muncul saat tubuh memberi respon terhadap infeksi dan merusak organ-organnya (Hermawan., 2014; Singer et al.,2016). Sepsis merupakan suatu sindrom abnormal akibat infeksi baik secara fisiologis, patologis maupun secara biokimia dan telah menjadi penyebab utama kematian pada pasien-pasien kritis (*critically ill patients*) (Singer et al.,2016). Sepsis merupakan reaksi SIRS *host* terhadap infeksi, adapun SIRS adalah pasien yang memiliki dua atau lebih kriteria diantaranya suhu  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ , Nadi  $> 90\text{x/menit}$ , pernapasan  $> 20\text{x/menit}$  atau  $\text{paCO}_2 < 32\text{ mmHg}$ , hitung leukosit  $> 12.000/\text{mm}^2$  atau  $> 10\%$  sel imatur (Hermawan., 2014).

Pada tahun 2016, *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) dan *the European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), mengusulkan definisi baru dari sepsis, yang diistilahkan sebagai Sepsis-3 (Taeb et al., 2017). Konsensus Konferensi Sepsis-3 mendefinisikan sepsis sebagai "disfungsi organ yang mengancam jiwa

yang disebabkan oleh disregulasi respon *host* terhadap infeksi", dan syok septik sebagai "bagian dari sepsis yang mendasari kelainan sirkulasi dan seluler/metabolik yang secara substansional meningkatkan angka kematian atau mortalitas" (Rello J. et al., 2017, Rhodes A., et al., 2017). Sepsis ini sangat sulit untuk didiagnosis karena beberapa komorbiditas dan penyakit yang mendasari (Rello J. et al., 2017).

## 2. Epidemiologi

Sepsis adalah salah satu alasan paling umum untuk masuk ke unit perawatan intensif (ICU) di seluruh dunia. Sebuah studi epidemiologi di ICU Eropa menunjukkan kejadian 37% untuk sepsis dan 30% untuk sepsis berat. Bahkan dengan pengobatan optimal, mortalitas diperkirakan  $\geq 10\%$  dari sepsis dan  $\geq 40\%$  dari syok septik (Hermawan., 2014). Sepsis didapatkan pada 750.000 pasien rawat inap setiap tahun di AS dan merupakan penyebab kematian kedua terbesar pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (Mishra et al., 2013). Insiden sepsis berat di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 300 kasus per 100.000 penduduk (Mishra et al., 2013). Mortalitas sepsis dan syok septik di rumah sakit telah menurun di Amerika Serikat dari 36% menjadi 26% dalam analisis data dari 2004-2009 (Taeb AM., et al., 2017, Mishra et al., 2013, Artero A., Zaragoza R., and Nogueira JM., 2012). Di benua Asia, penelitian pada tahun 2009 di 150 ruang

perawatan intensif pada 16 negara (termasuk Indonesia) menunjukkan sepsis berat dan syok septik didapatkan 10,9% diagnosis sepsis perawatan intensif dengan angka kematian mencapai 44,5% (Kemenkes, 2017). Insiden sepsis dipengaruhi oleh variasi dari faktor individu. Hal yang berpengaruh diantaranya adalah usia dan penyakit komorbid. Sepsis biasanya terjadi pada orang tua. Kondisi seperti HIV, kanker, dan diabetes dapat mempengaruhi sistem imun dan berhubungan dengan meningkatnya risiko untuk terjadi sepsis (Reinhart K. et al., 2012).

Studi Novosad dkk tahun 2016 melaporkan bahwa penyakit yang paling umum yang menyebabkan sepsis adalah pneumonia (85 [35%]), infeksi saluran kemih (62 [25%]), infeksi gastrointestinal (28 [11%]), dan infeksi kulit/jaringan lunak (26 [11%]) (Novosad SA. et al., 2016). Penelitian di RSCM tahun 2015, juga melaporkan bahwa sumber infeksi terbanyak penyebab sepsis pada penelitian mereka adalah *Community Acquired Pneumonia* (CAP) dan merupakan sumber infeksi terbanyak sebagai penyebab kematian (Katu S. et al., 2015).

Pada *an international registry of patients* tahun 2009, juga menambahkan kejadian sepsis terjadi pada 11% pasien dengan infeksi jamur (Stearns-Kurosawa DJ. et al., 2011). Sebagian besar pasien sepsis memiliki komorbiditas, seperti diabetes (24%), penyakit paru kronis atau kanker (16%), gagal jantung kongestif (14%), dan insufisiensi ginjal (11%) (Katu S. et al., 2015).

### 3. Etiologi

Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri, jamur atau virus. Penyebab dari sepsis tersebar adalah bakteri Gram (-) dengan persentase 60% sampai 70% kasus, menghasilkan berbagai produk yang dapat menstimulasi sel imun (Hermawan, A.G.,2014). Sel tersebut akan terpacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting adalah lipopolisakarida (LPS) (Hermawan, A.G.,2014). Sebuah studi tahun 2009 dari *an international registry of patients* dengan sepsis berat menunjukkan beberapa karakteristik dasar dari proses penyakit sepsis berdasarkan data dari 11.000 pasien dari 37 negara. Dari pasien ini, 57% memiliki infeksi Gram negatif, 44% memiliki infeksi Gram positif, dan 11% memiliki infeksi jamur (beberapa memiliki infeksi campuran, sehingga totalnya 100%) (Stearns-Kurosawa DJ. et al., 2011). Lebih spesifik lagi pada penelitian oleh Novosad dkk, melaporkan bahwa patogen yang paling umum diidentifikasi dari darah pada 30% pasien adalah *Staphylococcus spp.* (termasuk *S. aureus* dan *Staphylococcus* negatif koagulase), *Escherichia coli*, dan *Streptococcus spp* (Novosad S.A. et al., 2016).

Mikroorganisme yang sering menyebabkan sepsis adalah (Vaz J. et al., 2013):

- a. Bakteri gram positif, yaitu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes group A*, *Streptococcus pyogenes group B*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria Monocytogenes*. Infeksi

patogen ini biasanya didapatkan dari komunitas dan biasanya berhubungan dengan infeksi kulit dan jaringan lunak, pneumonia, atau meningitis.

- b. Bakteri gram negatif, yaitu *Eschericia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Salmonella spp*, *Vibrio spp*, *Yersinia enterocolitica*, *Neisseria spp*, *Haemophilus spp*. Faktor predisposisi infeksi patogen ini adalah pasien immunosupresi dan menderita penyakit kronik. Patogen ini biasanya berasal dari nosokomial (rumah sakit) dan berhubungan dengan *multidrug resistance*.
- c. Bakteri anaerob, yaitu *Clostridium spp*, *Fusobacterium spp*. Faktor predisposisi untuk patogen ini adalah cedera trauma atau penyakit invasif yang menyebabkan nekrosis kulit dan infeksi jaringan lunak.
- d. Fungi, yaitu *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Zygomycetes*, *Fusarium spp*. Faktor predisposisi infeksi patogen ini adalah pasien immunosupresi dan menderita penyakit kronik.
- e. Virus, yaitu *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Varicella-zoster virus*. Faktor predisposisi infeksi patogen ini juga adalah pasien immunosupresi.

Sepsis dapat berasal dari sumber infeksi di berbagai tempat, seperti bakteremia, infeksi saluran napas bagian bawah, infeksi intraabdomen, infeksi saluran kemih, infeksi endovaskuler, dan infeksi

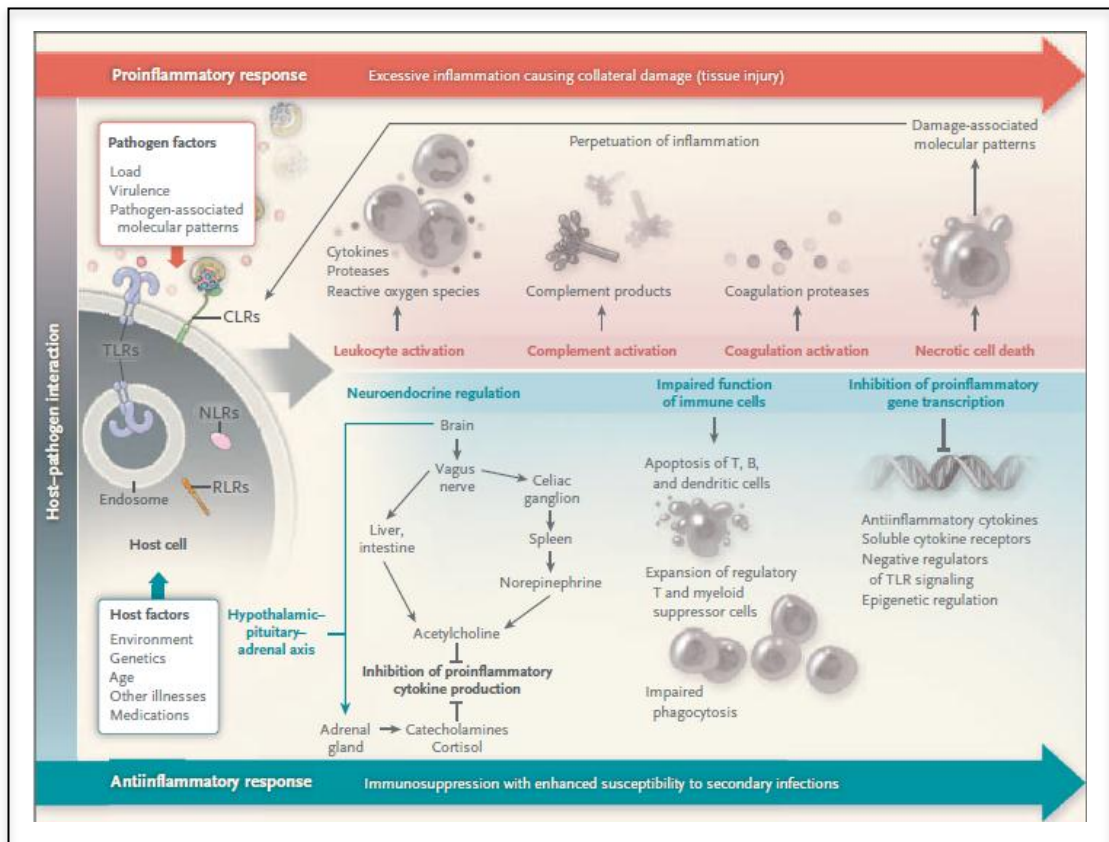
kulit dan jaringan lunak (Greg S.M.,2012). Infeksi saluran pernapasan merupakan penyebab utama sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis dengan kira-kira setengah dari kejadian sepsis berasal dari infeksi ini (Greg S.M.,2012; Vaz J. et al.,2013). Penyebab tersering berikutnya adalah infeksi yang berasal dari sistem genitourinarius dan abdomen, bakteremia dan sumber yang tidak diketahui (Greg S.M.,2012)

#### 4. Patofisiologi

Respon kekebalan terhadap patogen bergantung pada komponen *innate* (nonspesifik) dan *adaptive* (spesifik). Sistem kekebalan nonspesifik adalah pertahanan lini pertama tubuh terhadap infeksi yang diaktifkan bila patogen masuk ke dalam tubuh manusia melewati barrier pertahanan fisik, kimiawi dan mekanik, patogen yang dimaksud termasuk endotoksin (LPS), *peptidoglycan* (PG), *lipoteichoic acid* (LTA) dan RNA virus (Laszlo I. et al., 2015). Lini pertahanan kedua oleh sistem kekebalan nonspesifik terdiri darisel monosit, makrofag, neutrofil, dan *natural killer cell* (NK), dan humoral berupa protein terlarut seperti komplmen, *C-reactive protein* (CRP) dan sitokin (Laszlo I. et al., 2015). Sistem kekebalan nonspesifikbertindak dengan pengenalan antigen, terutama dengan mengenal *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dari karbohidrat dan asam lemak yang terletak di permukaan patogen (Laszlo I. et al., 2015). Sistem kekebalan yang spesifik akan membantu sistem kekebalan alami



melalui aktivasi sel limfosit (Aryana & Biran, 2006). Patofisiologi sepsis kompleks dan bersifat multifaktorial. Infeksi akan merangsang proses proinflamasi dan anti inflamasi yang berkontribusi terhadap pembersihan infeksi dan kerusakan jaringan yang berakhir pada kegagalan organ (Angus D.C. & Poll T., 2013). Secara umum, proses proinflamasi dipicu oleh agen infeksi dan fokus untuk mengeliminasi patogen, sedangkan proses antiinflamasi dipicu oleh *host* untuk merangsang perbaikan jaringan dan penyembuhan(Angus D.C. & Poll T., 2013). Ketidakseimbangan mekanisme ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang meluas (mekanisme proinflamasi) atau immunosupresi dan memudahkan terjadinya infeksi sekunder (mekanisme antiinflamasi). Ketidakseimbangan proinflamasi dan anti inflamasi, disregulasi respon maturasi dan proliferasi menyebabkan proses yang seharusnya terjadi secara lokal menjadi tidak terkontrol dan menjadi sistemik. Respon individu bergantung pada karakteristik *host* (penyakit komorbid dan immunosupresi) dan patogen (virulensi dan jumlah organisme) (Gambar 1)(Angus D.C. & Poll T., 2013; Laszlo I. et al., 2015).



**Gambar 1.** Respon host terhadap sepsis (Angus D.C. & Poll T., 2013).

Penyebab sepsis dan syok septik paling banyak berasal dari stimulasi toksin, baik dari endotoksin gram negatif maupun gram positif (Hermawan, A.G., 2014). Endotoksin dapat secara langsung dengan LPS dan bersama-sama dengan antibodi dalam serum darah penderita membentuk LPSAb (lipopolisakarida antibodi). LPSAb yang berada dalam darah penderita akan bereaksi dengan makrofag melalui TLR4 (*Toll like Receptors 4*) sebagai reseptor transmembran dengan perantara CD14+ dan makrofag mengekspresikan imunomodulator. Sepsis juga dapat terjadi akibat infeksi bakteri gram positif, virus, protozoa yang tidak memiliki LPS. Mekanisme pada gram positif yaitu

eksotoksin dapat merangsang langsung makrofag melalui TLR2 (*Toll like Receptors 2*) tetapi ada juga eksotoksin sebagai superantigen. Eksotoksin, virus, dan parasit dapat berperan sebagai superantigen setelah difagosit oleh makrofag yang berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC). Antigen yang bermuatan peptida *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II akan berikatan dengan CD4+ (limfosit Th1 dan Th2) dengan perantaraan *T Cell Receptor* (TCR). Sistem imun alamiah teraktivasi dengan mengenali molekul-molekul tersebut yang disebut *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) yang merupakan karbohidrat dan asam lemak yang berlokasi di permukaan patogen (Badle A & Steckelberg J,2001; Hermawan A.G, 2014; Laszlo I. et al., 2015; ).

Sebagai usaha tubuh untuk bereaksi terhadap sepsis maka limfosit T akan mengeluarkan substansi dari Th1 yang berfungsi sebagai imunomodulator, yaitu *Interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ), IL-2, dan *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF) (Hermawan, A.G.,2014). Limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. IFN- $\gamma$  merangsang makrofag mengeluarkan IL-1b dan *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). IFN- $\gamma$ , IL-1b, dan TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi, sehingga pada sepsis terjadi peningkatan kadar IL-1b dan TNF- $\alpha$  serum penderita. Sitokin IL-2 dan TNF- $\alpha$  selain merupakan reaksi terhadap sepsis dapat pula merusakkan endotel pembuluh darah yang mekanismenya sampai saat ini belum jelas. IL-1b sebagai

imunoregulator utama juga mempunyai efek pada sel endotelial termasuk didalamnya pembentukan prostaglandin E2 (PG-E2) dan merangsang ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Dengan adanya ICAM-1, maka neutrofil yang telah tersensitisasi oleh *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) akan mudah mengadakan adhesi (Hermawan, A.G.,2014).

Neutrofil yang beradhesi dengan endotel akan mengeluarkan lisosim yang menyebabkan dinding endotel lisis dan akibatnya endotel terbuka. Neutrofil juga membawa superoksida yang termasuk didalam radikal bebas yang akan mempengaruhi oksigenasi pada mitokondria dan siklus GMPs (Hermawan, A.G.,2014). Akibat dari proses tersebut endotel menjadi nekrosis, sehingga terjadi kerusakan endotel pembuluh darah yang akan menyebabkan gangguan vaskuler (*vascular leak*) sehingga menyebabkan kerusakan organ multipel sesuai dengan pendapat Bone bahwa kelainan organ multipel tidak disebabkan oleh infeksi tetapi akibat inflamasi yang sistemik dengan sitokin sebagai mediator (Hermawan, A.G.,2014; Snowden C & Joseph C., 2008). Pendapat tersebut diperkuat oleh Cohen bahwa kelainan organ multipel disebabkan karena trombosis dan koagulasi dalam pembuluh darah kecil sehingga terjadi syok septik yang berakhir dengan kematian (Hermawan, A.G.,2014). Kerusakan endotel menyebabkan ekstrasvasi cairan intravaskuler, edema, dan menurunnya volume darah dan albumin. Endotel yang teraktivasi juga

melepaskan *nitric oxide* (NO) yang merupakan vasodilator kuat dan menyebabkan menurunnya resistensi perifer. Faktor ini berperan sebagai predisposisi terjadinya hipotensi dan syok (Bannister B,2006). Perfusi jaringan yang jelek dan fungsi paru-paru yang buruk menyebabkan terjadi hipoksia di seluruh tubuh. Kerusakan endotel juga mengaktifkan kaskade koagulasi, konsumsi fibrinogen, deposit fibrin, aktivasi dan konsumsi platelet, dan akhirnya dapat terjadi *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Hal ini menyebabkan obstruksi mikrosirkulasi, hipoksia, kerusakan endotel yang lebih lanjut, dan risiko untuk terjadi perdarahan. (Bannister B,2006; Hermawan A.G, 2014; Snowden C & Joseph C., 2008).

Syok sepsis pada awalnya terjadi akibat adanya infeksi yang menyebabkan respon sistemik dengan pelepasan mediator - mediator dan aktivasi kaskade koagulasi. Cedera mikrovaskuler, trombosis, dan kerusakan endotel difus yang terjadi selanjutnya menyebabkan ketidakseimbangan antara ketersediaan oksigen dan pemakaian oksigen sehingga terjadi hipoksia jaringan secara global. Akibatnya terjadi disfungsi organ multipel dan syok yang ireversibel (Ngyuyen H, 2006).

## **5. Faktor Risiko**

Orang-orang dalam kelompok di bawah ini berisiko lebih tinggi mengalami sepsis (NICE, 2016):

- Orang yang sangat muda (di bawah 1 tahun) dan yang lebih tua (lebih dari 75 tahun) atau orang yang sangat lemah dari segi fisik
- Orang-orang yang memiliki gangguan sistem kekebalan karena penyakit atau obat-obatan, termasuk:
  - Orang yang dirawat karena kanker dengan kemoterapi
  - Orang-orang yang memiliki gangguan fungsi imunitas (misalnya, pengidap diabetes, orang yang pernah mengalami splenektomi, atau orang dengan penyakit sel sabit)
  - Orang yang memakai steroid jangka panjang
  - Orang yang memakai obat immunosupresan untuk mengobati gangguan non-ganas seperti reumatoid arthritis
- Orang yang telah menjalani operasi, atau prosedur invasif lainnya, dalam 6 minggu terakhir
- Orang dengan gangguan integritas kulit (misalnya, luka, luka bakar, lepuh atau infeksi kulit)
- Orang yang menyalahgunakan obat intravena
- Orang dengan *indwelling cathether*

## 6. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari sepsis biasanya tidak spesifik dan didahului oleh tanda-tanda sepsis non spesifik, seperti demam, menggigil, lelah, malaise, gelisah, kebingungan, takipnea, tanda-tanda gagal napas, gagal ginjal, atau gagal hati. Gejala tersebut tidak khusus untuk infeksi

dan dapat dijumpai pada banyak kondisi inflamasi non infeksi. Diagnosis sepsis memerlukan indeks dugaan tinggi, pengambilan riwayat medis yang cermat, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium (Hermawan, A.G.,2014). Gejala sepsis tersebut akan menjadi lebih berat pada penderita usia lanjut, penderita diabetes dan kanker. Sebenarnya, tanda dari infeksi dan disfungsi organ sulit dibedakan sehingga banyak pedoman Konsensus Internasional yang mengeluarkan pedoman sebagai petunjuk untuk mempermudah klinisi. Jika keadaan sepsis tidak segera ditangani maka akan berujung pada kegagalan organ. Disfungsi organ akut yang paling sering terkena adalah sistim respiratorius dan kardiovaskuler. Gangguan respiratorius adalah *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), terjadi hipoksemia dengan infiltrat bilateral yang bukan berasal dari jantung. Sedangkan manifestasi kardiovaskulernya adalah hipotensi atau peningkatan kadar laktat serum. Manifestasi klinis pada sistem saraf pusat berupa delirium dimana pada pemeriksaan radiologi tidak didapatkan lesi fokal (Angus D.C & Poll T., 2013, Polat G. et al., 2017).

## **7. Diagnosis**

Pengenalan dini dari tanda dan gejala sepsis penting dalam penegakkan diagnosis sepsis, termasuk pengambilan riwayat medis yang cermat, pemeriksaan fisik, tes laboratorium yang sesuai, dan tindak lanjut status hemodinamik (Hermawan, A.G.,2014).Pengambilan

riwayat bertujuan untuk mendeteksi faktor risiko infeksi, adanya infeksi, dan lokasi sumber infeksi. Pemeriksaan fisis harus dilakukan untuk mengevaluasi semua sistem. Pemeriksaan tanda vital meliputi suhu yang bisa  $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36^{\circ}\text{C}$ , denyut nadi biasanya takikardi, takipneu, tekanan darah bisa normal atau menurun sampai syok. Pemeriksaan kulit untuk mencari tanda-tanda infeksi di kulit, peteki dan perdarahan. Pemeriksaan kardiovaskuler dapat ditemukan murmur jantung jika terdapat endokarditis. Pemeriksaan paru-paru bisa didapatkan tanda-tanda pneumonia seperti konsolidasi. Pemeriksaan abdomen, pelvis, dan rektal untuk mencari tanda-tanda infeksi seperti peritonitis dan abses. Pemeriksaan neurologi dapat ditemukan gangguan status mental meskipun tidak spesifik, atau kaku kuduk akibat meningitis. Pemeriksaan muskuloskeletal bisa ditemukan tanda-tanda osteomielitis (Hermawan, A.G.,2014; Vaz J, 2013). Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan pada pasien sepsis, meliputi darah lengkap, profil koagulasi, urinalisis, kimia darah seperti glukosa, ureum, kreatinin, elektrolit, tes fungsi hati, analisa gas darah, laktat darah, biomarker, dan pemeriksaan mikrobiologi untuk kultur (Hermawan, A.G.,2014). Pemeriksaan laboratorium ini diperlukan untuk membantu dalam mendiagnosis sepsis, membedakan sepsis dari penyakit lain, mengevaluasi dan memantau fungsi organ, oksigenasi darah dan keseimbangan asam basa (Rello et al., 2017, Stearns-Kurosawa DJ. et al., 2011).



Pemeriksaan kultur darah digunakan untuk mengidentifikasi patogen dan merupakan standar baku emas untuk diagnosis pasien bakteremia. Akan tetapi untuk identifikasi adanya koloni membutuhkan waktu 2 hingga 3 hari, pemeriksaan ini termasuk lambat sehingga pengobatan menjadi tertunda dan tidak adekuat (Minasya H., 2017).

Definisi Sepsis-3 membutuhkan sarana klinis yang baru untuk menggantikan kriteria SIRS dalam mengidentifikasi pasien dengan sepsis. Rekomendasi saat ini untuk mengidentifikasi baik sepsis dan syok septik adalah penggunaan skor SOFA [*Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment*]. *Sequential Organ Failure Assessment* adalah sistem sederhana, yang menggunakan parameter yang dapat diakses dalam praktek klinis sehari-hari untuk mengidentifikasi disfungsi atau kegagalan organ sebagai akibat dari sepsis (Rello et al., 2017). Peningkatan skor SOFA  $\geq 2$  poin menunjukkan adanya disfungsi organ dengan risiko mortalitas mencapai 10%. Skor SOFA awal dianggap nol jika tidak diketahui adanya disfungsi organ akut maupun kronik yang dialami pasien sebelum onset infeksi. Skor SOFA meliputi 6 fungsi organ yaitu respirasi, koagulasi, liver, kardiovaskular, central nervous system, dan ginjal yang masing-masing memiliki gradasi nilai 0 sampai 4 (Tabel 1). Skor SOFA yang lebih tinggi berhubungan dengan mortalitas yang meningkat (Singers et al., 2016). Terlepas dari skor SOFA awal,

peningkatan skor pada 48 jam pertama di ICU memprediksi tingkat kematian minimal 50% (Rello et al., 2017).

**Tabel 1.**Skor SOFA (Singers et al., 2016)

SYSTEM	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b> Platelets ×10 <sup>9</sup> /uL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b> Bilirubin mg/dL (umol/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>Cardiovascular</b>	MAP ≥70mmHg	MAP <70mmHg	Dopamine <5 or Dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1 - 15 or Epinephrine ≤ 0.1 or Norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine >15 or Epinephrine >0.1 or Norepi- nephrine >0.1
<b>CNS</b> GCS Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal Creatinine,</b> mg/dl (umol/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)
<b>Urine Output, ml/d</b>				<500	<200
Catecholamine Doses = ug/kg/min for at least 1hr					

Menurut panduan *Surviving Sepsis Campaign* (SCC) 2017, identifikasi sepsis segera tanpa menunggu hasil pemeriksaan darah menggunakan skoring *quick* SOFA (qSOFA). Sistem skoring ini merupakan modifikasi *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA). Skor qSOFA ≥ 2 mengindikasikan terdapat disfungsi organ. Skor qSOFA direkomendasikan untuk identifikasi pasien berisiko tinggi mengalami perburukan dan memprediksi lama pasien dirawat di ICU atau non-ICU. *Quick* SOFA terdiri dari : (1). Frekuensi pernapasan 22x/menit atau lebih, (2). Perubahan status mental yang dinilai dengan penurunan *glasgow coma scale* (GCS), atau

(3). Tekanan darah sistolik 100 mmHg atau kurang (Tabel 2) (Singers et al., 2016; Taeb A.M., et al, 2017., Putra P M., 2018).

**Tabel 2.**Kriteria qSOFA (Taeb A.M., et al, 2017., Putra P M., 2018)

Kriteria qSOFA	Poin
Laju pernapasan $\geq 22$ x/menit	1
Perubahan status mental/kesadaran	1
Tekanan darah sistolik $\leq 100$ mmHg	1

Ketika didapatkan dua dari kriteria ini, disarankan bahwa qSOFA memiliki validitas prediktif yang mirip dengan skor awal untuk mendeteksi pasien dengan sepsis dan cenderung memiliki hasil yang buruk (Rello et al., 2017). Pada penelitian oleh Taeb dkk tahun 2017, mengungkapkan bahwa qSOFA lebih spesifik namun memiliki sensitivitas yang kurang untuk menilai disfungsi organ (Taeb AM. et al., 2017).

Syok septik adalah bentuk syok non-kardiogenik yang paling sering terjadi (Wadelek J., 2017). Pasien yang dicurigai atau telah dinyatakan mengalami infeksi disertai hipotensi arterial dan hipoperfusi organ (seperti oligouria, gangguan kesadaran, kegagalan sirkulasi perifer, dan peningkatan kadar laktat serum) adalah dasar untuk mendiagnosis syok septik. Syok septik didefinisikan sebagai keadaan hipotensi persisten yang membutuhkan *vasopressor* untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) 65 mmHg atau lebih

dan memiliki kadar laktat serum  $>2$  mmol/L ( $> 18$  mg/dL) (Wadelek J., 2017, NICE, 2016).

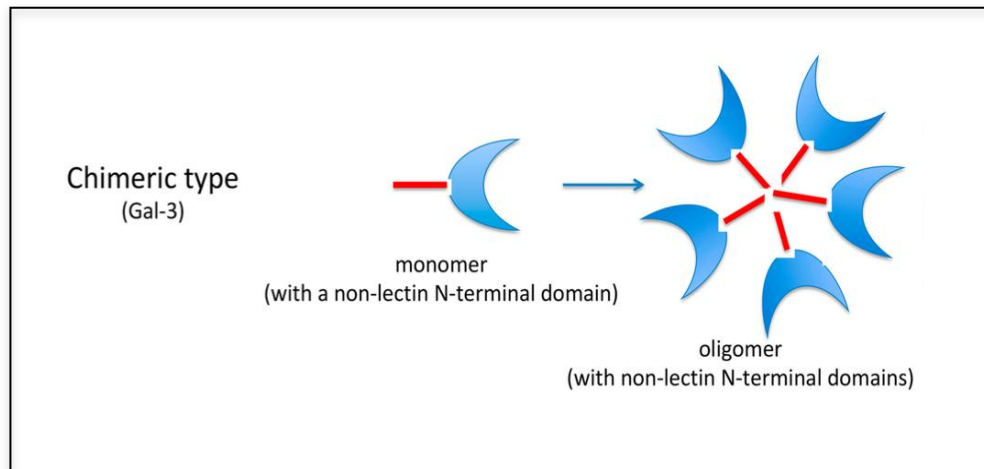
### A. Galectin-3

Galectin-3(Gal-3) anggota dari keluarga galectin, yang merupakan  *$\beta$ -galactoside-binding proteins*. Galectin-3 adalah lektin intraseluler dan ekstraseluler yang berinteraksi dengan glikoprotein intraseluler, molekul permukaan sel dan protein matriks ekstraselular (Wang Y., Balan V., and Raz A., 2008). Galectin-3 secara luas dapat diekspresikan pada berbagai sel tumor dan ekspresi dari Gal-3 ini berkorelasi dengan tumorigenesis, perkembangan dan metastasis tumor dengan mengikat pada bagian karbohidrat glikoprotein atau glikolipid (Wang Y., Balan V., and Raz A., 2008). Galectin tidak memiliki reseptor permukaan sel spesifik tetapi mengikat berbagai glikoprotein melalui gugus karbohidrat (Wan L. and Liu, 2016). Penelitian Wang Y dkk (2008) mengungkapkan bahwa galectin-3 terlibat dalam berbagai keadaan biologis seperti pertumbuhan sel, adhesi, angiogenesis, dan apoptosis (Wang Y., Balan V., and Raz A., 2008).

#### 1. Struktur *Galectin-3*

Di antara keluargagalectin, Gal-3 menghasilkan protein dengan massa molekul 31 kD yang terdiri dari 250 residu asam amino yang

kaya akan prolin, glisin, tirosin dan glutamin. Galectin-3 memiliki struktur tipe *chimeric* yang sangat unik terdiri dari domain *N-terminal atypical* (ND) dan domain *carboxy-terminal carbohydrate recognition*(CRD) (Dumic J. Et al.,2006; Trimboli P. et al., 2017). Domain *N-terminal* terdiri dari 110-130 asam amino,dan juga terlibat dalam sekresi Gal-3 diluar sel. Beberapa penelitian mengatakan karakteristik fisika-kimia dari Gal-3 tidak hanya pada perbedaan struktural tetapi juga pada fungsi dari kedua domain (Dumic J. Et al.,2006). *The C-terminal* domain dari Gal-3 terdiri dari sekitar 130 asam amino yang membentuk struktur globular, mengakomodasi keseluruhan lokasi pengikat karbohidrat sehingga dapat berespon terhadap aktivitas lektin dari Gal-3 (Dumic J. Et al.,2006).Struktur *chimeric* dari Gal-3 memiliki banyak fungsi baik infeksi maupun penyakit inflamasi, dan dapat berinteraksi dengan beberapa jenis *ligand* (Trimboli P. et al., 2017; Wang Y., Balan V., and Raz A., 2008, Ferreira RG. et al., 2017). Galectin-3 menunjukkan fungsi intraseluler, ekstraselulerdan memiliki kemampuan untuk menjadi monomer atau membentuk oligomer (Gambar 2) (Mueller T. et al., 2015).



**Gambar 2.** Skema struktur galectin-3 (Sciacchitano S., et al. 2018).

## 2. Lokalisasi dan Distribusi

Galectin-3 sebagian besar berlokasi di sitoplasma, dapat juga terdeteksi di nukleus, dipermukaan sel dan di ekstraseluler (Wang Y., Balan V., and Raz A., 2008). Galectin-3 di ekstraseluler memiliki peran dalam mengatur interaksi antara sel epitel dan matriks ekstraseluler maupun dalam perkembangan embrio sedangkan Gal-3 di intraseluler dapat berperan dalam kelangsungan hidup sel karena kemampuan Gal-3 untuk memblok jalur apoptosis intrinsik (Dong R., et al., 2018 ; Sciacchitano S., et al., 2018). Dengan demikian Gal-3 terlibat dalam diferensiasi sel, inflamasi dan fibrogenesis dan pertahanan host (Dong R., et al., 2018). Pertumbuhan sel normal sangat tergantung pada keseimbangan antara proliferasi sel dan kematian sel. Disregulasi adalah salah satu keadaan yang dapat berakibat patologis dari penyakit seperti kanker sedangkan proliferasi yang tidak terkendali dapat menyebabkan terjadinya akumulasi sel yang terus-

menerus. Apoptosis adalah mekanisme biologis alami yang ada selama kematian sel kanker setelah kemoterapi atau radioterapi (Sciacchitano S., et al., 2018). Pada penelitian terbaru dikatakan bahwa efek apoptosis tergantung pada lokalisasi intraseluler atau ekstraseluler Gal-3 (Sciacchitano S., et al., 2018).

Galectin-3 memiliki pasangan yang mengikat dan memberikan efek autokrin dan parakrin. Efek ini dapat terjadi pada proses biologis melalui mediasi adhesi sel dan aktivasi sel. Pasangan ikatan Gal-3 di intraseluler antara lain *Bcl-2*, *Gemin4*, *CBP70*, *cystidine/histidine-rich protein*, *sitokeratin*, dan  *$\beta$ -catenin*. Sedangkan di ekstraseluler, *galectin* berinteraksi dengan berbagai permukaan  *$\beta$ -galactoside* yang mengandung *glycans* melalui CRD (Farnworth S., 2008).

Galectin-3 dapat juga terdeteksi pada sel duktus kelenjar, saliva, pankreas, saluran pencernaan dan urogenital, ginjal, jantung, paru-paru, saluran empedu intrahepatik, difibroblas, dan sel endotel dari berbagai jaringan dan organ (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017 ; Wan L. and Liu, 2016 ; Sciacchitano S., et al., 2018).

### 3. Regulasi ekspresi *Galectin-3*

Regulasi siklus sel adalah proses yang rumit dan kompleks yang melibatkan banyak protein, termasuk di dalamnya Gal-3. Ekspresi Gal-3 sangat tergantung pada siklus sel, tetapi Gal-3 juga dapat mempengaruhi perkembangan siklus sel (Dumic J. Et al., 2006).

galectin-3 juga dianggap sebagai "penanda aktivasi makrofag" karena ekspresi Gal-3 teregulasi dalam makrofag. Dalam mikroglia dan makrofag yang terpapar *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, serta makrofag dan mikroglia yang diaktifkan oleh fagositosis mielin, ekspresi galektin-3 dapat meningkat. Adanya CRE dan NF- $\kappa$ B menyimpulkan bahwa aktivasi ekspresi *galectin-3* dapat juga diatur melalui jalur pensinyalan yang melibatkan *cAMP-response element-binding protein* (CREB) atau faktor transkripsi NF- $\kappa$ B (Dumic et al., 2006).

Galectin-3 banyak diekspresikan dalam sel-sel myeloid (monosit, makrofag, sel dendritik (DC), neutrofil dan fibroblas, serta sel epitel dan sel endotel (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017, Wan L. and Liu, 2016). Ekspresi Gal-3 dikatakan dapat meningkat dalam berbagai sel epitel dan myeloid oleh karena adanya rangsangan inflamasi mikroba dan non-mikroba. Galectin-3 diekspresikan pada permukaan monosit dan tingkat ekspresinya meningkat ketika berdiferensiasi menjadi makrofag. Aktivasi makrofag dengan IL-4 dan IL-13 dapat merangsang ekspresi dan pelepasan Gal-3 sedangkan aktivasi makrofag dengan IFN- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ ) / LPS (Lipopolisakarida) dapat mengurangi ekspresi Gal-3 (Handerson C.N., & Seith T., 2009). Pada orang dewasa, galectin-3 secara luas diekspresikan berhubungan dengan sel epitel dan sel myeloid (Sciacchitano S., et al., 2018). Kadar protein galectin-3 dan mRNA meningkat pada proliferasi fibroblas



dibandingkan dengan sel yang tidak bergerak/masif. Banyaknya data mengenai ekspresi Gal-3, akan tetapi mekanisme mengenai regulasi dari Gal-3 sampai saat ini masih belum jelas (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017; Farnworth S., 2008).

#### **4. Peran Galectin-3**

Galectin-3 berperan dalam inflamasi yang mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi berbagai sel imun, menginduksi apoptosis pada sel T dan neutrofil, dan mengaktifkan beberapa sel limfoid dan mieloid, termasuk sel mast, neutrofil, monosit dan sel T, menghasilkan pelepasan mediator, produksi anion superoksida, dan produksi sitokin. Rekombinan galectin-3 juga dapat berfungsi seperti kemokin dalam mempengaruhi migrasi monosit dan makrofag (Yang R. et al., 2008, Amin HZ. et al., 2017).

Rekombinan galectin-3 meningkatkan adhesi neutrofil manusia ke laminin dan ke jalur sel endotel. Dalam kasus yang pertama, lektin berfungsi sebagai jembatan antara sel dan matriks ekstraseluler dan mengaktifkan sel melalui pengikatan ke permukaan sel *glycan*, menghasilkan peningkatan adhesi (Yang R. et al., 2008, Wan L. and Liu, 2016, Mueller T. et al., 2015).

Galectin-3 intraseluler dapat berkontribusi terhadap inflamasi dengan bertindak sebagai faktor anti-apoptosis dalam mempromosikan kelangsungan hidup sel. Pentingnya Gal-3 dalam

respon inflamasi untuk mengenali *galactosideglycoconjugates* pada patogen. Menariknya, galectin-3 dapat berinteraksi dengan LPS melalui dua lokasi yang berbeda, yaitu melalui CRD-nya, berinteraksi dengan  $\beta$ -galactoside yang mengandung rantai laktosa, dan melalui ND-nya, berinteraksi dengan struktur non-glycan, lipid A bagian inti dalam LPS, terlepas dari aktivitas lektinnya. Galectin-3 juga terbukti berinteraksi dengan komponen glikolipid *Mycobacterium tuberculosis* dan terakumulasi dalam fagosom yang mengandung patogen di makrofag selama infeksi. Selain itu, defisiensi Gal-3 tikus menunjukkan penurunan kemampuan untuk pembersihan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dibandingkan dengan tikus wild type. Pengukuran mRNA dan tingkat protein Gal-3 di paru-paru tikus yang mengalami infeksi paru yang mematikan dengan patogen tersebut menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam ekspresi Gal-3 (Dumic et al., 2006; Sciacchitano S., et al., 2018).

Studi oleh Breuilh dkk tahun 2007 menyimpulkan bahwa Gal-3 dapat juga dijadikan sebagai modulator dari respon imun/inflamasi selama infeksi cacing (Breuilh L. et al., 2007). Penelitian Mishra dkk melaporkan bahwa Gal-3 dapat berperan sebagai alarmin dengan memperberat respon inflamasi pada sepsis selama infeksi pulmonal *Francisella novicida* (Mishra et al., 2013).

## 5. Efek *Galectin-3* pada Sel Imun Tubuh

*Galectin-3* dalam sel terlibat dalam respon imun (seperti neutrofil, eosinofil, basofil, sel mast, sel langerhans, sel dendritik serta monosit dan makrofag) dari jaringan yang berbeda (Sciacchitano S., et al., 2018). Telah banyak penelitian yang menunjukkan adanya keterlibatan Gal-3 pada aktivasi sel yang berperan pada reaksi imunitas. Ketika disekresi, galektin-3 dapat mempengaruhi sel-sel inflamasi melalui mekanisme otokrin atau parakrin, hal ini memicu *respiratory burst* di neutrofil dan monosit maupun menginduksi pelepasan mediator oleh sel mast, memicu adhesi neutrofil ke laminin dan sel-sel endotel, bertindak sebagai *chemoattractant* untuk monosit dan makrofag. *Galectin-3* ekstraseluler menginduksi apoptosis sel T sedangkan Gal-3 intraseluler menghambat apoptosis. *Galectin-3* juga meningkatkan adhesi neutrofil dengan laminin, ekstravasasi neutrofil sebagai respon terhadap *Streptococcal pneumonia* tapi tidak pada infeksi *Eschericia coli*, dan meningkatkan aktivitas fagositik (Gambar 3)(Dumic et al., 2006, Farnworth, 2008).

## 6. Interaksi *Galectin-3* dengan Ligan Mikroba

*Galectin-3* mengenali karbohidrat pada permukaan mikroba yang berbeda (bakteri, virus, jamur, dan lainnya) dan interaksi ini dapat memodulasi adhesi patogen, invasi, serta respon imun host terhadap patogen (Ferreira RG. et al., 2017).

Berbagai lektin berfungsi sebagai *pattern-recognition receptor* (PRRs) dalam respon imun *innate* terhadap patogen, termasuk molekul yang larut seperti kollektin dan fikolin. Galectin termasuk Gal-3, telah terbukti bertindak sebagai PRRs untuk mengenali bakteri, virus, jamur, dan parasit. Galectin-3 berperan dalam mengikat LPS dari *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017). Ada dua lokasi pengikatan independen untuk LPS pada Gal-3, salah satunya, dihambat oleh laktosa, memediasi interaksi CRD Gal-3 dengan  $\beta$ -galactosides dari gugus polisakarida LPS, sedangkan lokasi lain, yang terletak di domain N-terminal dari Gal-3, berinteraksi dengan inti (Lipid A) dari LPS. Interaksi LPS *E. coli* dengan Gal-3, baik melalui CRD atau domain N-terminalnya, menghasilkan oligomerisasi Gal-3, secara signifikan menginisiasi aktivitas proinflamasi Gal-3 pada neutrofil (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017).

## **B. Hubungan *Galectin-3* dengan Sepsis**

Sepsis adalah gangguan kekebalan yang kompleks dengan tingkat kematian yang tinggi sekitar 20-50%, yang saat ini tidak memiliki intervensi terapeutik. Beberapa penelitian menunjukkan peran Gal-3 dalam kondisi inflamasi termasuk endotoksemia (Sciacchitano S., et al., 2018). Hubungan antara Gal-3 dan sepsis baru-baru ini dipelajari dengan menggunakan paru-paru tikus sebagai contoh, yang terinfeksi

oleh *Francisella novicida*, bakteri patogen Gram negatif, berespon terhadap perkembangan sepsis berat yang ditandai dengan hiperinflamasi, deplesi sel T dan kematian sel yang luas pada organ sistemik. Pengukuran dari mRNA dan kadar protein Gal-3 di paru-paru tikus yang mengalami infeksi paru yang mematikan dengan patogen tersebut, menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam ekspresi Gal-3 (Sciacchitano S., et al., 2018). Namun, situasinya mungkin berbeda ketika patogen lain yang terlibat. Faktanya, lipopolisakarida yang diekspresikan pada *e-coli* telah terbukti menurunkan ekspresi Gal-3. Hasil serupa juga diamati pada *Francisella novicida* dalam kasus infeksi dengan *Streptococcus pneumoniae*. Dalam hal ini, telah dibuktikan bahwa, setelah infeksi *pneumokokus*, galectin-3 terakumulasi dalam ruang alveolar dan akumulasi ini berhubungan dengan timbulnya aktivitas neutrofil (Sciacchitano S., et al., 2018). Galectin-3, sebenarnya bertindak sebagai sinyal autokrin maupun parakrin pro-inflamasi pada fagositosis neutrofil. Hal ini dibuktikan dengan Gal-3 memiliki peran dalam respon neutrofil terhadap hifa *candida albicans* dan ragi *candida parapsilosis*. Selain itu, Gal-3 mempunyai peran dalam pengenalan host dan respon terhadap infeksi *candida*. Baru-baru ini hipotesa mengenai Gal-3 dapat digunakan sebagai penanda untuk memprediksi mortalitas pada 273 pasien yang diuji dengan sepsis dan dianalisis secara retrospektif. Hal ini menunjukkan nilai prognostik yang kuat dalam memprediksi kematian pada pasien sepsis (Sciacchitano S., et al., 2018).

Galectin-3 setelah disintesis, Gal-3 disimpan di sitoplasma, melakukan beberapa fungsi, termasuk diantaranya akan masuk ke dalam nukleus. Setelah adanya rangsangan yang berbeda seperti kerusakan jaringan atau infeksi, galectin-3 akan dilepaskan secara pasif dari sel yang mati atau secara aktif disekresikan dari sel dengan mekanisme *ectocytosis* yang tidak bergantung pada jalur sekretorik klasik melalui *endoplasmic reticulum* (ER) dan sistem golgi (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017; Ferreira RG. et al., 2017; Sciacchitano S., et al., 2018).

Berdasarkan peran Gal-3 ekstraseluler, termasuk kemampuannya untuk mengenali *non-self glycans* dan pelepasannya dari jaringan yang rusak, Gal-3 yang disekresikan dapat bertindak sebagai *pattern-recognition receptor* (PRRs) dan sebagai aktivator atau modulator sel imun *innate*, dan dianggap sebagai *damage-associated molecular pattern* (DAMPs) (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017, Ferreira RG. et al., 2017). Diketahui bahwa Gal-3 diekspresikan pada permukaan monosit manusia dan tingkat ekspresinya dapat meningkat saat berdiferensiasi menjadi makrofag (Farnworth S., 2008). Monosit mensekresi Gal-3 ketika dirangsang oleh *calcium ionophore A23187*, menunjukkan bahwa rangsangan fisiologis yang menginduksi peningkatan  $Ca^{2+}$  sitosol memicu pelepasan Gal-3 (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017; Liu et al., 2012).

Infeksi yang berbeda menginduksi peningkatan sekresi Gal-3. Galectin-3 terbukti dapat diregulasi oleh *Helicobacter pylori* pada sel epitel lambung sedangkan infeksi dengan *Neisseria meningitidis* menginduksi

ekspresi Gal-3 yang tinggi pada limpa tikus yang terinfeksi dan pada manusia dengan infeksi meningokokus. *Candida albicans* dan *C. parapsilosis* (penyebab utama kandidiasis neonatus) meningkatkan sekresi Gal-3 pada gingiva manusia, sel epitel dan neutrofil. Peningkatan ekspresi Gal-3 dan infiltrasi neutrofil terdeteksi pada saluran nafas pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik yang berat. Tingkat ekspresi Gal-3 dapat mempengaruhi perjalanan infeksi *Mycobacterium leprae*. Dengan demikian, dalam infeksi intraseluler, ekspresi Gal-3 yang tinggi mempengaruhi aktivasi sel T, yang dapat mendukung terjadinya keparahan penyakit (Diaz-Alvarez and Ortega E., 2017).

Reseptor *Toll-like* (TLR4) sebagai mediator seluler respon lipopolisakarida (LPS). Makrofag dan adiposit dalam jaringan adiposa dapat mengekspresikan Gal-3, sehingga menggambarkan kapasitas fungsional dari Gal-3 untuk memodulasi pensinyalan LPS di adiposit, untuk mekanisme sitokin dan kemokin yang diinduksi oleh LPS sehingga, galektin-3 yang disekresikan oleh makrofag atau adiposit, dapat menyebabkan inflamasi terhadap LPS (Vemuri et al., 2016).

Pada penelitian oleh Mishra tahun 2013 menunjukkan bahwa infeksi paru dengan *Francisella* menyebabkan perkembangan sepsis, karena kematian sel yang luas merupakan ciri utama dari sepsis. Didapatkan hipotesis bahwa molekul endogen *host* yang disebut alarmin yang dilepaskan dari sel *host* yang mati menyebabkan respons hiperinflamasi yang meningkat pada perkembangan sepsis. Alarmin adalah faktor

endogenous yang berperan pada fungsi homeostatik. Hasilnya pada *F. novicida infected* defisiensi galectin-3 menunjukkan penurunan infiltrasi leukosit secara signifikan, terutama neutrofil di paru-paru. Secara bersamaan, temuan ini menunjukkan bahwa galectin-3 berfungsi sebagai alarmin dengan respon inflamasi pada perkembangan sepsis selama infeksi pulmonal *F. Novicida*. Selain menginduksi infiltrasi leukosit, galectin-3 juga berperan pada pelepasan sitokin inflamasi, pelepasan mediator inflamasi dari neutrofil dan kerusakan vaskuler (Mishra, B., et al, 2013).

Penelitian oleh Ferreira dkk tahun 2017, melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar Gal-3 dalam serum pasien syok septik dibandingkan dengan pasien dengan sepsis. Sebuah penelitian baru-baru ini menyarankan bahwa marker ini dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pada sepsis dengan ditemukannya peningkatan kadar Gal-3 pada pasien yang meninggal dibandingkan pada pasien yang masih dirawat di rumah sakit dengan sepsis. Telah diketahui bahwa molekul yang dilepaskan sebagai respon terhadap kerusakan jaringan berkontribusi pada respon inflamasi yang luar biasa pada sepsis (Kim H. et al., 2017, Ferreira RG. et al, 2017). Galectin-3 dapat dilepaskan secara pasif dari sel yang mati atau disekresi secara aktif sebagai respon terhadap inflamasi. Peningkatan kadar Gal-3 dapat dideteksi pada darah pasien sepsis, yang mana hal ini berhubungan dengan tingkat keparahan dan prognosis yang buruk pada pasien sepsis (Kim H. et al., 2017,

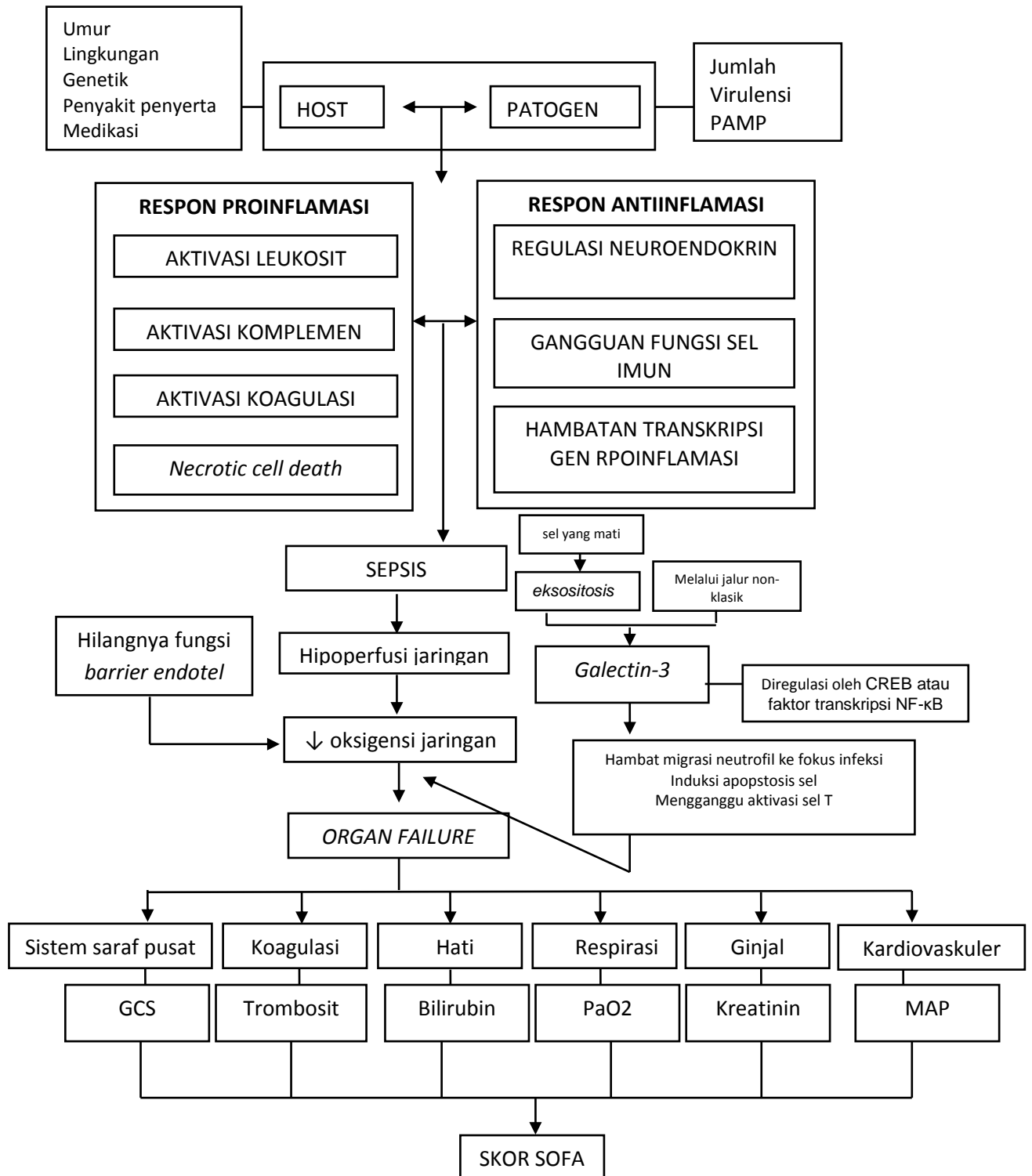


Ferreira RG. et al, 2017, Oever JT. et al., 2013). Selain itu pada penelitian ini juga melaporkan bahwa sekresi galectin-3 selama sepsis menghambat migrasi neutrofil ke tempat infeksi yang meningkatkan penyebaran bakteri dan dihubungkan dengan hasil yang buruk pada sepsis (Ferreira RG. et al, 2017)

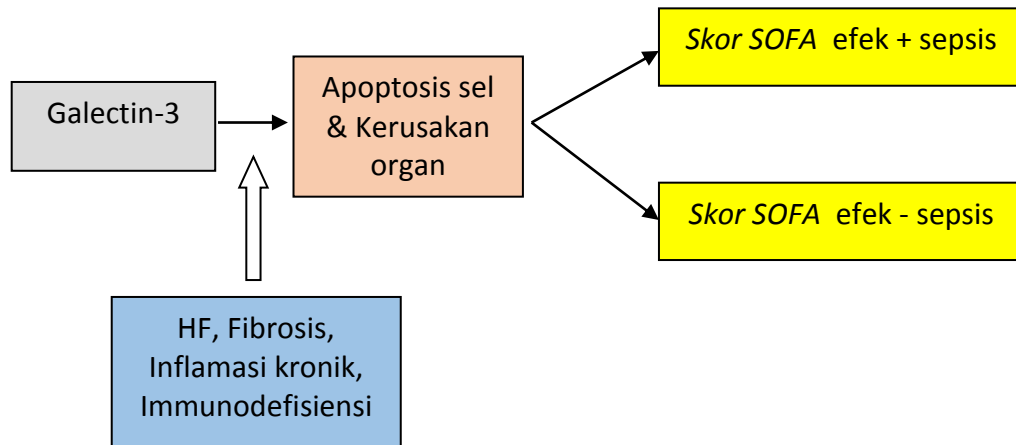
**BAB III**

**KERANGKA PENELITIAN**





**A. Kerangka Teori**



## A. Kerangka Konsep



Keterangan :

-  Variabel bebas
-  Variabel perancu
-  Variabel terikat
-  Variabel antara

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik *cross sectional* yang dikembangkan dengan penelusuran laboratorik. Pada penelitian ini, akan dilakukan pemeriksaan kadar galectin-3 pada pasien yang memiliki gejala sepsis di unit rawat inap RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **1. Tempat Penelitian**

- a. RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk pengambilan sampel penelitian.
- b. Unit Penelitian FKUH/Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin (RSPTN UH) untuk pemeriksaan kadar galectin-3 dengan metode *Enzyme-linked Immunosorbent assay* (ELISA)

##### **2. Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Oktober 2018 sampai sebelum hasil ini dipresentasikan.

### C. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien sepsis yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian (kriteria inklusi).

### E. Perkiraan Besar Sampel

Penentuan jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini ditetapkan berdasarkan teknik *purposive sampling* dengan jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus perhitungan *cross sectional* menurut Lameshow *et al.* sebagai berikut:

$$n = \left\{ \frac{z_{\alpha} + z_{\beta}}{0,5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{(1,96 + 0,846)}{0,5 \ln \frac{(1 + 0,5)}{(1 - 0,5)}} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{2,806}{0,549} \right\}^2 + 3$$

$$n = 29,12 \approx 30 \text{ orang}$$

Keterangan:

$n$  = jumlah sampel minimal yang diperlukan

$Z$  = nilai  $Z$ , berdasarkan nilai  $\alpha$  dan  $\beta$  yang diinginkan

$\alpha$  = kesalahan tipe I

$\beta$  = kesalahan tipe II

r = koefisien korelasi

Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5% ( $\alpha=0,05$ ) sehingga nilai  $Z_{\alpha} = 1,96$ . Kesalahan tipe II ditetapkan 20% ( $\beta=0,2$ ) maka nilai  $Z_{\beta} = 0,846$ . Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna 0,5. Dengan demikian, diketahui bahwa jumlah sampel minimal yang dibutuhkan adalah 29 sampel.

## **F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

### **1. Kriteria Inklusi**

- a. Pasien dewasa usia 18-70 tahun yang menjalani perawatan medis inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- b. Pasien yang memenuhi kriteria sepsis
- c. Pasien dengan dokumentasi infeksi yang mendukung, seperti hasil kultur, serologi (seperti widal, imunoglobulin spesifik tifoid, dengue, toxoplasma, HBV dan sebagainya), apusan basil tahan asam (BTA), fokus infeksi seperti kaki diabetik.

### **2. Kriteria Eksklusi**

- a. Sampel darah lisis atau lipemik, atau data tidak lengkap

## **G. Izin Subyek Penelitian**

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas izin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan partisipan penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan

etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - RSPTN UH - RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## H. Cara Kerja

### 1. Alokasi Subyek

Penelitian dilakukan pada orang dewasa yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia menjalani pemeriksaan fisik medis pada saat masuk dan selama dirawat di rumah sakit.

### 2. Cara Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan beberapa tahap sebagai berikut:

- a. Melakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai tujuan dan manfaat penelitian
- b. Pasien/wali mengisi dan menandatangani *informed consent* sebagai tanda persetujuan.
- c. Dilakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak 3 cc, untuk sampel pemeriksaan kadar galectin-3.
- d. Sampel darah disentrifus kemudian serum dipisahkan. Sampel serum yang telah diambil akan disimpan pada lemari pendingin suhu -80°C guna mencegah kerusakan sampel.
- e. Dilakukan pemeriksaan kadar *human galectin-3* dengan kit ELISA Cat.NoE1951HU

## I. Prosedur Pemeriksaan Kadar *human Galectin-3*

### 1. Persiapan sampel

Sampel serum selama 5 hari pada suhu 2-8 °C atau disimpan pada suhu -20 °C dalam waktu 1 bulan atau – 80 °C selama 6 bulan.

### 2. Alat dan bahan Penelitian

#### Alat

- a. Pipet Presisi dan tip pipet sekali pakai
- b. Inkubator 37 °C ± 0,5 °C
- c. Tabung bersih
- d. Kertas saring
- e. Air suling
- f. Spektrofotometer panjang gelombang 450±10 nm.

#### Bahan

- a. Spesimen serum
- b. Reagen *Human Galectin-3* ELISA (Bioassay Technology Laboratory, China)

#### Persiapan Reagen

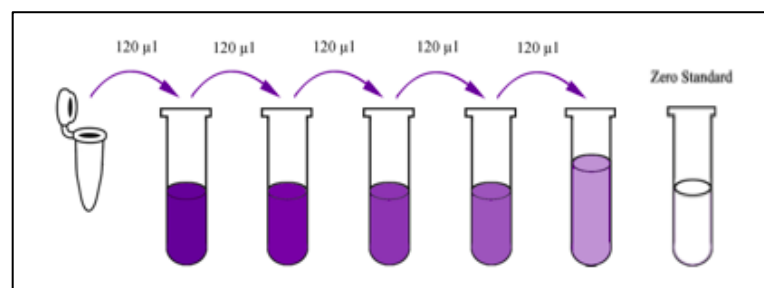
1. Semua reagen harus didiamkan pada suhu kamar sebelum digunakan.
2. Larutan standar:
  - a) Mencampurkan 120 µL standar (64 ng/ml) dengan 120 µl pengencer standar untuk menghasilkan larutan stok standar 32 ng/ml. Biarkan larutan selama 15 menit dengan dikocok halus



- b) Menyiapkan larutan standar dengan melakukan pengenceran larutan standar (32 ng/ml) secara berturut-turut dengan pengenceran 1:2 dengan pengencer standar untuk menghasilkan larutan standar 16 ng/ml, 8 ng/ml, 4 ng/ml, dan 2 ng/ml (Tabel 1). Pengenceran selanjutnya disebut standar 0 (0 ng/ml) (Tabel 3). Pengencer standar selanjutnya disebut standar 0 (0 mg/L).

**Tabel 3.** Komposisi dan konsentrasi larutan standar

Larutan	Konsentrasi	Komposisi
Standar no. 5	32 ng/L	120 $\mu$ L larutan standar + 120 $\mu$ L pengencer
Standar no. 4	16 ng/L	120 $\mu$ L larutan standar no. 5 + 120 $\mu$ L pengencer
Standar no. 3	8 ng/L	120 $\mu$ L larutan standar no. 4 + 120 $\mu$ L pengencer
Standar no. 2	4 ng/L	120 $\mu$ L larutan standar no. 3 + 120 $\mu$ L pengencer
Standar no. 1	2 ng/L	120 $\mu$ L larutan standar no. 2 + 120 $\mu$ L pengencer



Gambar 3. Pengenceran larutan standar  
(Sumber: Bioassay Technology Laboratory, China)

- c). Larutan standar yang tersisa harus dibekukan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  dan harus digunakan dalam waktu satu bulan.
3. *Buffer* pencuci: Encerkan 20 mL konsentrat *buffer* pencuci 30x dengan air suling untuk menghasilkan 500 mL *buffer* pencuci 1x.

Jika kristal terbentuk dalam konsentrat, kocok dengan lembut sampai butiran kristal terlarut.

### **3. Prinsip Tes**

Pemeriksaan ini menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). *Plate* telah dilapisi dengan antibodi GAL-3 manusia. Galectin-3 yang terdapat dalam sampel akan berikatan dengan antibodi pada sumur tes. Antibodi GAL-3 manusia yang terbiotinilasi kemudian ditambahkan dan selanjutnya berikatan dengan GAL-3 sampel membentuk kompleks antibodi-GAL-3-antibodi terbiotinilasi (*sandwich*). Streptavidin-HRP ditambahkan ke dalam sumur tes dan berikatan dengan antibodi GAL-3 terbiotinilasi. Streptavidin-HRP yang tidak terikat dengan antibodi GAL-3 terbiotinilasi terbuang melalui proses pencucian. Larutan substrat ditambahkan ke dalam sumur tes dan menyebabkan terbentuknya warna dengan intensitas yang sesuai dengan kadar GAL-3 manusia. Reaksi ini dihentikan dengan menambahkan larutan asam (*stop solution*) dan konsentrasi larutan kemudian dibaca dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm.

### **4. Cara Kerja**

- a. Siapkan semua reagen, larutan standar dan sampel. Semua reagen sebaiknya didiamkan pada suhu kamar sebelum digunakan.

- b. Tentukan jumlah strip yang diperlukan untuk pengujian. Masukkan strip ke dalam bingkai untuk digunakan. Strip yang tidak digunakan harus disimpan pada 2-8 ° C.
- c. Tambahkan 50 µL larutan standar ke dalam sumur standar. Perhatikan untuk tidak menambahkan antibodi ke dalam sumur karena larutan standar mengandung antibodi biotinilasi.
- d. Tambahkan 40µl sampel ke sumur sampel dan kemudian tambahkan 10µl antibodi anti-GAL-3 ke sumur sampel, kemudian tambahkan 50µl streptavidin-HRP ke sumur sampel dan sumur standar (Tidak pada sumur kontrol). Campur dengan baik.
- e. Tutupi *plate* dengan sealer, Inkubasi selama 60 menit pada suhu 37 °
- f. Lepaskan *sealer* dan cuci *plate* 5 kali dengan *buffer* pencuci. Rendam sumur dengan minimal 0,35 mL *buffer* pencuci selama 30 detik hingga 1 menit untuk setiap pencucian. Untuk pencucian otomatis, aspirasi semua sumur dan cuci 5 kali dengan *buffer* pencuci kemudian rendam sumur dengan *buffer* pencuci. Keringkan *plate* dengan kertas saring.
- g. Tambahkan 50 µL larutan substrat A ke setiap sumur dan kemudian tambahkan 50 µL larutan substrat B ke setiap sumur. Inkubasi *plate* yang sudah ditutup dengan *sealer* yang baru selama 10 menit pada suhu 37°C dalam ruang gelap.
- h. Tambahkan 50 µL *stop solution* ke setiap sumur, warna biru akan berubah menjadi kuning dengan segera.

- i. Tentukan *optical density* (nilai OD) dari setiap sumur segera menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 450 nm dalam waktu 10 menit setelah penambahan *stop solution*.

## 5. Perhitungan Hasil

Buatlah kurva standar dengan memasukkan nilai OD rata-rata untuk setiap standar pada sumbu vertikal (Y) terhadap konsentrasi pada sumbu horizontal (X) dan menggambar kurva yang paling sesuai melalui titik-titik pada grafik. Perhitungan ini dapat dilakukan dengan perangkat lunak berbasis komputer yang sesuai untuk kurva dan garis kecocokan terbaik dapat ditentukan dengan analisis regresi.

## 6. Nilai Rujukan

Nilai rujukan kadar Galectin-3 pada darah pasien sehat = 8.5- 94.4 ng/ml (Agnello L.,et al.,2017).

## J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

### 1. Sepsis

Pasien penderita sepsis yang dimaksud dalam penelitian ini adalah pasien infeksi yang disertai dengan disfungsi organ yang mengancam jiwa dengan skor SOFA  $\geq 2$  poin. Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium.

## 2. Skor SOFA

Skor SOFA adalah skor yang digunakan untuk menilai berat ringannya sepsis dan berhubungan dengan disfungsi organ. Skor SOFA dihitung dengan menilai beberapa parameter seperti laju pernapasan, jumlah trombosit, kadar bilirubin, MAP dan penggunaan vasopresor, skor *Glasgow Coma Score* (GCS) serta kadar *creatinine* dan output urin dalam 24 jam. Dikatakan disfungsi organ jika perubahan akut skor SOFA  $\geq 2$  poin.

## 3. Kadar galectin-3

Kadar presepsin yang dimaksud dalam penelitian ini adalah kadar galectin-3 yang diperoleh berdasarkan pemeriksaan sampel serum menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) menggunakan kit *human Galectin-3 ELISA* (Bioassay Technology Laboratory, China) dan dinyatakan dalam ng/mL.

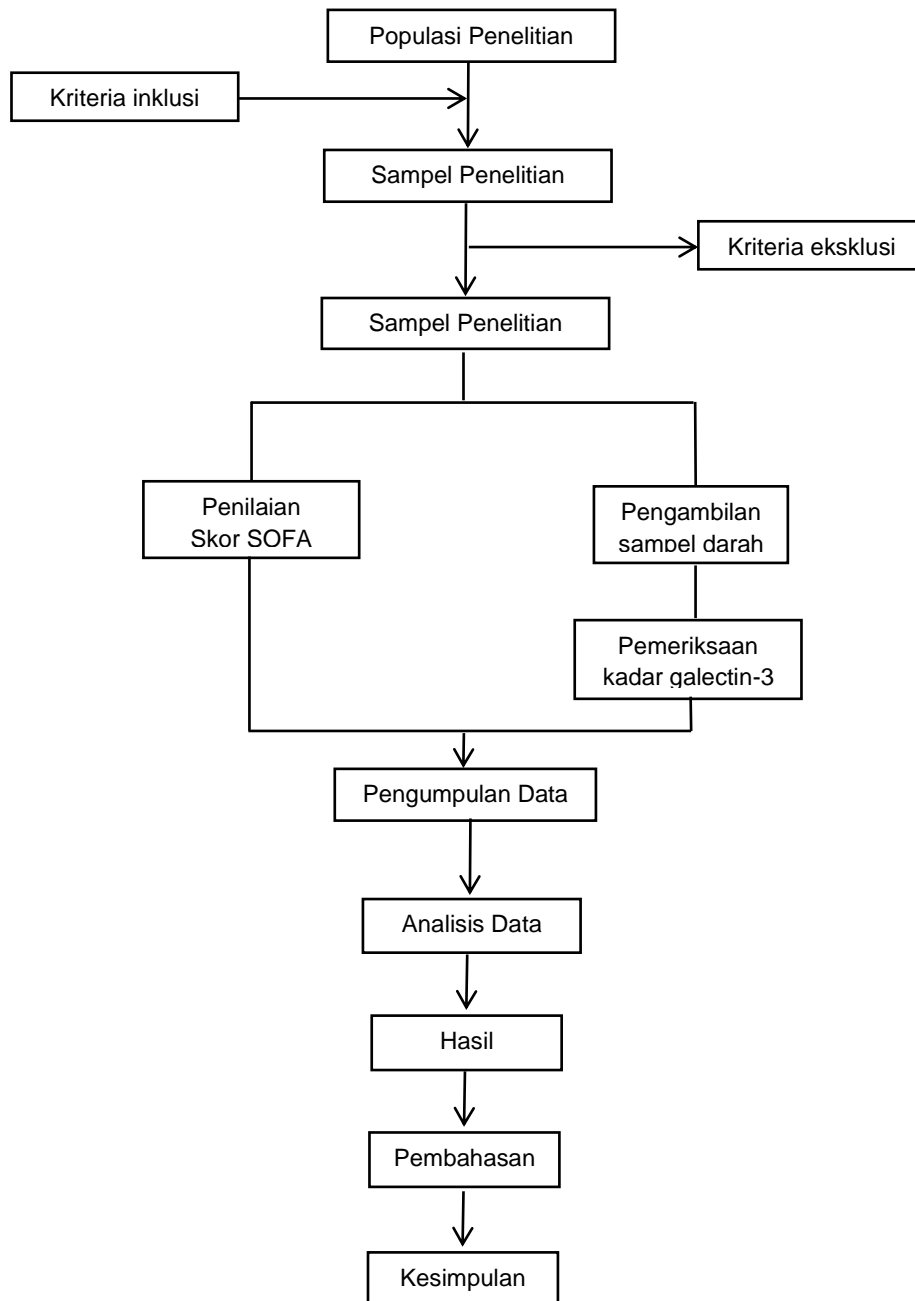
## K. Metode Analisis

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dianalisis dengan menggunakan software SPSS sebagai berikut:

1. Data mengenai rata-rata nilai kadar galectin-3 dari masing-masing partisipan akan diukur menggunakan analisis standar *mean*  $\pm$  SD.
2. Analisis korelasi kadar galectin-3 dengan skor SOFA akan diuji menggunakan uji statistik yang sesuai.

Hasil uji hipotesis akan disajikan dalam bentuk tabel, diagram dan narasi. Hasil uji dinyatakan sebagai tidak bermakna apabila diperoleh nilai  $p > 0.05$ , bermakna jika  $p \leq 0,05$ , dan sangat bermakna, jika  $p \leq 0,01$ .

## L. Skema Alur Penelitian



## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

##### 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian dilakukan selama bulan Oktober 2018 dengan menggunakan sampel biologis yang dikumpulkan sejak September-Oktober 2018. Penelitian dilakukan terhadap 31 pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subyek penelitian berumur 18-70 tahun dengan rata-rata umur  $47,32 \pm 19,58$  tahun, dan sebagian besar adalah laki-laki (74,2%) dibandingkan dengan perempuan (25,8%). Parameter penilaian skor SOFA yang terbanyak adalah MAP  $\geq 70$  mmHg (87,09%) (Tabel 4).

Kadar galectin-3 mempunyai nilai antara 0,18-50,03 ng/mL dengan rerata  $10,23 \pm 10,57$  ng/mL. Skor SOFA bervariasi antara 3-13.



**Tabel 4.** Karakteristik Sampel

Variabel	n = 31	%
<b>Umur (18-70)**</b>		
Rerata	47,32	
Simpang baku	19,58	
<b>Jenis Kelamin**</b>		
Laki-laki	23	74,2
Perempuan	8	25,8
<b>Status keluar**</b>		
Hidup	14	45,2
Meninggal	17	54,8
<b>Skor SOFA**</b>		
Rentang	3-13	
Rerata	7,07	
Simpang Baku`	2,64	
<b>Galectin-3 (ng/mL)*</b>		
Rentang	0.18-50.03	
Rerata	10.23	
Simpang baku	10.57	
<b>Procalcitonin (ng/mL)**</b>		
Rentang	10,35-200	
Rerata	76,78	
Simpang baku	77,15	
<b>PaO<sub>2</sub>**</b>		
< 200 mmHg	18	58,1
< 100 mmHg	13	41,9
<b>Jumlah trombosit (x10<sup>3</sup>/μL)**</b>		
≥ 150	19	61,29
< 150	4	12,9
< 100	4	12,9
< 50	3	9,67
< 20	1	3,22
<b>Bilirubin (mg/dL)**</b>		
< 1,2	15	48,34
1,2-1,9	2	6,45
2,0-5,9	10	32,25
6,0-11,9	4	12,90
>12,0	0	0
<b>MAP (mmHg)**</b>		
≥ 70	27	87,09
< 70	2	6,45
Dopamine <5 atau Dobutamine	0	0
Dopamine 5,1-15 atau epinephrine ≤ 0,1 atau norepinephrine ≤ 0,1	0	0
Dopamine >15 atau epinephrine >0,1 atau norepinephrin >0,1	2	6,45
<b>GCS**</b>		
15	24	77,41
13-14	0	0
10-12	1	3,22
6-9	3	9,67
<6	3	9,67
<b>Kreatinin (mg/dL)**</b>		
<1,2	11	35,48
1,2-1,9	4	12,90
2,0-3,4	8	25,8
3,5-4,9	0	0
>5,0	8	25,8

Sumber: \*Data Primer

\*\*Data Sekunder

Keterangan: MAP = Mean Arterial Pressure; GCS = Glasgow Coma Score

## 2. Korelasi Kadar Galectin-3 Serum dengan Skor SOFA

Kadar galectin-3 serum berkorelasi negatif dengan skor SOFA ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah kadar galectin-3 serum maka semakin tinggi skor SOFA atau semakin berat derajat klinis pasien sepsis. Nilai korelasi *Pearson* sebesar  $-0,135$  menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan yang lemah (Tabel 4). Besarnya korelasi antara kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA adalah  $(-0,368)^2 = 0,135$  atau 13,5%.

**Tabel 5.** Korelasi kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA

Kadar galectin-3 (ng/mL)	Skor SOFA	
	r	p
	-0,135	< 0,05
		31

Uji korelasi *Pearson*

Hasil uji korelasi antara kadar galectin-3 serum dengan komponen-komponen skor SOFA menunjukkan bahwa hanya jumlah trombosit yang mempunyai korelasi bermakna dengan kadar galectin-3 serum ( $p < 0,01$ ). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah trombosit semakin tinggi pula kadar galectin-3 (Tabel 6).

**Tabel 6.** Korelasi kadar Galectin-3 serum dan komponen skor SOFA

Variabel	Galectin-3	
	R	p
MAP	0,137	0,286
GCS	0,191	0,304
PaO <sub>2</sub>	0,138	0,460
Jumlah trombosit	0,536	0,002
Bilirubin	0,138	0,460
Kreatinin	-0,231	0,212

Uji korelasi *Pearson*

## B. Pembahasan

Penelitian untuk mengetahui korelasi kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA pada pasien sepsis usia 18-70 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi terdiri dari 31 sampel pasien sepsis. Sebagian besar subyek adalah laki-laki (74,2%) dibandingkan dengan perempuan (25,8%). Pasien usia dewasa dengan batas usia 70 tahun dipilih menjadi subyek penelitian ini karena salah satu faktor resiko sepsis lebih sering terjadi pada usia tersebut karena semakin tua usia seseorang, maka semakin tinggi angka kejadian dan angka mortalitas oleh sepsis (NICE, 2016, ). Pada orang dewasa, galectin-3 secara luas diekspresikan berhubungan dengan sel epitel dan sel myeloid (Sciacchitano S., *et al.*, 2018). Perubahan hemodinamik terjadi seiring meningkatnya usia karena terjadi perubahan kadar mediator penyebab vasodilatasi, disfungsi jantung dan gangguan pengambilan dan penggunaan oksigen, sehingga pada orang tua dengan kasus sepsis perlu kontrol yang ketat tatalaksana pendukung hemodinamik (Katu, 2015). Beberapa penelitian yang dilakukan terkait hubungan jenis kelamin dengan sepsis mendapatkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena sepsis, oleh karena laki-laki cenderung mengalami infeksi paru, sedangkan perempuan cenderung mengalami infeksi saluran kemih dimana penyebab tersering untuk sepsis adalah infeksi paru (Haloho, 2017).

Pada penelitian ini kadar galectin-3 serum berkorelasi negatif dengan skor SOFA ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah

kadar galectin-3 serum maka semakin tinggi skor SOFA atau semakin berat derajat klinis pasien sepsis. Nilai korelasi *Pearson* sebesar -0,135 menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan yang lemah. Besarnya korelasi antara kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA adalah  $(-0,368)^2 = 0,135$  atau 13,5%. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian oleh Kim H dkk yang menyimpulkan bahwa galectin-3 serum memiliki korelasi positif dengan skor SOFA dan didapatkan nilai  $p=0,0011$ , sehingga dapat dijadikan sebagai marker terbaru dalam menentukan diagnosis maupun prognosis pada pasien sepsis (Kim H., et al., 2017).

Hasil uji korelasi antara kadar galectin-3 serum dengan komponen-komponen skor SOFA menunjukkan bahwa hanya jumlah trombosit yang mempunyai korelasi bermakna dengan kadar galectin-3 serum ( $p<0,01$ ). Perubahan hematologik juga berperan karena merupakan respon adaptasi dan respon disfungsi akibat sepsis. Sistem hematologik ini berperan dalam membawa oksigen, membuang karbondioksida, hemostasis dan melindungi dari patogen, salah satunya yang berperan adalah jumlah trombosit, jika komponen ini terganggu maka risiko kematian juga tinggi (Katu, 2015).

Pengukuran kadar galectin-3 serum hanya dilakukan satu kali tanpa melihat onset sepsis sehingga waktu pengambilan sampel tidak seragam dan bias akibat penggunaan terapi antibiotik tidak dapat dieliminasi. Sekresi galectin-3 selama sepsis menghambat migrasi neutrofil ke tempat infeksi yang dapat meningkatkan penyebaran bakteri

dan dihubungkan dengan hasil yang buruk pada sepsis (Ferreira RG. et al, 2017).

Penelitian ini, sepengetahuan peneliti, merupakan penelitian yang pertama di Makassar yang menganalisis korelasi kadar galectin-3 serum dengan beratnya derajat klinis sepsis berdasarkan skor SOFA. Keterbatasan penelitian ini adalah pengambilan sampel yang tidak memperhatikan onset sepsis dan pemberian terapi antibiotik. Keterbatasan lain yaitu tidak semua pasien dilengkapi dengan hasil kultur yang merupakan standar baku emas untuk penetapan status infeksi.

### **C. Ringkasan Hasil Penelitian**

Hasil penelitian ini dapat dirangkum sebagai berikut:

Terdapat korelasi negatif yang signifikan kadar galectin-3 serum dengan skor SOFA atau beratnya derajat klinis pasien sepsis ( $p < 0,05$ ) dengan kekuatan korelasi lemah ( $r = -0,368$ ). Besarnya korelasi yaitu 13,5%.

## **BAB VI**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Simpulan**

Korelasi kadar galectin-3 serum dengan beratnya derajat klinis berdasarkan skor SOFA pada pasien sepsis tidak dapat dibuktikan, begitu pula korelasi kadar galectin-3 serum dengan komponen-komponen SOFA

#### **B. Saran**

Perlu dilakukan penelitian lanjut secara prospektif dengan memperhatikan hasil kultur, onset sepsis dan pemberian terapi antibiotik serta pengukuran kadar galectin-3 secara serial dalam serum.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agnelo L., et al. 2017. Establishing the upper reference limit of Galectin-3 in healthy blood donors. *Biochem Med (Zagreb)*, 27(3), 1-4.
- Amin H.Z, *et al.* 2017. Galectin-3: A Novel Biomarker for the Prognosis of Heart Failure. *Clujul Medical*, 90(2), 129-132.
- Angus, D. C. dan Poll, T. V. D. 2013. Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, 369(9), 8451.
- Arteroa, Zaragoza R dan Nogueira JM. 2012. *Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock*. Intech: China.
- Aryana, I., & Biran, S. I. 2006. Konsep baru kortikosteroid pada penanganan sepsis. Denpasar: Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah Denpasar Dexa Medica.
- Badley A and Steckelberg J. *Sepsis Syndrome*. 2001. In: Wilson W, Lawrence W, Drew, Nancy K, Henry, et al. *Current Diagnosis and Treatment in Infectious Disease*. 1<sup>st</sup> edition. McGraw Hill Companies. New York. 279-288.
- Bannister B, Gillespie S, and Jones Jane. 2006. *Infection: Microbiology and Management*. 3<sup>rd</sup> edition. Blackwell Publishing. USA. 389-405.
- Breuilh L, *et al.* 2007. Galectin-3 Modulates Immune and Inflammatory Responses during Helminthic Infection: Impact of Galectin-3 Deficiency on the Functions of Dendritic Cells. *Infection and Immunity*, 5148-5157.
- Buchori dan Prihatini. 2006. Diagnosis Sepsis Menggunakan *Procalcitonin*. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 12(3), 131-137
- Diaz-Alvarez L dan Ortega E. 2017. The Many Roles of Galectin-3, a Multifaceted Molecule, in Innate Immune Responses against Pathogens: Review article. *Hindawi*, 1-10.
- Dong R., et al. 2018. Galectin-3 as a Novel biomarker for Disease Diagnosis and a Target for Therapy in *International Journal of Molecular Medicine* 41:599-614.
- Dumic J., Dabelic S., Flogel M. 2016. Galectin -3 : An open ended story in Elsevier. 616-629.
- Farnworth, S. 2008. The Role of Galectin-3 in Inflammation. *Thesis*

- Ferreira R.G, *et al.* 2017. Galectin-3 aggravates experimental polymicrobial sepsis by impairing neutrophils recruitment to the infectious focus. *Journal; of infection.* 9-14.
- Gogia P.D. 2015. Sofa (*Sequential Organ Failure Assessment*) and PELOP (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*). *SJAMS*,pp 1645-1648.
- Greg S Martin. 2013. *Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock: Changes in Incidence, pathogenes and Outcomes.* *Expert Rev Anti Infect Ther.* 10(6): 701-706.
- Haloho B A. 2017. Uji Diagnostik Rasio Neutrofil-Limfosit dibanding dengan Procalcitonin sebagai Biomarker Infeksi Bakteri pasien Sepsis. *Anesthesia & Critical Care* vol 35 No.3:121-125.
- Handerson C.N.,&Seith T. 2009. The Regulation of Inflammation by galectin-3 in Centre for Inflammation Research, 160-169.
- Hermawan, A.G. 2014. Sepsis Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi keenam. Setiati, S., *et al* (ed). Jakarta: Interna Publishing. pp 692-699.
- Katu S, *et al.* 2015. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Keberhasilan Terapi Antibiotik Empirik pada Pasien Sepsis Berat dan Syok Sepsis di Bangsal Rawat Inap Penyakit Dalam Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo: Laporan Penelitian. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*,2(2); 34-44.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis. Jakarta : 2017
- Kim, H., *et al.* 2017. *Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis.* *Ann Intensive Care*,7(1): p. 27.
- Laszlo I,*et al.* 2015. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care: Review Article. *Hindawi*, 1-14.
- Levy M.M, *et al.* 2018. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical Care Medicine*, 46(6), 1-4.
- Liu, *et al.* 2012. Galectins in Acute and Chronic Inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 1-12.
- Minasyan H. Sepsis and Septic Shock: Pathogenesis and Treatment Perspective. *Journal of critical care*, 2017; 1-32. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.015.



- Mishra B.B, Li Q, Steichen AL, Binstock BJ, Metzger DW, *et al.* (2013). Galectin-3 Functions as an Alarmin: Pathogenic Role for Sepsis Development in Murine Respiratory Tularemia. *PLoS ONE* 8(3), e59616.
- Mueller T, *et al.* 2015. Association of the Biomarkers Soluble ST2, Galectin-3 and Growth- Differentiation Factor-15 with Heart Failure and Other Non-Cardiac Disease. *Clinica Chimica Acta*,155-160.
- Munford, R. 2015. Severe sepsis and septic shock In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. Kasper, *et al* (ed). US: McGraw-Hill. 1751.
- National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management. 2016
- Novosad S.A, *et al.* 2016. Vital Sign: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention in Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR*, 65(33); 864-869.
- Nguyen H, Rivers E, Abrahamian F, Moran G, Abraham E, *et al.*(2006). *Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines*. *Annals of Emergency Medicine*, 48: 28-54.
- Oever J.T, *et al.* 2013. Circulating galectin-3 in Infections and Non-Infectious Inflammatory Disease in European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, **32**(12): p.1605-10.
- Polat G, *et al.* 2017. Sepsis and Seotic Shock: Current Treatment Strategies and New Approches in The Eurasian Journal of Medicine,49: 53-8.
- Putra P.M. 2018. Pendekatan Sepsis dengan skor SOFA : Laporan Kasus. *CDK*. 267/vol.45 no.18, pp 606-609.
- Reinhart K, Bauer M, Riedemann N, and Hartog C. 2012. *New Approach to Sepsis: Molecular Diagnostic and Biomarkers* in Journal of American Society for Microbiology. 25 (4): 609-634.
- Rello J, Valenzuela-Sanchez F, dan Ruiz-Rodriguez M. 2017. Sepsis: A Review od Advances in Management in *Adv Ther*, 34; 2393-2411.
- Rhodes A., *et al.* 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 in *Critical Care Medicine*, 45(3); 1-67.

- Sciacchiano S., et al. 2018. Galectin-3 : One Molecular for an Alphabet of Disease, from A to Z in *International Journal of Molecular Sciences*. 2-59.
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... Angus, D. C. 2016. The Third International consensus Definitions for Sepsis and Septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
- Snowden C dan Joseph C. 2008. Cardiac, circulatory, and microvascular changes in sepsis and multiorgan dysfunction syndrome In: *Sepsis*. Baudouin, S (ed). London: Springer. pp -36
- Stearns-Kurosawa D.J. et al. 2011. The Pathogenesis of Sepsis in NIH Public Access, 6: 19-48.
- Taeb A.M. et al. 2013. Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis and management in *Nutrition in Clinical Practice*, 20(10), 1-13.
- Trimboli P, et al. 2017. Galectin-3 Performance in Histologic and Cytologic Assessment of Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis in *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 1756; 1-11
- Vaz J, Patel D, and Wright W. 2013. *Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis* In: William Wright. *Essential of Clinical Infectious Disease*. Demos medical Publishing. New York. 325-334
- Vemuri PK, et al. 2016. Galectin-3 Regulation of Inflammatory Responses Mediated by Lipopolysaccharide in Macrophages and Adipocytes Culture System in *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol 8(3); 356-360.
- Wadelek J. 2017. Diagnosis and Treatment of Patients in Septic Shock in *New Med*, 21(1): 31-36.
- Wan L dan Liu. 2016. Galectin-3 and Inflammation. *Glycobiology Insights*, 6; 1-9.
- Wang Y, Balan V dan Raz A. Galectin-3 and Cancer. 2008.
- Wulandari A, Martuti S, Pudjiastuti. 2017. Perkembangan Diagnosis Sepsis pada Anak dalam Sari Pediatri, Vol.19 No.4, 237-41.
- Yang R, Rabinovich GA, Liu F. 2008. Galectins: Structure, Function and Therapeutic Potential. *Expert reviews in molecular medicine*, 10(e17), 1-24.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Persetujuan Etik

 <b>KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI</b> <b>UNIVERSITAS HASANUDDIN</b> <b>FAKULTAS KEDOKTERAN</b> <b>RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN</b> <b>RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR</b> <b>KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN</b> Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245. Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed,PhD, SpGK TELP. 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com			
<b>REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK</b>			
Nomor : 780 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018			
Tanggal: 10 Oktober 2018			
Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :			
No Protokol	UH18090567	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	<b>dr. Fatma Idris</b>	Sponsor	Pribadi
Judul Peneliti	Korelasi Kadar Galectin-3 Dengan Berat Derajat Klinis Berdasarkan SOFA Score Pada Pasien Sepsis		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	<b>9 Oktober 2018</b>
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	<b>9 Oktober 2018</b>
Tempat Penelitian	<b>RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar</b>		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku	Frekuensi review lanjutan
		<b>10 Oktober 2018</b> sampai <b>10 Oktober 2019</b>	
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Lapor SUSAR dalam 72 jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

## Lampiran 2

### **NASKAH PENJELASAN UNTUK MENDAPATKAN PERSETUJUAN DARI SUBYEK PENELITIAN (INFORMASI UNTUK SUBYEK)**

#### **Judul Penelitian: "Korelasi Kadar Galectin-3 dengan Beratnya Derajat Klinis Berdasarkan Skor SOFA pada Pasien Sepsis"**

#### **Penjelasan kepada Subyek Penelitian:**

Selamat pagi bu/pa', saya dokter Fatma, lengkapnya Fatma Idris. Saya sedang menjalani pendidikan dokter spesialis mengambil spesialis Patologi Klinik yang bertugas dilaboratorium rumah sakit ini, laboratorium itu tempat yang biasanya orang periksa darah atau kencing atau cairan tubuh lainnya.

Sehubungan dengan pendidikan tersebut, maka saya harus melakukan penelitian tentang suatu penyakit. Kebetulan judul yang saya pilih adalah Korelasi kadar galectin-3 dengan berat derajat klinis berdasarkan skor SOFA pada pasien sepsis. Saya memilih kadar presepsin karena pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang baru dalam menentukan beratnya penyakit yang dialami pasien serta dengan pemeriksaan ini dapat menjadi salah satu pedoman untuk penanganan penyakit, sehingga saya berada disini mengharapkan ibu/bapak bersedia diikutkan menjadi sampel penelitian saya dengan diambil darahnya untuk saya teliti. Adapun manfaat yang didapatkan jika bersedia ikut dalam penelitian ini, yaitu ibu/bapak akan mengetahui kadar presepsin yang ada pada darah ibu/bapak dan kadar presepsin tersebut menjadi pedoman para dokter dalam penanganan penyakit ibu/bapak. Keikutsertaan ibu/bapak pada penelitian saya ini tidak ada pemberian kompensasinya namun pemeriksaan ini tidak dipungut biaya (gratis) karena telah didanai oleh penelitian saya, jadi ibu/bapak tidak perlu khawatir dengan pembiayaannya.

Proses pengambilan darah ibu/bapak ini sudah tercakup saat menjalani tindakan flebotomi (pengambilan darah). Jumlah darah yang diambil sekitar 3 cc, lamanya sekitar dua menit, diambil di daerah lipatan dalam siku lengan, rasanya sedikit sakit, efek sampingnya mungkin bisa menyebabkan pingsan, bengkak, atau berdarah, namun biasanya hal ini jarang terjadi karena petugas yang mengambil darah di laboratorium sudah terampil dan berpengalaman. Kalaupun ibu/bapak mengalami luka

berdarah, akan ditangani dan dipantau minimal selama 30 menit. Izin penggunaan laboratorium untuk penelitian dikeluarkan oleh laboratorium setelah peneliti memiliki surat izin dari bagian etik penelitian rumah sakit dan melengkapi administrasi yang disyaratkan oleh unit penelitian laboratorium.

Bila ada yang ibu ingin tanyakan atau ada sesuatu yang tidak berkenan, boleh menghubungi saya di no HP 081343852229. Hasil pemeriksaan darah ibu/bapak akan dijaga kerahasiaannya, hanya saya dan tim komisi etik yang boleh mengetahui. Bila ibu/bapak bersedia dengan sukarela kiranya menandatangani lembar persetujuan (formulir surat persetujuan) sebagai bukti saya telah minta ijin dan ibu/bapak telah menyetujuinya sesuai yang diwajibkan dalam etika atau sopan santun dalam melakukan penelitian. Namun apabila ibu/bapak tidak bersedia hal itu tidak akan berpengaruh terhadap pelayanan yang akan ibu/bapak jalani.

Terima kasih

Identitas Peneliti:

Nama : dr. Fatma Idris

Alamat : Jln. Hertasning, Kompleks Palm Mas No.17, Makassar

Telepon : 081343852229

### Lampiran 3. Formulir *Informed Consent*

#### FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

**Judul penelitian** : Korelasi kadar galectin-3 dengan berat derajat klinis berdasarkan skor SOFA pada pasien sepsis

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama :

Jenis kelamin :

Umur :

Alamat :

Setelah mendengar dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan penelitian, dengan ini saya menyatakan bersedia secara sukarela tanpa paksaan dari pihak manapun untuk berpartisipasi dalam penelitian ini dan saya yakin hasilnya bersifat rahasia hanya peneliti utama dan tim komite etik yang mengetahuinya.

Saya mengerti bahwa pada proses pengambilan darah sudah tercakup saat saya menjalani tindakan flebotomi tadi. Saya mengetahui bahwa saya berhak untuk menolak atau berhenti dari penelitian ini. Biaya pemeriksaan survivin dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti.

Bila masih ada hal yang belum saya mengerti atau saya ingin mendapatkan penjelasan lebih lanjut, saya bisa mendapatkannya dari dokter peneliti sebagai *contact person* (alamat dan nomor telepon tertera di bawah).

Makassar, 2018

.....  
Nama subyek

.....  
Tanda tangan

No. Nama Saksi

Tanda tangan

1. ....

.....

2. ....

.....

#### **Identitas Peneliti Utama**

Nama : dr. Fatma Idris

Alamat : Jln. Hertasning, Kompleks Palm Mas No.17, Makassar

Telepon : 081343852229

#### **Penanggungjawab Medis**

Nama : dr. Sudirman Katu, SpPD-KPTI

Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan Km.11 Makassar

Telepon : 081342373900

### Lampiran 4. Data Dasar Penelitian

No	Nama	Jenis Kelamin	Umur	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Jumlah trombosit (10 <sup>3</sup> /μL)	MAP (mmHg)	GCS	Bilirubin (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Skor SOFA	Galectin-3 (ng/mL)
1	M	L	46	59.9	124	93	15	0.83	3.48	8	7,67
2	R	L	70	83.2	41	93	5	0.42	2.14	13	6,55
3	H	P	68	123	241	91.6	15	0.26	9.00	7	10,95
4	A	L	29	80.2	449	93	15	7.59	1.32	8	10,96
5	L	L	35	112	204	103	15	4.39	2.77	7	12,42
6	Y	P	30	85.6	161	103	15	4.02	1.03	6	10,45
7	AL	L	60	79	497	93	15	2.12	6.05	10	7,56
8	MB	L	68	117.2	322	103	8	1.04	0.5	6	6,58
9	L	L	50	123.8	276	nor>0,1	12	0.84	1.53	10	8,92
10	A	P	36	197.7	310	93	15	0.59	2.59	5	9,21
11	U	L	31	159.7	392	93	15	4.32	0.71	5	50,03
12	K	L	38	134,5	295	103	8	5.39	0.58	8	5,93
13	S	P	67	184.7	34	93	15	2.12	0.65	8	5,63
14	N	P	19	88.9	139	nor>0,1	15	7.2	1.07	12	5,05
15	P	L	66	93.4	237	93	15	0.51	3.4	6	2,31
16	R	P	57	82.1	126	93	15	1.21	6.95	10	0,18
17	S	L	42	192.4	77	93	15	8.22	6.6	12	9,55
18	MA	L	34	107,3	264	80	4	1.16	1.50	9	11,7
19	O	L	39	169.4	245	93	15	4.76	2.09	7	9,68
20	T	L	35	87.8	523	93	15	1.7	0.5	5	45,42
21	PD	L	19	53.4	97	93	3	0.67	0.94	10	0,94
22	AM	L	70	114.5	116	93	15	1.1	2.6	6	1,73
23	V	L	18	133,2	18	60	15	0.95	0.70	8	5,95
24	AT	L	50	71,5	161	90	15	0.89	2.04	6	8,95
25	I	L	62	111	367	86.6	15	0.59	0.70	3	9,72
26	IS	L	70	150,6	240	70	15	2.22	3.00	7	10,56
27	S	P	46	92,6	63	70	15	4.6	8.10	12	10,09
28	MR	L	18	156,3	152	76.67	15	0.98	1.20	4	14,06
29	A	P	68	100,3	166	86.6	15	0.9	5.20	7	6,56
30	M	L	40	74,4	69	71.67	15	3.99	1.27	9	6,74
31	W	L	47	179,8	30	83.3	9	0.93	9.60	13	5,07

## Lampiran 5. *Curriculum Vitae*

### CURRICULUM VITAE

#### A. DATA PRIBADI

Nama : dr. Fatma Idris  
 Tempat dan tanggal lahir : Jayapura, 22 September 1986  
 Agama : Islam  
 Pekerjaan : Dokter  
 NIP : -  
 Pangkat : -  
 Alamat : Jln. Hertasning Kompleks Palm Mas  
 N0.17, Gowa

#### B. RIWAYAT PENDIDIKAN

NO.	STRATA	INSTITUSI	TEMPAT	TAHUN TAMAT
1	SD	SD Negeri 1	Jayapura	1999
2	SMP	SLTP Negeri 1	Jayapura	2002
3	SMA	SMA Negeri 2	Makassar	2005
4.	Dokter	FK Univ.Hasanuddin	Makassar	2010
5	Spesialis (sementara)	Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS	Makassar	

#### C. RIWAYAT PEKERJAAN

No	Kedudukan	Instansi	Tempat	Periode
1	Dokter umum	RSUD Daya/PKM Kassi-Kassi	Makassar	2013-2014