

**KARYA AKHIR**

***BALANCE CAIRAN POSITIF SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK  
PASIEN ANAK DENGAN SEPSIS***

***POSITIVE FLUID BALANCE AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR  
SEPTIC CHILDREN***

**ASTRI AMELIA GOSAL**

**C105172008**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**BALANCE CAIRAN POSITIF SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK  
PASIEN ANAK DENGAN SEPSIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**ASTRI AMELIA GOSAL**

Kepada

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

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**BALANCE CAIRAN POSITIF SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK  
PASIEAN ANAK DENGAN SEPSIS**

Disusun dan diajukan oleh:


**ASTRI AMELIA GOSAL**

NIM: C 105 17 2 008

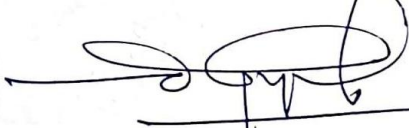
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 02 Agustus 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

  
Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

Pembimbing Pendamping,

  
Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)  
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,

  
Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

  
Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Astri Amelia Gosal

Nomor Mahasiswa : C105172008

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis 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 karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 03 Oktober 2022

Yang menyatakan,



Astri Amelia Gosal

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahuwa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak) Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M. Kes, Sp. A(K)** dan **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp. A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **dr.**

**Hadia Angriani, Sp. A(K), MARS, dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS, dan dr. Jusli, M.Kes, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Orang tua saya ibunda **Anny Limona** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
2. Saudara kandung saya **dr. Steffy Rebecca Gosal** dan **dr. Bernard Johan** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
3. Seluruh anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
4. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, terutama angkatan Januari 2018: **dr. Ivana Yunita, dr. Sy. Raehana Alaydrus, dr. Ayu Hafsari, dr. Dewy Ratyh, dr. Musdalipa,** dan **dr. Emiral Amal** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka, dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
5. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis

sebagai peserta pendidikan pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.

6. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
7. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
8. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.

9. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan rumah sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Oktober 2022

**Astri Amelia Gosal**



## ABSTRAK

**ASTRI:** *Balance* Cairan Positif sebagai Faktor Prognostik Pasien Anak dengan Sepsis (dibimbing oleh **St Aizah Lawang** dan **Idham Jaya Ganda**).

Latar Belakang: Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas bayi dan anak di seluruh dunia. Pemberian cairan adalah tindakan penting guna menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien sepsis dengan penurunan perfusi dan syok, mengingat sepsis sering dikaitkan dengan defisit volume darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi *balance* cairan positif terhadap luaran pasien anak dengan sepsis. Studi kohort retrospektif di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSUP Dr. Wahidin sudirohusodo, Makassar. Penelitian dilakukan dari bulan Desember 2021 sampai Mei 2022. Pasien rawat inap berusia 1 bulan hingga 18 tahun dengan gejala klinis dan laboratorium penanda sepsis memenuhi inklusi dan kriteria eksklusi merupakan populasi penelitian ini. Terdapat hubungan yang bermakna antara *balance* cairan positif terhadap luaran pasien anak dengan sepsis ( $p < 0,05$ ). Nilai *balance* cairan positif  $\geq 4,61\%$  dikaitkan dengan mortalitas pada pasien anak dengan sepsis, dengan nilai sensitivitas 62,79%, spesifisitas 62,16%, *negative predictive value* 58,95%, dan *positive predictive value* 65,85%. Nilai *balance* cairan positif dalam 24 jam pertama perawatan PICU lebih tinggi pada pasien anak sepsis yang meninggal dibandingkan dengan yang membaik, namun tidak signifikan ( $p = 0,37$ ). Nilai *balance* cairan positif selama perawatan PICU lebih tinggi pada pasien anak sepsis yang meninggal dibandingkan dengan yang membaik ( $p < 001$ ).

Kata Kunci: *Balance* Cairan, Sepsis, Anak, Mortalitas

## ABSTRACT

**ASTRI: Positive Fluid Balance As A Prognostic Factor For Septic Children (Supervised by St Aizah Lawang and Idham Jaya Ganda).**

Background: Sepsis is one of the leading causes of infant and child morbidity and mortality worldwide. Fluid administration is an important way to reduce morbidity and mortality in septic patients with low blood flow and shock, since sepsis is often linked to low blood volume. This study aimed to investigate the relationship between positive fluid balance and the outcome of pediatric sepsis patients. A retrospective cohort study at the *Pediatric Intensive Care Unit (PICU)* of Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. The study was conducted from December 2021 to Mei 2022. Hospitalized patients aged 1 month to 18 years with clinical signs and laboratory markers of sepsis who met the inclusion and exclusion criteria were the population of this study. Positive fluid balance was found to have a significant link with the outcome of pediatric sepsis patients ( $p < 0.05$ ). The positive fluid balance value of  $\geq 4.61\%$  was associated with mortality in pediatric patients with sepsis, with a sensitivity value of 62.79%, specificity of 62.16%, negative predictive value of 58.95%, and positive predictive value of 65.85%. The value of positive fluid balance in the first 24 hours of PICU care was higher in septic pediatric patients who died compared to those who improved, but not significantly ( $p = 0.37$ ). The value of positive fluid balance during PICU care was higher in septic pediatric patients who died compared to those who improved ( $p < 0.001$ ). Positive fluid balance with a cut-off value of 4.61% can be used as a prognostic factor in pediatric patients with sepsis.

Keywords: Fluid Balance, Sepsis, Children, Mortality

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iv
<b>ABSTRAK</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xviii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xix
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xx
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xxi
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1 Latar Belakang Masalah .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	4
I.3 Tujuan Penelitian .....	4
I.3.1 Tujuan Umum .....	4

I.3.2 Tujuan Khusus .....	5
I.4 Hipotesis Penelitian .....	5
I.5 Manfaat Penelitian .....	6
I.5.1 Manfaat Untuk Pengembangan Ilmu .....	6
I.5.2 Manfaat Untuk Aplikasi .....	6
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
II.1 Sepsis.....	7
II.1.1 Definisi .....	7
II.1.2 Epidemiologi.....	8
II.1.3 Etiologi .....	10
II.1.4 Patofisiologi .....	11
II.1.5 Manifestasi Klinis.....	16
II.1.6 Disfungsi Organ.....	18
II.1.7 Diagnosis .....	24
II.1.8 Tatalaksana .....	26
II.1.8.1 Tatalaksana Infeksi .....	26
II.1.8.2 Tatalaksana Disfungsi Organ .....	27
II.2 <i>Balance</i> Cairan Positif .....	29

II.2.1 Patofisiologi .....	31
II.2.2 Disfungsi Organ .....	32
II.3 Kerangka Teori .....	38
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>39</b>
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>40</b>
IV.1 Desain Penelitian .....	40
IV.2 Tempat Dan Waktu Penelitian .....	40
IV.3 Populasi Penelitian .....	40
IV.3.1 Populasi Target .....	41
IV.3.2 Populasi Terjangkau .....	41
IV.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	41
IV.5 Perkiraan Besar Sampel .....	41
IV.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	42
IV.6.1 Kriteria Inklusi .....	42
IV.6.2 Kriteria Eksklusi.....	43
IV.7 Izin Penelitian Dan Ethical Clearance .....	43

IV.8 Cara Kerja .....	44
IV.8.1 Alokasi Subjek .....	44
IV.8.2 Cara Penelitian .....	44
IV.8.2.1 Pencatatan Data Sampel .....	44
IV.8.2.2 <i>Informed Consent</i> .....	44
IV.8.2.3 Prosedur Penelitian.....	45
IV.8.2.4 Prosedur Pemeriksaan.....	46
IV.8.3 Evaluasi Klinik dan Laboratorium .....	48
IV.8.4 Skema Alur Penelitian .....	49
IV.9 Identifikasi dan Klasifikasi Penelitian .....	50
IV.9.1 Identifikasi Variabel .....	50
IV.9.2 Klasifikasi Variabel .....	50
IV.9.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran .....	50
IV.9.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya .....	50
IV.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	51
IV.10.1 Definisi Operasional .....	52

IV.10.2 Kriteria Objektif.....	52
IV.11 Pengolahan dan Analisis Data .....	55
IV.11.1 Analisis Univariat.....	55
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>59</b>
V.1 Jumlah Sampel .....	59
V.2 Karakteristik Sampel Penelitian .....	61
V.3 Hubungan Karakteristik Sampel Dengan Luaran Pasien .....	64
V.4 Hubungan Lama Perawatan Dengan Luaran Pasien .....	68
V.5 Hubungan Lama Penggunaan Ventilator Mekanik Dengan Luaran Pasien .....	69
V.6 Hubungan <i>Balance</i> Cairan Positif Dalam 24 Jam Pertama Perawatan Dengan Luaran Pasien .....	70
V.7 Hubungan <i>Balance</i> Cairan Positif Selama Perawatan Dengan Luaran Pasien .....	71
V.8 Hubungan Skor Pelod 2 Dengan Luaran Pasien .....	72
V.9 Penentuan Nilai Titik Potong <i>Balance</i> Cairan Positif Terhadap Luaran Pasien .....	73
V.10 Nilai <i>Balance</i> Cairan Positif $\geq$ 4,61% Dalam 24 Jam Pertama Perawatan Terhadap Luaran Pasien .....	77

V.11 Nilai Prognostik <i>Balance</i> Cairan Positif $\geq 4,61\%$ Selama Perawatan Terhadap Luaran Pasien .....	78
V.12 Hubungan Faktor Risiko Terhadap Luaran Pasien Anak Dengan Sepsis .....	79
<b>BAB VI. PEMBAHASAN</b> .....	84
VI.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	84
VI.2 Hubungan Lama Perawatan Dengan Luaran Pasien .....	89
VI.3 Hubungan Lama Penggunaan Ventilator Mekanik Dengan Luaran Pasien .....	90
VI.4 Hubungan <i>Balance</i> Cairan Positif Dalam 24 Jam Pertama Perawatan Dengan Luaran Pasien .....	90
VI.5 Hubungan <i>Balance</i> Cairan Positif Selama Perawatan Dengan Luaran Pasien .....	92
VI.6 Hubungan Skor Pelod 2 Dengan Luaran Pasien .....	93
VI.7 Hubungan Faktor Risiko Terhadap Luaran Pasien Anak Dengan Sepsis .....	93
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	96
VII.1 Kesimpulan .....	96
VII.2 Saran .....	96
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	98



**LAMPIRAN..... 106**

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Nilai prognostik balance cairan positif .....	56
Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian .....	61
Tabel 3. Hubungan karakteristik sampel dengan luaran pasien .....	64
Tabel 4. Hubungan lama perawatan dengan luaran pasien .....	68
Tabel 5. Hubungan lama penggunaan ventilator mekanik dengan luaran pasien .....	69
Tabel 6. Hubungan <i>balance</i> cairan positif dalam 24 jam pertama perawatan dengan luaran pasien .....	70
Tabel 7. Hubungan <i>balance</i> cairan positif selama perawatan dengan luaran pasien .....	71
Tabel 8. Hubungan skor PELOD 2 dengan luaran pasien .....	72
Tabel 9. Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing <i>balance</i> cairan positif .....	74
Tabel 10. Hubungan <i>balance</i> cairan positif $\geq 4,61\%$ dalam 24 jam pertama perawatan dengan luaran pasien .....	77
Tabel 11. Nilai prognostik <i>balance</i> cairan positif $\geq 4,61\%$ selama perawatan terhadap luaran pasien .....	78
Tabel 11. Nilai prognostik <i>balance</i> cairan positif $\geq 4,61\%$ selama perawatan terhadap luaran pasien .....	78

Tabel 12. Hubungan faktor risiko terhadap luaran pasien anak dengan sepsis .....	79
Tabel 13. Analisis Regresi Ganda Logistik Faktor Risiko Terhadap Luaran Pasien .....	83

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis sepsis .....	16
Gambar 2. Tahapan sepsis.....	18
Gambar 3. Disfungsi organ akibat kelebihan cairan .....	37
Gambar 4. Kurva <i>receiver operator curve</i> (ROC) <i>balance</i> cairan positif .....	73
Gambar 5. Daerah titik potong <i>balance</i> cairan pada kelompok pasien anak sepsis dengan luaran meninggal dan membaik .....	77
Gambar 6. Lembar observasi pasien harian ( <i>flow sheet</i> ) .....	111

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat pernyataan .....	106
Lampiran 2. Formulir persetujuan orang tua .....	107
Lampiran 3. Prosedur perhitungan <i>balance</i> cairan .....	108
Lampiran 4. Rekomendasi persetujuan etik .....	112
Lampiran 5. Data dasar penelitian .....	113
Lampiran 6. Analisis data.....	127

## DAFTAR SINGKATAN

ALI	: <i>Acute Lung Injury</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
cNOS	: <i>Constitutive Nitric Oxide Synthase</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CRT	: <i>Capillary Refill Time</i>
DAMPS	: <i>Damaged Associated Molecular Patterns</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FFP	: <i>Fresh Frozen Plasma</i>
GGA	: <i>Gagal ginjal akut</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IPCCS	: <i>International Pediatric Sepsis Consensus Conference</i>
IPSCC	: <i>The International Pediatric Sepsis Definition Consensus Conference</i>

IWL	: <i>Insensible Water Loss</i>
LPS	: Lipopolisakarida
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
nNOS	: <i>Neuronal Nitric Oxide Synthase</i>
NO	: Nitrat oksida
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
ONOO	: <i>Anion Peroxynitrite</i>
P(A-a)O <sub>2</sub>	: Tekanan oksigen gradien alveolar-arterial
PAMPS	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PaO <sub>2</sub>	: Tekanan parsial oksigen
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PELOD-2	: <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2</i>
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
PRC	: <i>Packed Red Cell</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ScvO <sub>2</sub>	: <i>Central Venous Oxygen Saturation</i>
SD	: Standar Deviasi
SPROUT	: <i>Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>

WHO : *World Health Organization*



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang Masalah**

Sepsis merupakan masalah kesehatan yang harus diwaspadai dan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas bayi dan anak di seluruh dunia.. Sepsis menyebabkan disregulasi respon inflamasi tubuh akibat infeksi. Data global tentang sepsis pada anak tidak lengkap namun diperkirakan bahwa infeksi menyumbang sebagian besar kematian (sekitar 60%) terjadi pada anak berusia dibawah 5 tahun. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa empat penyebab utama kematian pada anak di seluruh dunia yaitu pneumonia (1,9 juta kematian/tahun), diare (1,6 juta kematian/tahun), malaria (1,1 juta kematian/tahun), dan campak (550.000 kematian/tahun). (Acheampong A, 2015) (Plunkett A, 2015)

Sepsis sering dihubungkan dengan defisit volume darah efektif yang diakibatkan berkurangnya intake, kehilangan cairan eksternal, kebocoran ke ruang interstisial dan vasodilatasi. Selama 2 dekade terakhir, pemberian cairan merupakan penanganan penting pada pasien sepsis dan bertujuan mengembalikan cairan yang hilang sehingga dapat memperbaiki volume darah sirkulasi dan perfusi ke jaringan. Hal ini dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien sepsis dengan penurunan perfusi dan syok. (Acheampong A, 2015) (Diaz F, 2018)

Namun, pemantauan pemberian cairan ini menjadi masalah yang kompleks karena tanda responsivitas cairan tidak mudah ditafsirkan dan membutuhkan pemantauan ketat. Seringkali pemberian cairan yang melebihi kehilangan cairan dapat memberikan konsekuensi *balance* cairan positif. *Balance* cairan positif memperberat morbiditas dan mortalitas pasien sepsis. (Acheampong A, 2015)

Beberapa penelitian menemukan hubungan *balance* cairan positif dengan mortalitas pasien anak sepsis. Penelitian *case control* yang dilakukan oleh Bhaskar dkk (2015) pada 114 pasien anak dengan syok sepsis di PICU memperlihatkan angka mortalitas sebesar 13% pada kelompok yang mengalami kelebihan cairan. Penelitian cross sectional retrospektif yang dilakukan oleh Rusmawatingtyas dkk (2021) pada 665 pasien anak sepsis di PICU memperlihatkan kelebihan cairan lebih dari 10% sebagai prediktor independen mortalitas sepsis pediatrik (Bhaskar dkk, 2015) (Rusmawatingtyas dkk, 2018)

Pengertian kelebihan cairan pada pasien sepsis masih bervariasi namun umumnya diartikan sebagai akumulasi cairan yang dapat mengakibatkan edema paru atau perifer. *Balance* cairan harian diartikan pengurangan total asupan cairan (*input*) dengan total pengeluaran cairan (*output*) termasuk *insensible water loss* (IWL) dalam satu hari. *Balance* cairan kumulatif diartikan *balance* cairan selama periode waktu tertentu. Persentase

akumulasi cairan dihitung dari *balance* cairan kumulatif dibagi dengan berat badan saat awal perawatan intensif. Beberapa penelitian menunjukkan *cut off* 10% dikaitkan dengan peningkatan kematian. (Bouchard J dkk, 2010)

*Balance* cairan positif memberikan dampak hampir di seluruh organ tubuh. Hal ini memperberat kondisi anak yang mengalami disfungsi organ akibat sepsis. Oleh karena itu, **penting** dilakukan penelitian mengenai *balance* cairan positif yang erat hubungannya sebagai faktor prognostik untuk mengetahui hubungan antara *balance* cairan positif dengan mortalitas pasien sepsis.

Penelitian kohort retrospektif yang dilakukan oleh Wong (2019) pada 116 pasien anak dengan sepsis berat dan syok sepsis di PICU memperlihatkan angka mortalitas sebesar 28,5% dan *balance* cairan kumulatif berkaitan dengan peningkatan mortalitas. (Wong dkk, 2019) Penelitian observasional yang dilakukan oleh Raul (2019) pada 49 pasien anak dengan sepsis berat dan syok sepsis di PICU memperlihatkan terdapat morbiditas seperti (disfungsi pernapasan, kebutuhan obat vasopressor dan terapi pengganti ginjal) dan mortalitas lebih tinggi pada kelompok dengan kelebihan cairan lebih dari 10%. (Raul dkk, 2019) Beberapa penelitian melaporkan bahwa *balance* cairan positif berhubungan dengan peningkatan mortalitas pasien sepsis.

Berdasarkan hal tersebut maka **diperlukan** pendekatan lebih lanjut untuk mencari hubungan antara *balance* cairan positif dengan mortalitas pasien sepsis sehingga *balance* cairan menjadi faktor resiko penting yang dapat dimodifikasi dalam mencegah mortalitas pasien sepsis.

Penelitian untuk mencari hubungan antara *balance* cairan positif dengan mortalitas pasien sepsis belum pernah dilakukan sebelumnya di Sulawesi Selatan pada khususnya dan masih sedikit di Indonesia pada umumnya. Sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita dan dapat diaplikasikan dimasa yang akan datang.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yakni: Bagaimana hubungan antara *balance* cairan positif dengan luaran pasien anak dengan sepsis yang dirawat di PICU?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan *balance* cairan positif dengan luaran pasien anak dengan sepsis.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menilai *balance* cairan positif pada kelompok pasien anak dengan sepsis yang membaik
2. Menilai *balance* cairan positif pada kelompok pasien anak dengan sepsis yang meninggal
3. Membandingkan *balance* cairan positif pada kelompok pasien anak dengan sepsis yang membaik dan meninggal
4. Menentukan nilai *cut off* nilai *balance* cairan dengan luaran pasien anak dengan sepsis.

### **I.4 HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Nilai *balance* cairan positif lebih tinggi pada pasien anak dengan sepsis yang meninggal dibandingkan dengan pasien anak dengan sepsis yang membaik.
2. *Balance* cairan positif merupakan faktor risiko kematian pada pasien anak dengan sepsis.

## **I.5 Manfaat Penelitian**

### **I.5.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu**

1. Memberikan informasi ilmiah dan pengembangan ilmu tentang nilai *balance* cairan positif sebagai faktor resiko mortalitas pasien anak sepsis.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar penelitian lebih lanjut, terutama dalam penanganan sepsis yang tepat dalam mencegah terjadinya morbiditas dan menurunkan mortalitas.

### **I.5.2 Manfaat untuk aplikasi**

1. Sebagai sumber data dan pertimbangan untuk menentukan tatalaksana cairan pada pasien anak sepsis di PICU.
2. Jika terbukti nilai *balance* cairan positif lebih tinggi pada pasien anak sepsis yang meninggal maka dapat dilakukan langkah-langkah pencegahan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Sepsis**

##### **II.1.1 Definisi**

Berdasarkan *The International Pediatric Sepsis Definition Consensus Conference* (IPSCC) tahun 2005, infeksi didefinisikan sebagai dicurigai atau terbukti terinfeksi patogen apapun, sindrom respon inflamasi sistem didefinisikan sebagai respon inflamasi umum, sepsis didefinisikan sebagai sindrom respon inflamasi sistemik dengan adanya infeksi. Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis dengan adanya disfungsi kardiovaskular, sindrom gangguan pernapasan akut, atau disfungsi  $\geq 2$  sistem organ dan syok sepsis didefinisikan sebagai sepsis dengan disfungsi kardiovaskular yang menetap setelah mendapatkan setidaknya 40 mL/kgbb resusitasi cairan dalam satu jam. (Cruz A dkk, 2020, Bulatova Y dkk, 2020)

Kriteria sindrom respon inflamasi sistemik dan definisi sepsis anak didasarkan pada kriteria dewasa dengan mempertimbangkan anatomi dan fisiologis karakteristik anak. Sedangkan berdasarkan *the Sepsis-3 consensus conference* tahun 2016 mendefinisikan sepsis sebagai infeksi dengan disregulasi respon host yang mengakibatkan disfungsi organ yang mengancam jiwa dan syok sepsis sebagai sepsis dengan gangguan sirkulasi,

seluler atau metabolik yang menyebabkan kematian. (Cruz A dkk, 2020, Bulatova Y dkk, 2020)

### **II.1.2 Epidemiologi**

Sepsis menyumbang sekitar 19% dari semua kematian secara global dengan insiden spesifik usia tertinggi pada anak dibawah 5 tahun. Sepsis pada anak terjadi pada 0,7% kasus di rumah sakit Amerika Serikat dengan insiden 2,8% pasien rawat inap. Sebuah penelitian epidemiologi melaporkan insiden sepsis terjadi sekitar 8% pasien anak yang dirawat di PICU dan berkontribusi sebagai penyebab kematian. (Cruz A, 2020)

Epidemiologi sepsis pada anak bervariasi dari berbagai penelitian mungkin disebabkan karena perbedaan waktu, populasi penelitian dan kriteria diagnostik yang digunakan. Penelitian pertama dilakukan oleh Watson dkk (2003) melaporkan insiden dan luaran sepsis berat pada anak dibawah 19 tahun pada tujuh negara bagian di Amerika Serikat. Insiden 0,56 kasus per 1000 anak per tahun, tertinggi pada kelompok bayi dan menurun seiring bertambahnya usia (0,2 per 1000 pada anak berusia 10-14 tahun). Penelitian oleh Hartman dkk (2005) melaporkan prevalensi terus meningkat dari tahun 1995 hingga 2005 sebesar 81%, yang mencapai 0,89 kasus per 1000 anak. Namun di sisi lain, angka kematian menurun dari 10,3% menjadi 8,9%. (Kawasaki T, 2017)



Pada penelitian yang dilakukan oleh Balamuth dkk (2014) melaporkan bahwa prevalensi sepsis berat meningkat dari 3,7% menjadi 4,4% pada semua anak yang dirawat di 44 rumah sakit antara tahun 2004 hingga 2012. Pada penelitian *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies (SPROUT)* (Weiss dkk, 2015) melaporkan bahwa adanya komorbiditas tidak signifikan mempengaruhi angka mortalitas pasien PICU ( $p = 0,35$ ). Angka kematian tertinggi terjadi pada pasien anak dengan transplantasi organ atau stem sel (48,2%), selanjutnya keganasan (41,3%), penyakit ginjal (38,2%) dan gangguan hematologi/imunologi (37,7%). Penelitian ini juga melaporkan fokus infeksi yang paling sering terjadi pada saluran pernapasan (40%) dan aliran darah (19%). (Kawasaki T, 2017)

Insiden sepsis lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi 1-18 tahun (9,7 vs 0,23 kasus per 1000 anak). Pasien sepsis berat, sebagian besar berasal dari infeksi saluran nafas (36-42%), bakteremia, dan infeksi saluran kemih. Di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), sejumlah 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%. Sepsis berat lebih sering dialami anak dengan komorbiditas yang mengakibatkan penurunan sistem imunitas seperti keganasan, transplantasi, penyakit respirasi kronis dan defek jantung bawaan. (Hadinegoro et al., 2016)

### II.1.3. ETIOLOGI

Sepsis disebabkan oleh respon imunitas yang dipicu oleh infeksi bakteri, jamur, parasit atau virus. Infeksi dapat berasal dari dalam rumah sakit (nosokomial), atau lingkungan (*community acquired*). Data dari beberapa studi memperlihatkan mikroorganisme penyebab infeksi tersering adalah Staphylococcus, diikuti oleh Streptococcus dan infeksi jamur, terutama spesies Candida. (Wulandari A, 2017)

Agen infeksi yang menyebabkan komplikasi sepsis pada anak berbeda dengan dewasa. Bakteri dan virus paling banyak menyebabkan sepsis. Bakteri yang paling umum adalah Streptococcus, Staphylococcus, Meningococcus dan Pseudomonas. Streptococcus pneumoniae paling sering menyebabkan sepsis pada kelompok balita. Haemophilus influenzae juga sering menyebabkan sepsis di Negara-negara yang tidak memiliki vaksinasi aktif terhadap infeksi ini. Infeksi nosokomial penyebab sepsis di rumah sakit umumnya bakteri gram negatif seperti Pseudomonas aeruginosa, spesies Klebsiella, E.Coli, spesies Acinetobacter dan Salmonella spp. Sepsis terkait kateter disebabkan oleh Stafilococcus koagulase negatif. (Bulatova Y, 2020)

Berdasarkan literatur, prevalensi komplikasi sepsis akibat virus dan jamur pada populasi anak sekitar 2,9-5,3%. Penyebab infeksi virus tersering yaitu virus influenza, parainfluenza, adenovirus, cytomegalovirus dan herpes.

Infeksi jamur sering menyebabkan komplikasi sepsis pada anak dengan imunodefisiensi dan membutuhkan penanganan invasif. Penyebab infeksi jamur tersering yaitu spesies *Candida* (*Candida Albicans*) dan spesies *Aspergillus*. Namun, penyebab sepsis tidak selalu dapat diidentifikasi dengan hemokultur. Berdasarkan data terbaru, patogen tidak diketahui pada 30-75% kasus sepsis. (Bulatova Y, 2020)

#### **II.1.4 Patofisiologi**

Masuknya mikroba ke aliran darah bukan merupakan sesuatu yang mendasar terhadap timbulnya sepsis berat, karena infeksi lokal dengan penyebab bakteri yang menghasilkan produk patogen seperti eksotoksin, dapat juga memicu respon inflamasi sistemik sehingga menimbulkan disfungsi organ di tempat lain dan hipotensi. Sepsis bukan hanya proses respon inflamasi sistemik atau gangguan imun, melainkan perubahan fungsi beberapa organ tubuh baik tingkat seluler dan molekuler. Patogenesis sepsis sangat kompleks termasuk ketidakseimbangan respon inflamasi, disfungsi imun, kerusakan mitokondria, koagulopati, gangguan imun neuroendokrin, stress retikulum endoplasmik, autofagia dan proses patofisiologi lainnya dan akhirnya menyebabkan disfungsi organ. (Huang M, 2019)

## 1. Respon imun terhadap infeksi

Reaksi tubuh terhadap infeksi bergantung pada kombinasi kompleks dari imunitas innate dan imunitas adaptif. Imunitas adaptif bergantung pada sebagian besar reseptor antigen spesifik yang ada pada memori patogen yang sebelumnya, sedangkan imunitas innate menggambarkan respon *host* terhadap komponen molekul tertentu untuk dapat menyerang patogen, hal ini termasuk lipopolisakarida (LPS) dan peptidoglikans bakteri, serta glikolipid RNA mikobakteri. (Snowden C, 2002)

Imunitas innate mempunyai peran penting dalam menandakan adanya inisiasi reaksi immuno-inflamasi serta infeksi gram-negatif (60% dari kasus sepsis) yang dipicu oleh endotoksin (lipopolisakarida) dan infeksi gram-positif (40% dari kasus sepsis) yang terjadi baik akibat produksi eksotoksin atau karena fragmen membran sel. Lipopolisakarida yang dikomplekskan dengan protein plasma tertentu selanjutnya berikatan dengan reseptor membran (CD14) pada sel efektor seperti makrofag dan sel endotel. Hal ini merupakan tanda mulainya transduksi sinyal intraseluler melalui mekanisme *toll-like receptors* (TLRs). (Snowden C, 2002)

## 2. Respon Inflamasi terhadap infeksi

Setelah respon inflamasi dipicu, endotelium vaskular mengatur proses inflamasi berikutnya, mengarahkan elemen seluler (terutama leukosit)

ke lokasi infeksi. Kompleks interaksi endotel-leukosit merupakan prekursor penting untuk mempertahankan respon inflamasi, hal ini diatur oleh urutan waktu pada ekspresi molekuler. (Snowden C, 2002)

### 3. Leukosit-endotel adhesi dan migrasi

Marginasi leukosit awal dan yang berjalan sepanjang dinding endotel diatur oleh kelompok glikoprotein yang dikenal sebagai selectins pada permukaan kedua sel endotel (P-dan E-selectins) dan leukosit (L-selectin). Proses ini dipicu oleh berbagai mediator proinflamasi termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1, histamin, komplemen, leukotrien, dan radikal bebas. Rendahnya afinitas yang dihasilkan pada pola interaksi tersebut dapat mempromosikan adhesi intermiten antara leukosit dan endotelium. (Snowden C, 2002)

Kekuatan adhesi leukosit-endotel diikuti dengan transmigrasi leukosit keluar dari pembuluh darah ke dalam jaringan di bawahnya (dinding pos-kapiler venula), meskipun dapat terjadi pada kapiler paru. Migrasi tersebut juga didukung oleh karena permeabilitas pembuluh darah yang meningkat dan edema lokal. (Snowden C, 2002)

### 4. Respon Endotel dan jaringan local

Sitokin pro-inflamasi dan neutrofil yang disekresikan ke dalam endotel pembuluh darah dianggap menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram) dalam sel-sel endotel, dimana aktivasi neutrofil menyebabkan

kerusakan oleh kaskade kejadian yang mengarah pada pembentukan radikal bebas oksigen O<sub>2</sub> dan OH dalam sel endotel, sehingga dari interaksi endotel-leukosit tersebut menghasilkan cedera jaringan yang terjadi baik pada tingkat sel endotel maupun jaringan di bawahnya. Pada sepsis, respon inflamasi melebihi respon anti-inflamasi sehingga menyebar luas dan menyebabkan kerusakan sistemik. (Snowden C, 2002)

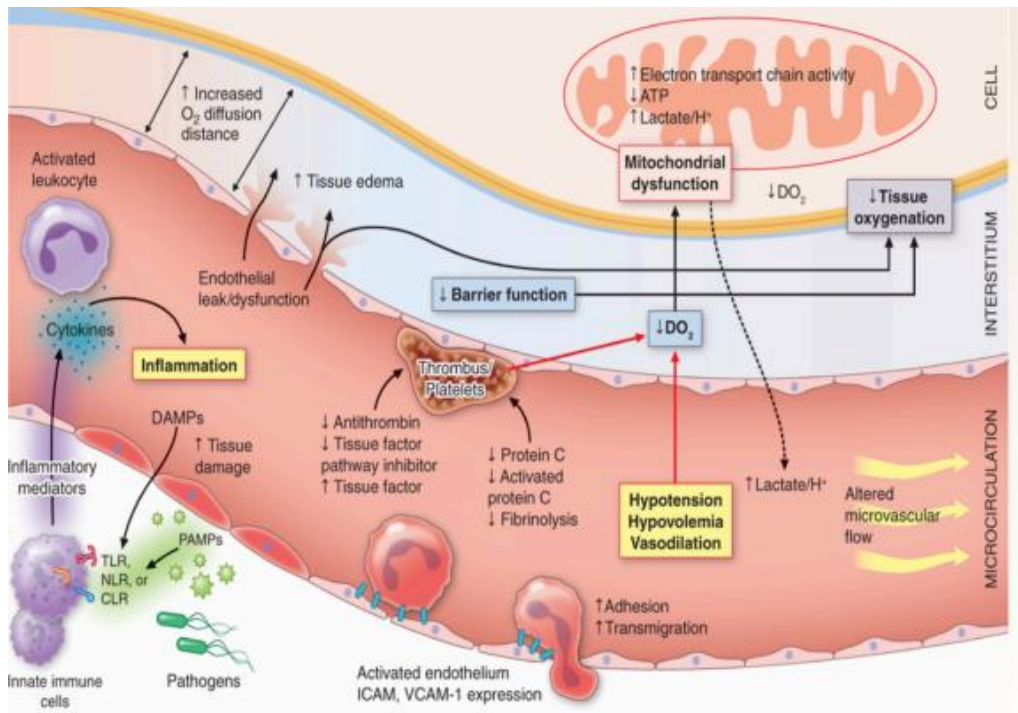
#### 5. Nitrat oksida dan efek potensial terhadap respirasi sel pada sepsis

Nitrat oksida (NO) dihasilkan dari L-arginin oleh aksi sintase *nitric oxide synthase* (NOS). Ada tiga isoform dari NOS: eNOS : ditemukan di endothelium, nNOS : ditemukan di neuron, iNOS : ditemukan di sejumlah lokasi (misalnya makrofag, otot polos dan endothelium). eNOS dan nNOS adalah enzim konstitutif yang dikelompokkan di dalam cNOS. Sebaliknya, ekspresi iNOS diinduksi oleh beberapa rangsangan yang berhubungan dengan peradangan dan jumlah iNOS yang dihasilkan jauh lebih besar dibandingkan cNOS. (Snowden C, 2002)

Nitrat oksida berfungsi mengatur respirasi sel dengan bertindak pada oksidase sitokrom C mitokondria (kompleks IV) untuk mengurangi penggunaan oksigen. Karena NO dapat digantikan oleh O<sub>2</sub> dalam proses yang kompetitif, maka interaksi antara O<sub>2</sub> dan tingkat fisiologis NO berfungsi

melindungi sel dengan mengurangi jumlah konsumsi  $O_2$  saat tingkat  $O_2$  rendah. (Snowden C, 2002)

Namun, dalam sepsis rangsangan pro-inflamasi menyebabkan induksi iNOS selama beberapa jam, sehingga menyebabkan produksi NO berlebihan. Dalam hal ini, ada  $O_2$  yang cukup untuk menggantikan NO dari kompleks IV. Akibatnya, rantai pernapasan menjadi berkurang.  $O_2$  pada akhirnya, bereaksi dengan NO bebas untuk membentuk *anion peroxynitrite* (ONOO). Berbeda dengan efek reversibel NO di kompleks IV, ONOO menyebabkan kerusakan permanen pada kompleks I dan III, sehingga menyebabkan inisiasi terjadinya apoptosis. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya disfungsi mitokondria di sejumlah jaringan selama sepsis, termasuk monosit, mukosa usus, hati dan otot rangka. Tingkat disfungsi sesuai dengan tingkat keparahan sepsis. (Snowden C, 2002)



Gambar 1. Patogenesis sepsis (Tomczak L, 2019)

### II.1.5. Manifestasi Klinis

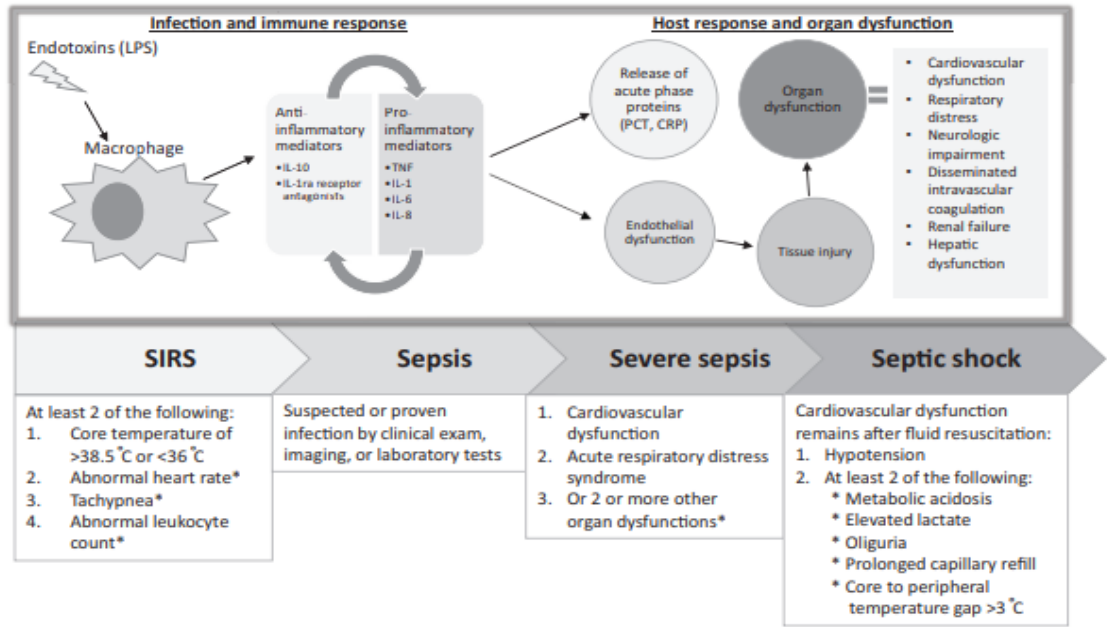
Manifestasi klinis bervariasi sesuai usia anak. Pada anak yang lebih besar dapat ditemukan fokus infeksi sedangkan pada bayi dan neonatus biasanya tidak bergejala. Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. (Wulandari A, 2017)

Sepsis adalah bukti infeksi disertai minimal 2 dari 4 kriteria berikut dan salah satunya harus instabilitas suhu atau jumlah leukosit yang abnormal (*International Pediatric Sepsis Consensus, 2005*): (Goldstein S, 2005)

- Demam (suhu inti  $>38,5^{\circ}\text{C}$  atau suhu aksila  $>37,9^{\circ}\text{C}$ ) atau hipotermia (suhu inti  $<36^{\circ}\text{C}$ )



- Takikardia, didefinisikan sebagai rerata denyut jantung  $> 2$  SD di atas normal menurut usia, tanpa adanya stimulus eksternal, obat-obat kronik, atau stimuli nyeri; atau peningkatan persisten dalam 0,5-4 jam tanpa diketahui sebabnya atau pada anak  $< 1$  tahun: bradikardia yang didefinisikan sebagai rerata denyut jantung  $< 10$ th persentil menurut umur tanpa adanya stimulus vagal eksternal, obat  $\beta$  Blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau depresi persisten yang terjadi  $> 0,5$  jam tanpa diketahui sebabnya.
- Takipneu, didefinisikan sebagai rerata laju pernafasan  $> 2$  SD di atas normal menurut umur atau penggunaan ventilasi mekanik untuk proses akut yang tidak berhubungan dengan penyakit neuromuskular atau dibawah pengaruh anestesi umum.
- Peningkatan atau penurunan jumlah leukosit menurut umur (bukan akibat sekunder dari lekopenia yang diinduksi oleh kemoterapi) atau ditemukan neutrofil imatur  $> 10\%$ .



Gambar 2. Tahapan sepsis (Patel K, 2019)

### II.1.6 Disfungsi Organ Pada Sepsis

Kondisi patologis pada keadaan sepsis (sepsis berat atau syok sepsis) dapat mempengaruhi hampir setiap komponen sel mikrosirkulasi, termasuk sel endotel, sel otot polos, leukosit, eritrosit dan jaringan. Mikrosirkulasi bertugas menyediakan kecukupan oksigenasi bagi sel dan jaringan dan mempertahankan organ berfungsi dengan baik. Bila terjadi gangguan, maka terjadi gangguan oksigenasi ke jaringan dan sel dan menyebabkan disfungsi makrosirkulasi dengan hasil akhir kegagalan satu organ hingga multiorgan (lebih dari satu organ). (Moore JP, 2015)

Disfungsi organ meliputi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologi, sistem saraf pusat, dan hepatic. Sindrom disfungsi organ multiple didefinisikan sebagai adanya dua atau lebih disfungsi organ, penanda keparahan penyakit dan penyebab utama kematian pasien di PICU. Disfungsi

organ ditegakkan berdasarkan skor *pediatric logistic organ dysfunction-2* (PELOD-2). Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor PELOD-2  $\geq 11$  (pada rumah sakit tipe A), atau  $\geq 7$  pada layanan kesehatan tipe B atau C. (Latief A, 2016)

Skor PELOD-2 merupakan sistem penilaian yang digunakan untuk menggambarkan sindrom disfungsi organ multipel pada anak. Pertama kali dikembangkan pada tahun 1999, skor PELOD dimodifikasi menjadi PELOD-2 yang memungkinkan penilaian derajat keparahan disfungsi organ multipel dengan validitas yang baik. Terdiri dari 10 variabel yang mewakili 5 disfungsi organ yaitu sistem saraf, kardiovaskular, ginjal, pernapasan dan hematologi. (Leteurtre S, 2013)

Beberapa disfungsi sistem organ pada pasien sepsis

- Sistem kardiovaskular

Pada keadaan sepsis fungsi jantung akan mengalami gangguan sistolik berupa penurunan kontraktilitas ventrikel kiri dan kanan serta gangguan diastolik berupa penurunan *compliance* ventrikel. Gangguan fungsi jantung ini merupakan reaksi adaptasi dari kondisi toksik sistemik atau merupakan kondisi yang dapat memperburuk keadaan umum pasien. Gangguan mikrosirkulasi darah pada organ jantung ditemukan pada keadaan sepsis akibat dari disfungsi endotel dan maldistribusi aliran darah

pada tingkat kapiler sehingga mengakibatkan iskemia, sedangkan makrosirkulasi darah pada keadaan sepsis tidak mengalami gangguan. (Priyantoro K, 2010)

Gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis diakibatkan oleh banyak faktor yang saling berkaitan dimana agen dan respon inflamasi sistemik secara sinergis akan mempengaruhi fungsi jantung, adanya lipopolisakarida asing dalam tubuh akan mencetuskan timbulnya sitokin dan faktor inflamasi yang bersifat kardiotoxik serta produksi NO yang berlebihan sebagai respon terhadap signal inflamasi sistemik juga akan membawa dampak buruk bagi kontraktibilitas jantung.(Priyantoro K, 2010)

- Sistem pernapasan

Disfungsi paru disebut sebagai *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau *acute lung injury* (ALI) yang sering dikaitkan dengan sepsis. Peningkatan permeabilitas mikrovaskular akibat disregulasi interaksi antar sel atau kerusakan jaringan merupakan patofisiologi mendasar ARDS. ARDS adalah edema paru non kardiogenik progresif cepat dengan manifestasi dispneu, takipneu dan hipoksemia dan berkembang cepat menjadi gagal napas. Sebuah penelitian melaporkan neutrofil merupakan sel efektor terminal utama dalam imunitas alamiah terhadap ARDS. Neutrofil melepaskan enzim granular, metabolit oksigen reaktif, lipid bioaktif dan sitokin

yang dapat menginduksi pembentukan akumulasi neutrofil ekstraseluler. Hal ini menyebabkan kerusakan jaringan, peningkatan permeabilitas mikrovaskular dan edema paru. (Larsen LG, 2003)

- Ginjal

Gagal ginjal akut (GGA) adalah penurunan fungsi ginjal mendadak dengan akibat hilangnya kemampuan ginjal untuk mempertahankan homeostasis tubuh. Akibatnya terjadi peningkatan metabolit persenyawaan nitrogen seperti ureum, kreatinin dan gangguan keseimbangan cairan, elektrolit dan asam basa. Berdasarkan mekanisme penyebabnya, GGA terbagi menjadi GGA prarenal, renal, dan pasca renal. Penyebab GGA prarenal adalah hipoperfusi ginjal, akibat menurunnya volume sirkulasi yang disebabkan sepsis. (Kresnoadi E, 2018)

Meskipun telah banyak penelitian yang dilakukan selama dekade terakhir, patofisiologi GGA yang disebabkan oleh sepsis masih belum sepenuhnya dipahami. Patofisiologi GGA pada sepsis bersifat kompleks dan multifaktorial, meliputi perubahan hemodinamik intrarenal, disfungsi endotel, infiltrasi sel inflamasi di parenkim ginjal, trombosis intraglomerular, dan obstruksi tubulus oleh sel-sel nekrotik dan debris. Beberapa penelitian terakhir mengungkapkan terdapat tiga komponen utama dalam patofisiologi sepsis GGA, di antaranya: inflamasi, abnormalitas aliran mikrosirkulasi, dan

respon adaptif sel terhadap perubahan dan cedera jaringan. (Kresnadi E, 2018)

- Sistem saraf

Ensefalopati sepsis merupakan komplikasi sepsis yang paling sering terjadi. Manifestasi neurologis yang terjadi berupa penurunan kesadaran, kejang, parase, penurunan kemampuan mengingat, disorientasi, gangguan fungsi kortikal dan kematian yang dapat dinilai secara klinis dan dikaitkan dengan ensefalopati sepsis. Secara klinis, tanda dan gejala awal terjadinya gangguan otak pada pasien sepsis dapat terjadi saat tahap awal dan sering terjadi sebelum adanya kerusakan organ lainnya. Pada kasus yang lebih berat dapat menimbulkan delirium, agitasi dan deteriorasi kesadaran dan koma. (Wardhani J, 2020)

Etiologi ensefalopati sepsis masih belum sepenuhnya diketahui. Pada awalnya, ensefalopati sepsis didefinisikan sebagai gangguan fungsi otak yang diakibatkan adanya mikroorganisme dan toksinnya di dalam darah, namun definisi ini tidak akurat karena seringkali tidak ditemukan adanya mikroorganisme atau produknya di dalam darah pada penderita ensefalopati sepsis. Patogenesis ensefalopati sepsis sepertinya multifaktor dan hipotesis yang mendukung untuk menjelaskan patogenesis ensefalopati sepsis belum konklusif. Ensefalopati sepsis melibatkan kerusakan otak tingkat seluler,

mitokondrial dan disfungsi endotel, gangguan neurotransmisi, maupun gangguan pengaturan homeostasis kalsium di dalam jaringan otak. (Sonnevile R, 2013)

- Hematologi

*Disseminated intravascular coagulation* (DIC) merupakan suatu sindrom klinikopatologis yang ditandai dengan adanya peningkatan aktivasi koagulasi darah sistemik dan produksi fibrin intravascular, sehingga menyebabkan trombosis pada mikrovaskular, lama kelamaan dapat menyebabkan kegagalan fungsi organ. Septikemia merupakan kondisi klinis yang paling sering menyebabkan DIC. Walaupun semua mikroorganisme dapat menyebabkan DIC, namun bakteri merupakan penyebab yang paling sering. (Levi M, 2014)

DIC dapat terjadi pada 30-50% pasien yang mengalami sepsis akibat bakteri Gram negatif. Kunci dari manifestasi klinis DIC sesungguhnya bukan disebabkan oleh patogen yang menginvasi namun akibat dari kondisi hipotensi, koagulopati, serta disfungsi multiorgan yang disebabkan oleh sepsis berat sehingga berujung pada gangguan regulasi mediator inflamasi pada host. (Albahana OD, 2020)

### II.1.7 Diagnosis

Ikatan Dokter Anak Indonesia mempublikasi pedoman nasional diagnosis dan tata laksana sepsis anak pada tahun 2016. Berdasarkan pedoman tersebut, diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya (1) infeksi, yang meliputi faktor predisposisi infeksi, tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, dan respon inflamasi; (2) tanda disfungsi / gagal organ. (Wulandari A, 2017)

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor-faktor predisposisi infeksi, meliputi: faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (steroid, antibiotika, tindakan invasif). (Wulandari A, 2017)

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda (biomarker) infeksi: pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio netrofil:limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksik, *dohle body*, dan vakuola dalam sitoplasma), *c-reactive protein* (CRP), dan prokalsitonin. Sepsis memerlukan pembuktian adanya mikroorganisme yang dapat dilakukan melalui pemeriksaan apusan Gram, hasil kultur (biakan), atau *polymerase*



*chain reaction* (PCR). Pencarian fokus infeksi lebih lanjut dilakukan dengan pemeriksaan analisis urin, feses rutin, lumbal pungsi, dan pencitraan sesuai indikasi. (Wulandari A, 2017)

Tidak ada laboratorium tunggal yang dapat mendiagnosis sepsis secara akurat atau menilai derajat keparahannya. Penanda laboratorium ideal adalah penanda yang dapat membedakan sumber inflamasi akibat bakteri, virus dan non infeksi sehingga penanganan awal sepsis dengan pemberian antibiotik spektrum luas. (Patel K, 2019)

Penanda diagnostik dalam mendeteksi sepsis berdasarkan patogenesis dan mekanismenya. Patogenesis sepsis dimulai dari pengenalan sel imun terhadap organisme patogen, merangsang pelepasan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Sitokin yang umum dipelajari yakni IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Namun, kinerja biomarker ini bervariasi dan belum terbukti lebih unggul daripada CRP dan prokalsitonin. (Patel K, 2019)

*C-reactive protein* merupakan biomarker reaktan fase akut yang paling sering digunakan bersama dengan kultur darah. Keterbatasan utama CRP adalah tidak memiliki spesifitas dan sensitivitas terhadap infeksi bakteri dalam mendeteksi sepsis pada awal penyakit. Laktat darah saat ini digunakan dalam menentukan keparahan sepsis dan indikator disfungsi organ dan kelainan metabolik pada pasien syok sepsis. (Patel K, 2019)

Kultur darah dianggap sebagai standar baku dalam mendiagnosis sepsis, namun keterbatasannya yaitu sensitivitas rendah dalam mendeteksi patogen dan waktu penyelesaian yang lama. Meskipun sebagian besar sepsis disebabkan oleh bakteri, namun bakteri patogen yang dapat diisolasi dari darah hanya sepertiga dari kasus sepsis dan agen bakteri penyebab diisolasi dari berbagai tubuh kurang dari setengah kasus sepsis. Kultur darah positif tidak diperlukan dalam memenuhi kriteria sepsis untuk pasien anak tetapi tetap menjadi standar baku dalam mendiagnosis sepsis. (Patel K, 2019)

## **II.1.8 Tatalaksana**

### **II.1.8.1 Tatalaksana Infeksi**

Keterlambatan pemberian antibiotik dikaitkan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan. Antibiotik harus diberikan dalam satu jam pertama setelah teridentifikasi sepsis berat, setelah pengambilan sampel kultur darah. Antibiotik awal yang diberikan harus spektrum luas yang mencakup semua kemungkinan patogen. Terapi antibiotik dan identifikasi sumber infeksi segera sangatlah penting. Pemberian antibiotik spektrum luas harus diberikan pertama kali, disesuaikan dengan kemungkinan sumber infeksi, usia anak dan prevalensi penyakit dan resistensi obat. (Dibb-Fuller E, 2013, Dugar S, 2021)

Umumnya organisme yang menginfeksi seperti *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* dan *Meningococcus*. Pemilihan antibiotik tergantung dari kemungkinan patogen yang menginfeksi dan manifestasi klinis misalnya pneumonia, infeksi aliran darah, sepsis intraabdominal atau meningitis. Regimen antibiotik yang diberikan harus mencakup organisme gram positif dan gram negatif. Namun, bila bakteri penyebab telah diketahui, maka terapi antibiotik definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman. (Dibb-Fuller E, 2013)

#### **II.1.8.2 Tatalaksana disfungsi organ**

- Pernapasan

Tata laksana pernapasan meliputi: pembebasan jalan napas (non-invasif dan invasif) dan pemberian suplemen oksigen. Langkah pertama resusitasi adalah pembebasan jalan napas sesuai dengan tatalaksana bantuan hidup dasar. Selanjutnya pasien diberikan suplemen oksigen, awalnya dengan aliran dan konsentrasi tinggi melalui masker. Oksigen harus dititrasi sesuai dengan *pulse oximetry* dengan tujuan kebutuhan saturasi oksigen >92%. Bila didapatkan tanda-tanda gagal napas perlu dilakukan segera intubasi endotrakeal dan selanjutnya ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif. (Hadinegoro SR, 2016)

- Kardiovaskular

Sepsis menyebabkan vasodilatasi, kebocoran kapiler dan penurunan sirkulasi efektif volume darah dan mengurangi aliran balik vena. Gangguan hemodinamik menyebabkan penurunan perfusi jaringan dan disfungsi organ. Tujuan resusitasi pada sepsis dan syok sepsis adalah mengembalikan volume intravascular, meningkatkan oksigenasi ke jaringan dan mencegah disfungsi organ. (Dugar S, 2021)

Resusitasi harus dimulai dengan bolus cairan kristaloid 10-20 ml/kgBB atau albumin 5% selama 5-10 menit dan diturunkan bertahap sesuai dengan kondisi klinis (misalnya denyut jantung, urin output, CRT dan tingkat kesadaran). Resusitasi cairan agresif merupakan langkah penting dalam meningkatkan kelangsungan hidup bila disertai dengan penggunaan ventilasi mekanik dan terapi inotropik. (Dibb-Fuller E, 2013)

Pada syok refrakter, hipotensi persisten dapat diberikan terapi inotropic, vasopressor atau kombinasi keduanya. Penilaian ulang kondisi anak secara regular sesuai dengan perubahan pilihan dan dosis obat kardiovaskular yang digunakan sangatlah penting. (Dibb-Fuller E dkk, 2013)

- Hematologi

Hemoglobin sangat penting dalam pengangkutan oksigen ke jaringan dan penanganan sepsis dengan ketidakstabilan hemodinamik (curah jantung buruk, MAP rendah). Transfusi *packed red cell* (PRC) diberikan

berdasarkan saturasi vena cava superior (ScvO<sub>2</sub>) <70% atau Hb <7 g/dL. Pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil dan ScvO<sub>2</sub> <70%, disarankan tercapai kadar hemoglobin 10 g/dL. Setelah syok teratasi, kadar Hb <7 g/dL dapat digunakan sebagai ambang transfusi. (Plunkett A, 2015, Hadinegoro SR, 2016)

Pasien dengan koagulopati dan DIC memerlukan jumlah trombosit yang normal. Tidak disarankan pemberian transfusi trombosit dan komponen pembekuan pada DIC dan koagulopati. Konsentrat trombosit diberikan dengan tujuan mempertahankan jumlah trombosit > 50.000/ $\mu$ L dan mengurangi risiko perdarahan intracranial. *Fresh frozen plasma* (FFP) diberikan untuk menormalkan koagulasi. Kriopresipitat mengandung konsentrasi tinggi faktor VIII dan fibrinogen dan digunakan untuk mengobati gipofibrinogenemia. (Plunkett A, 2015)

## **II.2 Balance Cairan Positif**

Masalah umum yang terjadi di PICU adalah ketidakseimbangan cairan dan ketidakstabilan hemodinamik. Pemberian cairan yang agresif dapat menyebabkan kelebihan cairan, kondisi ini disebut sebagai keseimbangan cairan positif. Fenomena ini dikaitkan dengan efek yang memperburuk kondisi pasien. Mempertahankan keseimbangan cairan merupakan tujuan utama penanganan pasien PICU. Terdapat banyak variasi pencatatan dan penghitungan keseimbangan cairan. Penggunaan grafik pemasukan cairan

dan pengeluaran lebih akurat untuk mengukur *balance* cairan daripada mengukur perubahan berat badan pasien. (Raina R, 2018, Kresnoadi E, 2018)

Sepsis dihubungkan dengan kerusakan endotel dan kebocoran kapiler dan penanganannya dengan resusitasi cairan volume besar. Sehingga beberapa pasien dengan sepsis akan mengalami kelebihan cairan tubuh. Tujuan resusitasi cairan adalah meningkatkan aliran balik vena dan volume sekuncup. Pemberian cairan akan meningkatkan volume darah, meningkatkan gradient tekanan pengisian sistemik rata-rata dan tekanan atrium kanan sehingga meningkatkan aliran balik vena. (Malbrain M, 2014)

Resusitasi cairan volume besar menyebabkan edema jaringan yang berat dan gejala klinis kelebihan cairan. Edema jaringan dapat mengganggu difusi oksigen dan metabolik, mendistorsi struktur jaringan, menghambat aliran darah kapiler dan drainase limfatik dan mengganggu interaksi sel dan akhirnya menyebabkan kegagalan organ progresif. Pada organ dengan enkapsulasi seperti hati dan ginjal yang tidak memiliki kapasitas volume tambahan tanpa peningkatan tekanan interstitial, menyebabkan aliran darah organ terkompresi. Resusitasi cairan juga meningkatkan tekanan intraabdominal yang menyebabkan perfusi ginjal dan hepar menurun dan sindrom kompartemen abdominal. (Kresnoadi E, 2018)

*Balance* cairan harian adalah jumlah harian semua intake dan output cairan dan *balance* cairan kumulatif adalah jumlah total akumulasi cairan selama periode waktu tertentu. *Balance* cairan positif dihitung dengan formula persentase akumulasi cairan yang ditentukan dengan *balance* cairan kumulatif (liter) dibagi berat badan awal pasien dan dikali 100%. *Balance* cairan positif didefinisikan sebagai nilai *cut off* 10% akumulasi cairan dan dihubungkan dengan luaran yang buruk. (Malbrain M, 2014)

### **II.2.1 Patofisiologi**

Pada awal tahun 1942, konsep respon metabolisme ganda terhadap cedera tubuh diperkenalkan. Secara langsung, sitokin proinflamasi awal dan hormone stress fase Ebb mewakili syok distribusi yang ditandai dengan vasodilatasi arteri dan kebocoran albumin transkapilar yang mengurangi tekanan onkotik plasma. Penurunan volume arteri, disfungsi mikrosirkulasi dan edema interstisial sekunder menyebabkan hipoperfusi sistemik dan gangguan penggunaan oksigen jaringan. Pada syok tahap awal, resusitasi cairan dapat mencegah terjadinya sindrom disfungsi multipel organ. Sebagai kompensasi tubuh, muncul refleks neuroendokrin dan disfungsi renal potensial menyebabkan retensi natrium dan garam, sehingga terjadi *balance* cairan positif pada fase Ebb. (Raina R, 2018)

Bila syok telah teratasi, homeostasis mediator proinflamasi dan antiinflamasi akan tercapai dalam tiga hari. Selanjutnya terjadi stabilisasi hemodinamik dan pengembalian tekanan onkotik plasma pada fase Flow dengan dimulainya diuresis dan mobilisasi cairan ekstrasvaskular yang menghasilkan *balance* cairan negatif. Sehingga terapi pemberian cairan sangatlah penting mengetahui waktu saat memulai memberikan cairan, saat berhenti memberikan cairan, saat mengeluarkan cairan dan saat menghentikan mengeluarkan cairan. (Raina R, 2018)

### **II.2.2 Disfungsi Organ**

- Sistem saraf

Edema otak adalah keadaan patologis yang fatal dimana volume otak meningkat akibat abnormalitas akumulasi cairan dalam parenkim serebral. Akumulasi cairan ini menyebabkan peningkatan volume otak dan tekanan intrakranial karena kekakuan tulang tengkorak. Peningkatan tekanan intrakranial menyebabkan penurunan perfusi aliran darah dan iskemia serebral. Selain itu, edema serebral juga menyebabkan herniasi otak akibat efek pendesakan. Edema serebral tidak memberikan gejala klinis hingga mencapai dimana mekanisme kompensasi serebral gagal dan peningkatan tekanan intrakranial terjadi. (Michinaga S, 2015, Mahajan S, 2016)



Patofisiologi edema serebral sangat kompleks dan dimulai dari tingkat molekuler yang menghasilkan akumulasi cairan di ruang intraseluler dan ekstraseluler serebral. Terdapat empat kompartemen *blood brain barrier* (pembuluh darah otak), cairan serebrospinal (sistem ventrikel), cairan interstisial (parenkim otak) dan cairan intraseluler (sel neuron dan glial). Keempat kompartemen saling berkaitan dan pergerakan partikel cairan dan zat terlarut dari satu kompartemen ke lainnya. Gejala klinis edema serebral tidak spesifik dan bervariasi misalnya nyeri kepala, muntah proyektil, letargi, kelumpuhan saraf kranial, perubahan sensorik, hipertensi, bradikardi, perubahan pola pernapasan, koma dan kematian. (Mahajan S dkk, 2016)

- Sistem respirasi

Paru-paru merupakan salah satu organ yang berdampak buruk paling jelas dari kelebihan cairan. Beberapa penelitian membuktikan bahwa keseimbangan cairan positif berkaitan dengan luaran pernapasan yang buruk. Kelebihan cairan menyebabkan edema paru yang ditandai dengan gejala distress pernafasan dan takipnea yang sebanding dengan penurunan  $PaO_2$  dan  $P(A-a)O_2$ . Gangguan fisiologis yang menyebabkan terjadinya hipoksemia adalah adanya ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (*ventilation-perfusion mismatch*). Edema paru akan mempengaruhi kemampuan mekanik dan pertukaran gas di paru dengan berbagai mekanisme. Produksi

lapisan surfaktan terganggu karena alveoli terendam cairan, serta adanya protein dan sel debris. (Granado RC, 2016, Mazor R, 2004)

Keadaan ini akan menyebabkan peningkatan tegangan permukaan pada alveoli, sehingga memudahkan terjadi kolaps (atelektasis). Adanya penumpukan cairan berlebihan di ruang interstisial juga mengurangi kelenturan paru dan mempermudah kolaps alveoli dan saluran respiratorik kecil. Resistensi jalan napas juga meningkat akibat kompresi saluran respiratorik kecil oleh cairan dan penumpukan cairan di interstisial peribronkial. Efek ini bersama-sama akan mengurangi komplians paru dan meningkatkan resistensi jalan napas yang secara langsung meningkatkan kerja pernapasan, akhirnya terjadi kelelahan otot respiratorik, dan terjadi gagal napas. Terjadi ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (V/Q) karena terdapat unit paru yang tidak mengembang akibat terendam cairan, atau karena obstruksi saluran respiratorik, sehingga aliran darah ke unit paru yang tidak mengembang akan berkurang karena vasokonstriksi akibat hipoksia. (Mazor R, 2004)

- Sistem Kardiovaskular

Kelebihan cairan dapat menyebabkan edema miokard yang didefinisikan sebagai kondisi dimana terjadinya pembengkakan sel-sel otot jantung. Disfungsi yang disebabkan oleh edema miokard yaitu disfungsi

sistolik, disfungsi diastolik, aritmia jantung dan fibrosis jaringan. Salah satu akibat dari edema miokard yaitu peningkatan tekanan hidrostatik dalam kompartemen interstisial sehingga memperburuk nekrosis jaringan jantung akibat kompresi kapiler. Edema miokard juga menyebabkan penurunan curah jantung, komplians ventrikel dan fungsi miokardium. Aritmia jantung dan gangguan konduksi meningkatkan kekakuan miokard dan menurunkan komplians yang mempengaruhi fungsi sistolik dan diastolik dan mengubah komposisi cairan seluler miokard. Edema miokard interstisial dipengaruhi oleh aliran limfatik dalam pembuangan cairan di kompartemen interstisial. Resolusi edema dipengaruhi oleh kontraksi jaringan miokard, kekuatan kontraksi dan laju jantung. Namun, bila kontraksi jantung terhambat, aliran limfatik pun ikut terhambat dan menyebabkan kerusakan jaringan. (Zahara R, 2020)

Patofisiologi fungsi sistolik dan diastolik pada edema miokard masih belum jelas. Edema miokard menurunkan komplians ventrikel dan peningkatan resistensi mikrovaskular sehingga mengurangi perfusi koroner. Peningkatan jarak difusi miofibril menyebabkan penurunan difusi dan suplai oksigen. Kedua kondisi ini dapat menyebabkan iskemia miokard. (Zahara R, 2020)

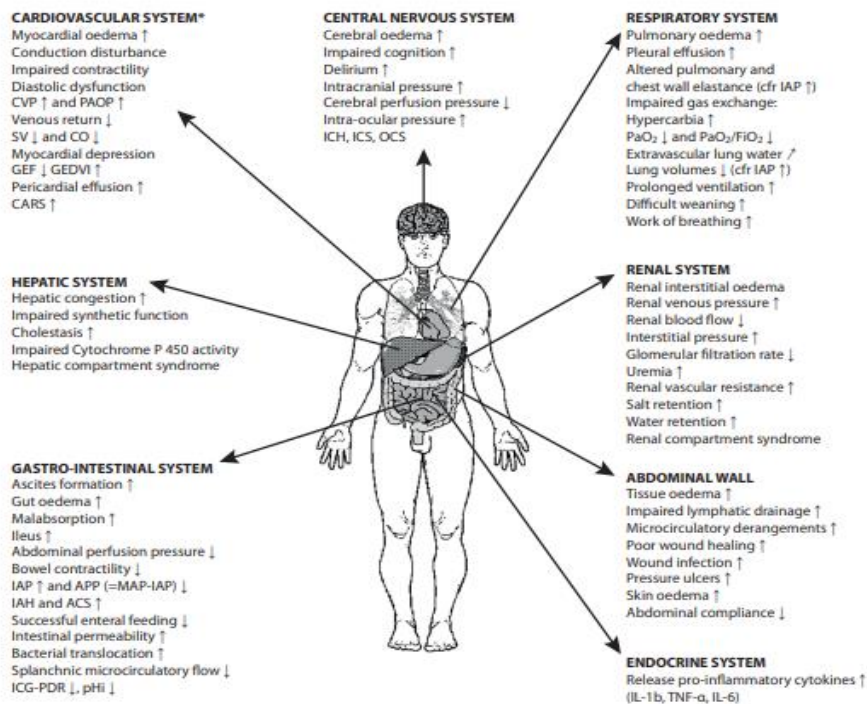
- Sistem gastrointestinal

Edema usus didefinisikan sebagai kondisi terjadi akumulasi cairan di interstitium (ruang antar sel) jaringan dinding usus. Kelebihan cairan dapat menyebabkan edema dinding usus, mengganggu fungsi barrier usus, translokasi bakteri dan ileus (kontraktile usus yang diinduksi edema dan disfungsi transit usus). Resusitasi cairan masif dan balance cairan positif beresiko menyebabkan hipertensi intraabdominal. Peningkatan tekanan intraabdominal menyebabkan kompresi pembuluh darah intraabdominal, penurunan aliran darah mikrovaskular dan peningkatan kongestif vena renal. Peningkatan tekanan intraabdominal menyebabkan penurunan perfusi aliran darah ke organ-organ intraabdominal sehingga terjadi iskemia, kongestif dan edema. (Thabet F, 2017, Patil V, 2020)

- Ginjal

Hubungan akumulasi cairan berlebihan dengan GGA sangat kompleks. Akumulasi cairan yang berlebihan akan memakan waktu bagi pasien untuk menghilangkannya terutama ketika fungsi ginjal telah berubah. Akibatnya, kelebihan cairan menjadi salah satu penanda tingkat keparahan GGA. Akumulasi cairan dapat menyebabkan edema interstitial, disfungsi organ viseromegali dan akhirnya akan terjadi disfungsi organ. Kelebihan cairan meningkatkan tekanan intraabdomen yang selanjutnya menyebabkan kongesti vena ginjal serta penurunan laju filtrasi glomerulus. Hal ini akan

menyebabkan GGA yang akan memperburuk kelebihan cairan melalui penurunan ekskresi garam dan air. *Encapsulated* organ seperti ginjal memiliki keterbatasan kapasitas akomodasi yang menghasilkan peningkatan tekanan hidrostatik interstitial dan akan menurunkan tekanan perfusi organ serta laju filtrasi glomerulus tanpa terjadi peninggian tekanan intraabdominal. (Kresnodi E, 2018)



Gambar 3. Disfungsi organ akibat kelebihan cairan (Malbrain M, 2014)

### I.3 KERANGKA TEORI

