

**KARYA AKHIR**

**KORELASI KADAR GULA DARAH DAN  
KADAR KORTISOL SERUM PADA ANAK SAKIT KRITIS**

***CORRELATION OF BLOOD SUGAR LEVELS AND  
SERUM CORTISOL LEVELS IN CRITICALLY ILL CHILDREN***

**KARTIKA SETIAWATY**

**C105 191 004**



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

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**KORELASI KADAR GULA DARAH DAN  
KADAR KORTISOL SERUM PADA ANAK SAKIT KRITIS**

Karya Akhir  
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**KARTIKA SETIAWATY**

Kepada

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

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**KORELASI KADAR GULA DARAH DAN  
KADAR KORTISOL SERUM PADA ANAK SAKIT KRITIS**

Disusun dan diajukan oleh:

**KARTIKA SETIAWATY**

NIM: C105 19 1004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 06 Mei 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS  
NIP. 19690820 200003 2 007

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

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,

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



Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Kartika Setiawaty  
Nomor Mahasiswa : C105 191 004  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, 6 Mei 2024

Yang menyatakan,



Kartika Setiawaty

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, Sahabat yang setia mencurahkan berkatNya, menuntun dan memberikan kekuatan 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), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, 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. Ratna Dewi Artati, Sp. A(K), MARS** sebagai pembimbing akademik dan materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak masuk pendidikan dan awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)** sebagai pembimbing metodologi yang ditengah kesibukan beliau sebagai Ketua Program Studi telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan 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. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K), dr. Rahmawaty, M.Kes, Sp. A (K), dr. Urfianty, M.Kes, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. Ayahanda saya tercinta **Jannes Tanisiwa** yang berkat didikannya dari saya kecil-lah yang membuat saya dapat melewati setiap hambatan dan rintangan, sehingga mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami tercinta saya **dr. Suriadi Then** dan putri tercinta kami **Katherine Aruna Then** yang dengan penuh kesabaran mendoakan, memahami dan memberikan penghiburan di saat saya lelah serta menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Mertua saya **Then Nyan Fo** dan **Chin Mui Khin** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
9. Saudara saya **Kompol Ponco Prabowo, S.S.T.Pel, Kompol Suryo Pandowo, S.S.T.Pel, SH, AKP Koes Adi Dharma, S.S.T.Pel** dan **dr. Channesya M. Sampetoding, MARS** serta keluarga yang lain atas doa dan dukungannya selama menjalani proses Pendidikan.
10. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak terutama **Angkatan Juli 2019: dr. Arwini Avisia, Sp.A, dr. Irwandi Zakaria, dr. Dina Fadhilah Monika dan dr. Annisa Trie Anna**, terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, saling menguatkan serta berbagai suka dan duka selama menjalani pendidikan.
11. Semua adik-adik peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak **dr. Dian Jabal Rachman Bey, dr. Muhammad Mustaqiblat, dr. Rizna Ariani Said, dr. St. Huzaifah, dr. Sherly**

**Sumartiya, dr. Rizka Purnamamulya, dr. Rani Citra Pertiwi, dr. Fahriah,** dan **dr. Nurfitriyana** yang senantiasa membantu penulis selama pendidikan.

12. Bunda, “Ibu Asuh” **Amalia Latif, S.St.Ft. SKM** yang selalu memberikan dukungan doa dengan air mata, menyediakan asupan gizi selama penulis menjalani masa pendidikan.

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

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, Mei 2024

Kartika Setiawaty



## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Hiperglikemia dapat mengganggu berbagai sistem metabolisme dan hormonal tubuh, termasuk dalam regulasi kortisol serum sehingga meningkatkan risiko mortalitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi korelasi antara kadar gula darah dan kadar kortisol serum pada anak sakit kritis.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi cross-sectional yang melibatkan 80 anak sakit kritis yang dirawat pada November 2023 sampai dengan Februari 2024 di RS. DR. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Kadar gula darah dan kadar kortisol serum diukur selama periode observasi yang dikorelasikan dengan penyakit kritis menurut skor *Pediatric Early Warning Signs* (PEWS).

**Hasil:** Kadar glukosa ditemukan tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan kadar kortisol ( $p=0,640$ ). Sedangkan kadar kortisol menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap skor PEWS dengan korelasi positif ( $r=0.325$ ,  $p=0,003$ ). Analisis ROC diperoleh kadar kortisol serum (cut off 42,24  $\mu\text{g/dL}$ ) dan skor PEWS (cut off 5,5) sebagai prediktor yang baik terhadap mortalitas. Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa kadar kortisol sebagai faktor risiko independen prediktor mortalitas pada anak sakit kritis ( $p=0,000$ ).

**Simpulan:** Peningkatan kadar kortisol serum berbanding lurus dengan peningkatan skor PEWS, yang mengindikasikan bahwa peningkatan kadar kortisol serum darah meningkatkan risiko kematian pada anak sakit kritis

**Kata kunci:** *Stres hiperglikemia, kortisol, penyakit kritis, mortalitas, prediktor*

## **ABSTRACT**

**Background:** *Hyperglycemia can disrupt various metabolic and hormonal systems in the body, including the regulation of serum cortisol, thereby increasing the risk of mortality. This study aims to explore the correlation between blood sugar levels and serum cortisol levels in critically ill children.*

**Methods:** *This research is a cross-sectional study involving 80 critically ill children who were treated in November 2023 until February 2024 at the hospital. DR. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Blood sugar levels and serum cortisol levels measured during the observation period were correlated with critical illness according to the Pediatric Early Warning Signs (PEWS) score.*

**Results:** *Glucose levels were found to have no significant relationship with cortisol levels ( $p=0.640$ ) and PEWS scores ( $p=0.039$ ). Meanwhile, cortisol levels showed a significant relationship to PEWS scores with a positive correlation ( $r=0.325$ ,  $p=0.003$ ). ROC analysis showed that serum cortisol levels (cut off  $42.24 \mu\text{g/dL}$ ) and PEWS score (cut off 5.5) were good predictors of mortality. Multivariate logistic regression analysis showed that cortisol levels as an independent risk factor predicted mortality in critically ill children ( $p=0.000$ ).*

**Conclusion:** *An increase in serum cortisol levels is directly proportional to an increase in the PEWS score, which indicates that an increase in blood serum cortisol levels increases the risk of death in critically ill children.*

**Key words:** *Hyperglycemia stress, cortisol, critical illness, mortality, predictors*

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	6
I.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan Umum .....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
I.4 Hipotesis .....	7
I.5 Manfaat Penelitian .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	9
II.1 Glukosa Darah.....	9

II.1.1 Metabolisme Glukosa .....	9
II.1.2 Regulasi Kadar Glukosa Darah .....	10
II.1.3 Hiperglikemia .....	12
II.1.4 Hiperglikemia pada keadaan kritis .....	15
II.1.5 Patofisiologi hiperglikemia pada keadaan kritis .....	16
II. Kortisol .....	19
II.2.1 Metabolisme Hormon Glukokortikoid .....	19
II.2.2 Fisiologi Hormon Glukokortikoid .....	23
II.2.3 Penilaian pada Anak Keadaan Kritis .....	32
II.2.4 Kortisol pada Keadaan Kritis .....	35
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	37
III.1 Kerangka Teori .....	37
III.2 Kerangka Konsep .....	39
BAB IV METODE PENELITIAN.....	39
IV.1 Rancangan Penelitian .....	39
IV.2 Tempat dan Waktu penelitian .....	39
IV.3 Populasi Penelitian.....	39
IV.4 Sampel Penelitian .....	39
IV.5 Besar Sampel .....	40
IV.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	40
IV.6.1. Kriteria Inklusi.....	40
IV.6.2. Kriteria Eksklusi.....	41
IV.7 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	41

IV.8 Cara Kerja .....	41
IV.8.1. Alokasi Subjek.....	41
IV.8.2. Prosedur Penelitian .....	42
IV.6.1. Prosedur Pemeriksaan .....	42
IV.9 Evaluasi Klinis dan Laboratorium .....	45
IV.10 Skema alur kerja .....	46
IV.11 Identifikasi dan Klasifikasi variabel.....	47
IV.11.1. Identifikasi variabel.....	47
IV.11.2. Klasifikasi variabel .....	47
IV.11.3. Definisi operasional.....	47
IV.11.4. Kriteria Objektif .....	50
IV.12 Metode Analisis .....	51
IV.13 Karakteristik Sampel .....	52
IV.14 Pengolahan Data dan Analisis Data .....	52
BAB V HASIL PENELITIAN.....	56
V.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	56
V.2 Hubungan Kadar Glukosa darah dan Kortisol Serum dengan PEWS.....	58
V.3 Analisis <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) Kadar Glukosa Vena, Kortisol Serum dan Skor PEWS sebagai Prediktor Mortalitas .....	60
V.4 Analisis multivariat .....	69

BAB VI PEMBAHASAN .....	70
VI.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	70
VI.2 Hubungan Kadar Glukosa Vena dan Kortisol Serum .....	73
VI.3 Hubungan dan Korelasi Kadar Glukosa Vena dan Kortisol Serum dengan Skor PEWS .....	79
VI.4 Kadar Glukosa Vena, Kortisol Serum, dan Skor PEWS sebagai Prediktor Mortalitas .....	82
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	87
VII.1 Kesimpulan .....	87
VII.2 Saran .....	87
DAFTAR PUSTAKA.....	88
LAMPIRAN .....	96

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor-faktor yang meregulasi sekresi insulin dari pankreas ..	11
Tabel 2. <i>Pediatric Early Warning Score</i> (PEWS) .....	34
Tabel 3. Skoring dan tatalaksana lanjutan berdasarkan penilaian PEWS .....	34
Tabel 4. Kadar Kortisol Serum .....	53
Tabel 5. Skor PEWS .....	53
Tabel 6. Karakteristik Sampel Penelitian .....	56
Tabel 7. Analisis Karakteristik Penelitian dengan Kadar Glukosa Vena	58
Tabel 8. Hubungan kadar glukosa darah dan kortisol serum dengan PEWS.....	59
Tabel 9. Korelasi skor PEWS pada Kadar Kortisol.....	59
Tabel 10. Hubungan kadar glukosa darah dan kortisol serum dengan Luaran .....	61
Tabel 11. Hubungan Skor PEWS dan Luaran .....	62
Tabel 12. Analisis Receiver Operating Characteristic (ROC) Kadar Glukosa Vena, Kortisol Serum dan Skor PEWS sebagai Prediktor Mortalitas .....	63
Tabel 13. Nilai Titik Potong ( <i>Cut-Off Point</i> ) Sensitivitas dan Spesifisitas dari Masing-Masing Nilai Kortisol Serum Sebagai Prediktor Mortalitas.....	63
Tabel 14. Nilai prognostik kadar kortisol serum $\geq 42,24$ $\mu\text{g/dL}$ .....	66
Tabel 15. Nilai Titik Potong ( <i>Cut-Off Point</i> ) Sensitivitas dan Spesifisitas dari Masing-Masing Skor PEWS Sebagai Prediktor Mortalitas	67
Tabel 16. Nilai prognostik Skor PEWS $2 \geq 5,5$ .....	68
Tabel 17. Hasil analisis regresi logistik prediktor mortalitas anak pada anak dengan sakit kritis .....	69

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Metabolisme karbohidrat .....	9
Gambar 2	Mekanisme hiperglikemia menyebabkan kerusakan sel .....	19
Gambar 3	Biosintesis hormon kortisol .....	23
Gambar 4	Mekanisme kontrol umpan balik negatif kortisol .....	29
Gambar 5.	<i>Scatter Plot</i> menggambarkan korelasi Kadar Kortisol Serum dan Skor PEWS .....	60
Gambar 6.	Kurva ROC Kadar Glukosa Vena, Kortisol Serum dan Skor PEWS sebagai Prediktor Mortalitas .....	62
Gambar 7.	Nilai Titik Potong (Cut-Off Point) Sensitivitas dan Spesifitas dari Nilai Kortisol Serum Sebagai Prediktor Mortalitas .....	66
Gambar 8.	Nilai Titik Potong (Cut-Off Point) Sensitivitas dan Spesifitas dari Skor PEWS Sebagai Prediktor Mortalitas .....	68



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	96
Lampiran 2. Izin Penelitian .....	97
Lampiran 3. Data Penelitian .....	98

## DAFTAR SINGKATAN

11 $\beta$ -HSD	1 $\beta$ -Hidroksikortikosteroid Dehidrogenase
ABCDE	Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure
ACTH	Adrenocorticotropic Releasing Hormone
ADA	American Diabetes Association
AGE	Advance Glycation End Product
AOR	Adjusted Odds Ratio
ATP	Adenosina Trifosfat
AUC	Area Under Curve
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	Glukosa
CO <sub>2</sub>	Carbon Dioxide
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DAG	Diacylglycerol
DKA	Diabetes Ketoacidosis
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
ELISA	Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
GIP	Gastric Inhibitory Peptide
HHA	Hipotalamus Hipofisis Adrenal
HPA	Hypothalamus Pituitary Adrenocortical
HRP	Horsh Radish Peroxidase
HUM-RC	Hasanuddin University Medical – Research Center
ICU	Intensive Care Unit
IGD	Instalasi Gawat Darurat

IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
ISPAD	International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes
KGD	Kadar Gula Darah
mRNA	Messenger Ribonukleat Acid
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone
NADH	Nikotinamid Adenin Dinukleotida
NADP	Nicotineamid Adenosine Dinucleotide Phosphate
NPV	Nukleus Paraventrikuler
OR	Odds Ratio
PEWS	Pediatric Early Warning Score
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PKC	Protein Kinase C
POMC	Pro-opiomelanocortin
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
ROC	Receiver Operator Curve
ROS	Reactive Oxygen Specimen
RSCM	Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SNARS	Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
WHO	World Health Organization

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang

Glukosa darah yang abnormal pada anak-anak dapat muncul sebagai respon stres dari sebuah penyakit akut (Emmanuel 2014). Menurut American Diabetes Association, hiperglikemia ditandai dengan adanya peningkatan konsentrasi glukosa plasma sewaktu  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL). (Mayer-Davis dkk, 2018). Hiperglikemia merupakan respon stres pada pasien dengan sakit kritis melalui jalur patofisiologi kompleks dimana terjadi peningkatan hormon *counter-regulatory* seperti katekolamin, kortisol, glucagon dan sitokin proinflamasi yang menstimulasi glikogenolisis dan gluconeogenesis, sehingga menyebabkan peningkatan output glukosa di hepar dan resistensi insulin perifer. Walaupun kondisi ini merupakan respon homeostatis protektif, beberapa penelitian menunjukkan keterkaitan hiperglikemia dengan komplikasi dan prognosis yang buruk. (Argyropoulos, 2021) Hiperglikemia umum terjadi di antara pasien yang dirawat di rumah sakit dan harus dianggap sebagai penanda penting dari respon klinis yang buruk dan peningkatan risiko kematian, terutama pada pasien yang dirawat di unit perawatan kritis. (Luis, 2018). Sekitar 3.8%-5% anak non-diabetes datang ke unit gawat darurat dengan kadar glukosa  $> 150$  mg/dl dan 20-35% anak yang sakit kritis memiliki kadar glukosa lebih dari 200 mg/dl.

(Srinivasan, 2012) Vinayak dkk juga melaporkan peningkatan insidensi hiperglikemia pada pasien dengan sakit kritis (69.3%). (Vinayak, 2014).

Belum diketahui dengan jelas apakah hiperglikemia merupakan penanda penyakit kritis pada anak-anak atau faktor etiologi lain yang berkontribusi terhadap prognosis yang lebih buruk. Hiperglikemia pada populasi anak mungkin memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang berbeda dibandingkan dengan orang dewasa karena kebutuhan metabolisme yang berbeda, perbedaan kondisi komorbid atau faktor usia. Namun, durasi hiperglikemia dan indeks variabilitas glukosa berkaitan dengan peningkatan mortalitas pada anak-anak yang sakit kritis. Di antara bayi dengan nekrosis *enterocolitis*, hiperglikemia adalah hal yang umum dan berkaitan dengan peningkatan durasi rawat inap dan tingkat mortalitas. Hiperglikemia merupakan faktor prognostik negatif penting pada anak dengan cedera kepala berat, luka tembak pada otak, dan trauma multisistem. Stres hiperglikemia juga ditemukan pada anak dengan fibrosis kistik, sepsis, kejadian hampir tenggelam, jatuh, cedera otak traumatis dan setelah pelaksanaan operasi jantung. Vinayak dkk melaporkan peningkatan mortalitas pada anak dengan hiperglikemia (28.6% vs 3.2%). (Vinayak, 2014). Khan dkk juga melaporkan temuan yang serupa dimana dari 150 pasien yang dirawat di unit intensif, 54.7% mengalami hiperglikemia dan angka mortalitas secara signifikan lebih tinggi (57.3%) pada pasien hiperglikemia dibandingkan non-hiperglikemia. (Khan, 2015)

Kortisol berperan dalam peningkatan kadar gula darah, mempertahankan kontraktilitas jantung dengan meningkatkan kerja dari angiotensin II, epinefrin dan norepinefrin, mencegah imunotoksisitas, mengoptimalkan tonus dan integritas vaskular. Diketahui bahwa peningkatan kortisol sistemik dapat terjadi pada kondisi stress akibat operasi, trauma ataupun penyakit kritis. Hal ini disebabkan oleh aktivasi aksis hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA). Pada kondisi stress atau penyakit kritis, terjadi peningkatan sintesis dan sekresi kortisol adrenokortikal akibat peningkatan adrenokortikotropik dari pituitary anterior. Selain itu kondisi puasa pada pasien dengan penyakit kritis dapat mempengaruhi aksis HPA. Dugaan lain yaitu peningkatan kortisol sistemik tidak hanya disebabkan oleh peningkatan produksi, namun karena terdapat penurunan dari *cortisol binding-protein* dan penurunan pemecahan kortisol pada hepar dan ginjal sehingga terdapat peningkatan kortisol bebas di darah namun tidak dapat berfungsi dengan baik. (Hamrahian, 2017; Jacobs, 2020)

Respons normal terhadap penyakit akut adalah peningkatan glukosa darah akibat pelepasan kortisol sebagai respons terhadap stresor akut yang disebabkan oleh penyakit tersebut. Namun, seiring dengan perkembangan penyakit akut, kelenjar adrenal mungkin tidak mampu melepaskan kortisol dalam jumlah yang cukup, bermanifestasi dalam insufisiensi adrenal dan rendahnya tingkat kortisol dengan kemungkinan konsekuensi pada kadar glukosa. Penelitian pada orang dewasa menunjukkan korelasi positif antara

rendahnya kortisol serum, tingkat keparahan penyakit, dan peningkatan risiko kematian (Ngwalangwa et al., 2021).

Pada penjelasan diatas terdapat penjelasan yang menunjukkan adanya keterkaitan antara kadar gula darah dan kortisol darah dengan luaran pasien dengan penyakit kritis. Kadar gula darah dan kortisol darah dikaitkan dengan mortalitas dan morbiditas pada anak yang dirawat di perawatan intensif anak, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk melihat korelasi kadar glukosa dan kadar kortisol serum dengan luaran pada pasien anak yang sakit kritis.

Kwon dkk menyimpulkan bahwa kadar kortisol serum yang tinggi (30 µg/dL) berhubungan secara bermakna dengan angka kematian selama perawatan di rumah sakit. Bendel dkk yang meneliti pasien sepsis dan syok septik mendapatkan bahwa kadar kortisol bebas dan kortisol total pada kelompok *non-survival* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok *survival* (Leny, 2015). Jacobs dkk juga melaporkan hal yang serupa dimana kortisol bebas yang tinggi dan ACTH yang rendah terkait dengan prognosis yang buruk. Sebuah studi pada rumah sakit Sanglah Bali mendapatkan bahwa kadar kortisol serum lebih tinggi pada kelompok dengan *Pediatric logistic organ dysfunction score* yang tinggi (> 10). Aydin dkk juga melaporkan adanya korelasi positif antara kadar kortisol dengan *pediatric risk of mortality* (PRISM). (Ni Luh, 2017; Aydin, 2014)

Identifikasi yang tepat dan dapat dipercaya pada anak sakit kritis atau yang mengalami perburukan klinis, menjadi tantangan sekaligus titik

kelemahan pada praktek pediatrik dalam beberapa kurun waktu. Pasien anak yang membutuhkan perawatan intensif atau akhirnya meninggal sering menunjukkan tanda-tanda gangguan fisiologis dan perilaku sebelum akhirnya henti kardiopulmonal. (Bonafide, 2016).

Skor *Pediatric Early Warning Score* (PEWS) digunakan dalam menilai kondisi pasien pediatri dengan penyakit kritis. Penelitian oleh Dewi dkk., menilai seberapa jauh kemampuan PEWS dalam mengidentifikasi deteriorasi klinik pada pasien anak dan didapatkan angka sensitivitas (80,4%) dan spesifisitas (93,3%) yang baik. Mereka juga menyimpulkan bahwa semakin tinggi skor total PEWS akan semakin tinggi pula risiko perburukan klinis yang mencerminkan kondisi kritis pasien. (Dewi R.2016)

Saat ini penelitian mengenai insiden hiperglikemia dan kortisol dan efeknya terhadap pasien-pasien yang dirawat di perawatan intensif anak masih belum banyak diketahui, sehingga **perlu** dilakukan penelitian untuk melihat nilai prognostik kadar glukosa dan juga kadar kortisol serum pasien yang dirawat di perawatan intensif.

Pada penelitian ini penilaian sakit kritis pada anak sebelum dirawat di ruang perawatan intensif adalah dengan menggunakan skor PEWS. Sepengetahuan peneliti, penelitian yang menghubungkan kadar glukosa darah, kortisol serum dengan skor PEWS **belum pernah** dilakukan di Indonesia sehingga menjadi nilai **novel** dari penelitian ini



## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan pokok-pokok uraian tersebut diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

Bagaimana korelasi kadar glukosa darah dan kortisol serum pada anak dengan sakit kritis

## **I.3. Tujuan Penelitian**

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

Menilai korelasi kadar glukosa darah dan kortisol serum pada anak sakit kritis.

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

1. Mengukur kadar glukosa darah pada anak yang sakit kritis.
2. Mengukur kadar kortisol serum pada anak yang sakit kritis.
3. Menghitung skor PEWS pada anak yang sakit kritis.
4. Membandingkan kadar glukosa darah terhadap kortisol serum pada anak sakit kritis
5. Membandingkan kadar glukosa darah terhadap skor PEWS pada anak sakit kritis
6. Membandingkan kadar kortisol serum terhadap skor PEWS pada anak sakit kritis
7. Menentukan titik potong kadar kortisol serum pada pasien anak sakit kritis
8. Menentukan titik potong skor PEWS pada pasien anak sakit kritis

9. Mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan *area under curve* (AUC) *cut-off point* kadar kortisol serum dan skor PEWS pada anak sakit kritis.

#### **I.4. Hipotesis**

1. Nilai rerata glukosa darah lebih tinggi pada anak sakit kritis.
2. Jumlah penderita hiperglikemia lebih banyak dibandingkan dengan euglikemia dan hipoglikemia pada anak sakit kritis
3. Nilai rerata kadar kortisol serum lebih tinggi pada anak sakit kritis.
4. Jumlah penderita dengan kadar kortisol tinggi pada anak sakit kritis lebih banyak dibandingkan dengan yang normal.
5. Nilai rerata glukosa darah anak yang sakit kritis dengan kadar kortisol tinggi lebih banyak dibandingkan dengan kadar kortisol normal.
6. Jumlah penderita hiperglikemia dengan kadar kortisol tinggi lebih banyak dibandingkan dengan euglikemia dan hipoglikemia pada anak sakit kritis.

#### **I.5. Manfaat Penelitian**

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

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai gambaran kadar glukosa darah, kadar kortisol serum dan skor PEWS pada anak sakit kritis.

2. Memberikan informasi sejauh mana kadar glukosa darah, kadar kortisol serum dan skor PEWS sebagai faktor prognostik pada anak sakit kritis.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam bidang patomekanisme kadar gula darah dan kortisol serum pada anak sakit kritis.

#### 1.5.2. Manfaat untuk aplikasi

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk mengidentifikasi kelompok anak dengan risiko luaran yang buruk
2. Memberikan informasi dasar tentang keadaan kadar glukosa dan kortiso serum pada anak sakit kritis yang dapat digunakan sebagai sasaran pengobatan.

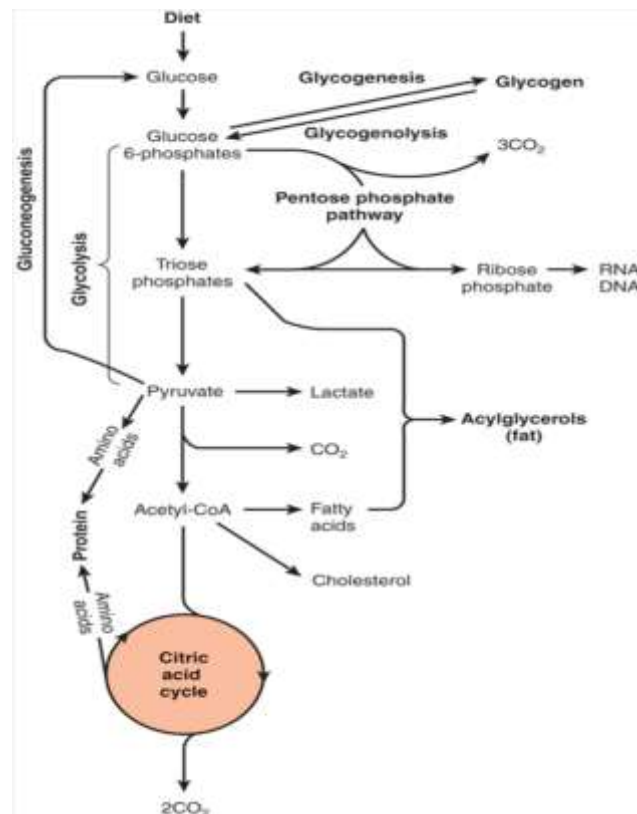
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Glukosa darah

##### II.1.1. Metabolisme Glukosa

Glukosa ( $C_6H_{12}O_6$ ) merupakan karbohidrat yang penting, karena berperan dalam metabolisme energi sel. Glukosa adalah prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain di tubuh, termasuk glikogen untuk penyimpanan; ribosa dan deoksiribosa dalam asam nukleat; galaktosa dalam laktosa susu, dalam glikolipid, dan sebagai kombinasi dengan protein dalam glikoprotein dan proteoglikan (Kennelly, 2022).



Gambar 1. Metabolisme karbohidrat; jalur-jalur utama dan produk akhir (Janson,2013).

Glukosa dimetabolisme menjadi piruvat melalui jalur glikolisis, yang dapat terjadi secara anaerob, dengan produk akhir yaitu laktat. Jaringan aerobik memetabolisme piruvat menjadi asetil-KoA, yang dapat memasuki siklus asam sitrat dan teroksidasi sempurna menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O, terkait dengan pembentukan ATP dalam proses fosforilasi oksidatif (Kennelly, 2022).

Glukosa dan metabolitnya juga berperan dalam beberapa proses lain, seperti: konversi menjadi polimer glikogen di otot rangka dan hepar ; jalur pentosa fosfat yang merupakan jalur alternatif dalam glikolisis untuk biosintesis molekul pereduksi (NADPH) dan sumber ribosa bagi sintesis asam nukleat ; triosa fosfat membentuk gugus gliserol dari triasilgliserol ; serta piruvat dan zat-zat antara dalam siklus asam sitrat yang menyediakan kerangka karbon untuk sintesis asam amino, dan asetil-KoA sebagai prekursor asam lemak dan kolesterol (Kennelly, 2022).

### **II.1.2. Regulasi Kadar Glukosa Darah**

Glukosa digunakan oleh otak, retina, dan epitel germinal dari gonad. Kadar glukosa darah harus dijaga dalam konsentrasi yang cukup untuk menyediakan nutrisi dan energi bagi organ – organ tubuh. Namun sebaliknya, konsentrasi glukosa darah yang terlalu tinggi juga dapat memberikan dampak negatif seperti diuresis osmotik dan dehidrasi pada sel. Oleh karena itu, glukosa darah perlu dijaga dalam konsentrasi yang konstan (Hall, 2020)

Pada orang normal, konsentrasi glukosa darah terkontrol dalam rentang yang cukup sempit, biasanya antara 80 dan 90 mg/ 100ml darah dalam keadaan puasa setiap pagi sebelum sarapan. Konsentrasi ini meningkat menjadi 120 sampai 140 mg/ 100 ml selama sekitar satu jam pertama setelah makan, namun sistem umpan balik untuk kontrol glukosa darah mengembalikan kadar glukosa ke rentang normal dengan cepat, biasanya dalam 2 jam setelah absorpsi karbohidrat terakhir. Sebaliknya, dalam keadaan starvasi, fungsi glukoneogenesis dari hepar menyediakan glukosa yang diperlukan untuk mempertahankan kadar glukosa darah puasa (Hall, 2020).

Baik insulin maupun glukagon berfungsi sebagai sistem kontrol umpan balik yang penting dalam mempertahankan kadar glukosa darah. Ketika terjadi peningkatan kadar glukosa darah, terjadi sekresi insulin. Sebaliknya, ketika terjadi penurunan kadar glukosa darah, glukagon yang memiliki fungsi berlawanan dari insulin akan disekresikan (Hall, 2020).

Tabel 1. Faktor- faktor yang meregulasi sekresi insulin dari pankreas (Rhoades dan Bell, 2009)

Agen atau kondisi stimulatorik	<p>Hiperglikemia</p> <p>Asam-asam amino</p> <p>Asam lemak, terutama rantai panjang</p> <p>Hormon-hormon gastrointestinal, terutama <i>gastric inhibitory peptide (GIP)</i>, gastrin, dan sekretin</p> <p>Asetilkolin</p> <p>Sulfonilurea</p>
Agen atau kondisi inhibitorik	<p>Somatostatin</p> <p>Norepinefrin</p> <p>Epinefrin</p>

Hepar berfungsi sebagai sistem buffer yang penting untuk glukosa darah. Ketika kadar glukosa darah meningkat setelah makan dan laju sekresi insulin juga meningkat, dua pertiga dari glukosa yang diabsorpsi usus langsung disimpan di dalam hepar dalam bentuk glikogen. Kemudian, ketika konsentrasi glukosa darah dan laju sekresi insulin mulai menurun, hepar akan melepaskan kembali glukosa ke aliran darah (Hall, 2020).

### **II.1.3. Hiperglikemia**

Hiperglikemia adalah manifestasi umum dalam perjalanan penyakit yang parah dan merupakan akibat dari perubahan metabolik dan hormonal akut yang berhubungan dengan berbagai faktor seperti trauma, stres, pembedahan, atau infeksi (Argyropoulos, 2021).

Berdasarkan kriteria diabetes melitus yang dikeluarkan oleh *International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes* (ISPAD) hiperglikemia adalah kadar gula darah (KGD) sewaktu  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) ditambah dengan gejala diabetes atau KGD puasa (tidak mendapatkan masukan kalori setidaknya dalam 8 jam sebelumnya)  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL). Definisi lain hiperglikemia menurut *World Health Organization* (WHO) adalah KGD  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L), di mana KGD antara 100 dan 126 mg/dL (6,1 sampai 7.0 mmol/L) dikatakan suatu keadaan toleransi abnormal glukosa (Srinivasan, 2012; Mayer-Davis, 2018). Sedangkan *American Diabetes Association* (ADA) mendefinisikan hiperglikemia sebagai kadar glukosa darah  $> 140$  mg/dL, dan pengobatan

terhadap kondisi hiperglikemia dianjurkan bila kadar glukosa terus-menerus berada pada kadar 140–180 mg/dL.

Keadaan kritis didefinisikan sebagai kondisi dimana terjadi disfungsi organ vital dan memiliki risiko kematian apabila tidak ditangani (Kayambankadzanja, 2022). Stres hiperglikemia mengacu pada peningkatan transien dari kadar glukosa plasma pada keadaan penyakit akut atau stres fisik maupun psikologis, yang dapat menurun ketika kondisi stress tersebut menghilang. (Argyropoulos, 2021)

Istilah hiperglikemia stres (SH) mengacu pada peningkatan sementara kadar glukosa plasma (biasanya di atas 150 mg/dl) selama penyakit akut atau stres fisik atau psikologis, yang mereda ketika kondisi stres teratasi. Hiperglikemia stres dianggap sebagai respons metabolik normal terhadap stres akut. Penyakit ini berkembang melalui jalur patofisiologi yang kompleks, dimana hormon kontra-regulasi seperti kortisol, katekolamin, glukagon, dan sitokin proinflamasi menstimulasi glikogenolisis dan glukoneogenesis, yang menyebabkan peningkatan keluaran glukosa hati dan resistensi insulin perifer. Meskipun kondisi ini awalnya dianggap sebagai respons homeostatis protektif, penelitian pada anak-anak dan orang dewasa telah mengaitkan hiperglikemia stres dengan hasil klinis dan komplikasi yang merugikan (Argyropoulos, 2021)

Selama kondisi stres, homeostasis glukosa terganggu baik dalam hal metabolisme glukosa serta sensitivitas dan sekresi insulin. Respons stres dimediasi oleh sistem simpatoadrenal dan sumbu hipotalamus-hipofisis-



adrenal (HHA). Peningkatan besar hormon kontra-regulasi seperti katekolamin, *growth* hormon, kortisol, epinefrin, norepinefrin, dan glukagon menyebabkan peningkatan glikogenolisis dan glukoneogenesis dengan cara yang tidak bergantung pada insulin. Peningkatan degradasi otot karena peningkatan produksi *growth* hormon dan penurunan produksi faktor pertumbuhan seperti insulin-1 (IGF-1) memberi liver untuk mempertahankan glukoneogenesis lanjutan, yang juga didukung oleh ginjal di bawah efek katekolamin yang sama bahkan mencapai 40% dari total produksi glukosa. Glukagon, kortisol, dan epinefrin terutama bertanggung jawab atas resistensi insulin hepatic, sedangkan resistensi insulin perifer disebabkan oleh gangguan jalur sinyal insulin pada otot dan jaringan adiposa. Selain itu, berkurangnya sintesis glikogen otot rangka menyebabkan gangguan pembuangan glukosa non-oksidatif. Hormon stres menurunkan translokasi protein transporter glukosa 4 (GLUT-4) ke membran sel, sehingga mengurangi penyerapan glukosa oleh sel, dan hasil serupa juga dihasilkan oleh sitokin proinflamasi, terutama interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), dan faktor nekrosis tumor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (10, 11). Namun, berkurangnya pengambilan glukosa yang diperantarai insulin ini disertai dengan peningkatan pengambilan glukosa seluruh tubuh karena peningkatan regulasi GLUT-1 yang dimediasi sitokin. Terakhir, *growth* hormon dan katekolamin menginduksi lipolisis, dengan tingginya jumlah asam lemak bebas yang bersirkulasi berkontribusi terhadap resistensi

insulin dengan mengganggu sinyal insulin dan glikogen sintase (Argyropoulos, 2021).

#### **II.1.4. Hiperglikemia pada keadaan kritis**

Hiperglikemia yang terjadi pada keadaan kritis adalah suatu stres hiperglikemia. Stres hiperglikemia didefinisikan sebagai kadar glukosa plasma rawat inap transien  $> 140$  mg/dl (glukosa plasma puasa  $>126$  mg/dl atau glukosa plasma sewaktu  $> 200$  mg/dl) tanpa adanya riwayat diabetes sebelumnya (Argyropoulos, 2021)

Studi potong lintang yang dilakukan oleh Rosary, dkk di PICU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) mendefinisikan hiperglikemia sebagai kadar glukosa darah sewaktu  $> 140$  mg/dL. Preissig dkk melakukan survey di 30 PICU, menunjukkan bahwa sebagian besar dokter anak ( $> 50\%$ ) menentukan nilai *cut-off* glukosa darah antara 140 sampai 160 mg/dL. Beberapa penelitian menyatakan hiperglikemia ringan hingga sedang memiliki efek protektif. Pada kondisi syok hemoragik, pemberian larutan glukosa hipertonik meningkatkan curvah jantung, tekanan darah dan meningkatkan tingkat harapan hidup. Glukosa juga digunakan secara luas oleh jaringan seperti sistem saraf pusat dan perifer, sumsum tulang, sel darah merah dan putih, sistem retikuloendotelial. Glukosa merupakan sumber primer energi untuk otak. Agar glukosa dapat mencapai sel pada kondisi penurunan aliran darah (iskemia, sepsis), terjadi proses difusi yang bergantung pada gradien konsentrasi dari pembuluh darah, melalui organ interstisial dan ke sel. Pergerakan glukosa ini sangat bergantung pada

gradien konsentrasi sehingga agar terjadi penghantaran glukosa yang adekuat, konsentrasi glukosa di darah harus lebih tinggi. Hiperglikemia stress menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa sehingga memfasilitasi difusi ke sel. (Marik, 2013) Namun, selain efek positifnya, hiperglikemia yang menetap atau berkepanjangan pada masa kritis dapat meningkatkan risiko kematian akibat gagal jantung, infark miokard, stroke iskemik, hemoragik dan lainnya yang berakhir dengan gagal fungsi organ multipel (Ranjit, 2014).

#### **II.1.5. Patofisiologi hiperglikemia pada keadaan kritis**

Hormon kontra-regulasi dan sitokin pro-inflamasi berperan atas perubahan metabolisme glukosa. Peningkatan glukoneogenesis dan resistensi insulin merupakan faktor penting. Interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dan juga menekan pelepasan insulin. Peningkatan kadar IL-6 dalam serum berhubungan dengan resistensi insulin yang mendorong hiperglikemia dengan melepaskan glukosa dari cadangan glikogen hati. Selain itu, hiperglikemia meningkatkan kadar IL-6 dalam darah, mungkin karena peningkatan produksi monosit. (Plummer, 2014; Vendatam 2022)

TNF- $\alpha$  dikaitkan dengan tingkat keparahan sepsis dan merupakan mediator utama dalam perkembangan sepsis. TNF- $\alpha$  menyebabkan resistensi insulin. Terjadi aktivasi hipotalamus-hipofisis-adrenal aksis (HPA) pada hiperglikemia yang diinduksi oleh stres, menyebabkan peningkatan

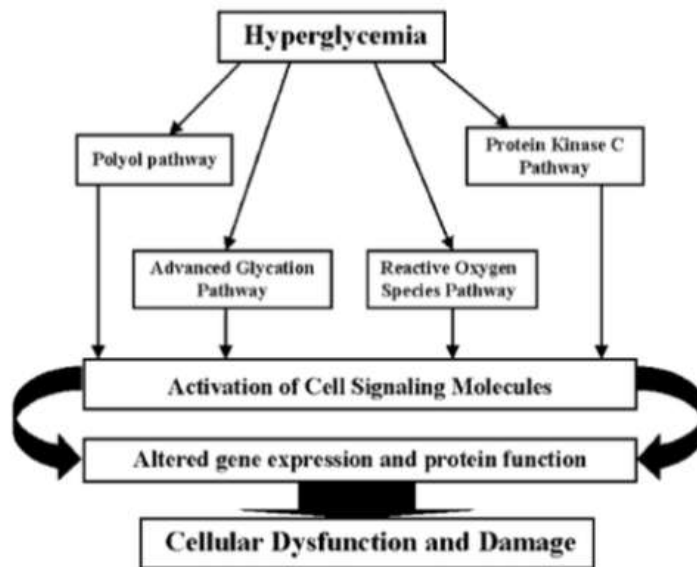
sekresi kortisol dari kelenjar adrenal. Sintesis kortisol diperlukan untuk mempertahankan hemostasis seluler dan sistem organ. Kortisol, katekolamin, glukagon, dan hormon pertumbuhan adalah hormon kontra-regulasi yang menurunkan pelepasan insulin dengan meningkatkan aktivitas sel alfa pankreas. Peningkatan glukoneogenesis hati diatur oleh katekolamin dan sitokin, sedangkan glukagon merupakan mediator utama. Katekolamin juga membatasi pengikatan insulin, aktivasi insulin dengan menekan aktivitas tirosin kinase, dan pengambilan glukosa di perifer oleh GLUT-4. Demikian pula, Glukokortikoid juga membatasi pengambilan glukosa di jaringan perifer, sedangkan hormon pertumbuhan mencegah aktivasi insulin pada residu tirosin. Intervensi terapeutik seperti nutrisi juga memainkan peran penting dalam mengembangkan hiperglikemia.

Mekanisme yang menyebabkan kerusakan sel akibat hiperglikemia adalah akibat penumpukan intraseluler dari spesimen oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Specimen=ROS*). KGD yang tinggi meningkatkan perbedaan potensial akibat tingginya proton pada rantai respiratori mitokondria, yang mengakibatkan perpanjangan hidup dari *superoxide-generating electron transport intermediates*, sehingga terjadilah penumpukan ROS. Saat terjadi penumpukan ini, terjadi 4 mekanisme yang menyebabkan kerusakan sel, yaitu (Banna, 2017):

1. Peningkatan aliran jalur polyol: hiperglikemia menyebabkan peningkatan konversi glukosa menjadi sorbitol polialkohol, bersamaan dengan penurunan nicotineamid adenosine

dinucleotide phosphate (NADPH) dan glutation, meningkatkan sensitivitas sel terhadap stres oksidatif.

2. Peningkatan pembentukan advance glycation end product (AGE): pembentukan dari AGE bertentangan dengan integritas target sel dalam modifikasi fungsi protein atau dengan menginduksi produksi receptor- mediated dari reactive oxygen species, yang dapat menyebabkan perubahan pada ekspresi gen.
3. Aktivasi dari isoform protein kinase C (PKC): hiperglikemia menyebabkan peningkatan konversi glukosa menjadi sorbitol, yang dimetabolisir menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase, meningkatkan rasio NADH/NAD<sup>+</sup>. Hal ini menyebabkan triose fosfat yang teroksidasi dan sintesis de novo dari diacylglycerol (DAG). Peningkatan DAG mengaktifkan PKC.
4. Peningkatan aliran jalur hexosamine :pada hiperglikemia, glukosa semakin banyak memasuki hexosamine-pathway. Produk akhir dari jalur ini, UDP-N-acetylglucosamine, adalah substansi yang diperlukan untuk faktor transkripsi intraseluler, yang mempengaruhi ekspresi dari banyak gen. Jalur ini berhubungan dengan disfungsi endotelial dan mikrovaskular.



Gambar 2. Mekanisme hiperglikemia menyebabkan kerusakan sel (Klein 2007)

## II.2. Kortisol

### II.2.1. Metabolisme Hormon Glukokortikoid

Metabolisme kortisol terjadi di hati, yang merupakan tempat katabolisme glukokortikoid, hormon kortisol direduksi menjadi dihidrokortisol kemudian menjadi tetrahidrokortisol, yang dikonjugasikan dengan asam glukoronat. Glukoronil transferase merupakan enzim yang bertanggung jawab pada konversi ini, juga mengkatalisis pembentukan glukoronida dari bilirubin. Hati dan jaringan lain mengandung enzim  $11\beta$ -hidroksikortikosteroid dehidrogenase. Terdapat paling sedikit dua bentuk dari enzim ini. Jenis pertama mengkatalisis perubahan kortisol menjadi kortison dan reaksi sebaliknya, fungsi primer tersebut sebagai enzim reduktase. Tipe kedua mengkatalisis hampir secara eksklusif konversi satu arah kortisol menjadi kortison (Barret, Barman, Boitano, dan Brooks, 2019).

Kortison adalah glukokortikoid aktif karena kortison mengkonversikannya menjadi kortisol, dan telah populer karena penggunaannya telah banyak digunakan pada praktik dokter sehari-hari. Kortison tidak disekresikan dalam jumlah banyak pada kelenjar adrenal. Kortison disintesis di hati dan memasuki sirkulasi, kemudian kortison dengan cepat di reduksi dan dikonjugasikan untuk membentuk tetrahidrokortison glukoronida yang tidak berikatan dengan protein, sehingga cepat di ekskresikan melalui urin (Barret, Barman, Boitano, dan Brooks, 2019)

*Corticotropin Releasing Hormon* (CRH) merupakan regulator hipotalamus utama dalam pelepasan ACTH (Adrenocorticotropic releasing hormone). CRH terutama disintesis di parvoselular hipotalamus tetapi juga disintesis di dalam neuron magnoseluler dari nukleus paraventrikuler (NPV). Neuron CRH dari NPV menerima jaras aferen adrenergik dari nukleus traktus solitarius, locus coeruleus, dan medula ventrolateral. CRH disekresikan kedalam sirkulasi portal hipofisis dan mengikat diri pada ikatan reseptor CRH tipe 1 (CRH-R1) di hipofisis anterior untuk menstimulasi transkripsi pro-opiomelanocortin (POMC) melalui proses yang melibatkan aktivasi adenilatsiklase (Raff, 2014).

Adapun fungsi CRH adalah menstimulasi transkripsi gen POMC secara *invivo* dan *invitro* sebagai respon dari stres dan adrenaektomi. ACTH yang disintesis didalam hipofisis anterior sebagai bagian besar dari prekursor POMC<sub>241</sub>-aminoacid adalah hormon utama dalam memproses

biosintesis dan sekresi glukokortikoid adrenal. Angiotensin-II, aktivin, inhibin, dan sitokin (TNF- $\beta$  dan leptin) bersinergi dengan menghambat ACTH dari korteks adrenal (Raff, 2014).

Aksis hipotalamus-hipofisis adrenal juga diatur oleh irama biologis yang dihasilkan oleh interaksi kompleks genetik dari pemicu sirkadian endogen dan lingkungan. ACTH disekresi secara pulsatil dengan irama sirkadian yang menyebabkan kadar tertinggi saat bangun pagi dan menurun sepanjang hari, sehingga mencapai titik terendah pada saat malam hari. Pengatur Aksis HPA lainnya adalah stres, merupakan komponen utama dari CRH dan sistem autonom locus coeruleus-norepinephrine yang merupakan pemicu bagi aksis tersebut (Raff, 2014).

Stres yang menginduksi aktivitas aksis HPA dihambat oleh umpan balik negatif dari glukokortikoid. Glukokortikoid dan katekolamin mempengaruhi fungsi utama dari sel penyaji antigen, proliferasi dan migrasi leukosit, sekresi sitokin dan antibodi, dan melakukan seleksi dari T helper-1 terhadap T helper-2. Sitokin proinflamatori khususnya interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\beta$ , dan Leukemia inhibitory factor, juga meningkatkan sekresi ACTH secara langsung atau juga dengan menambah efek dari CRF (Raff, 2014).

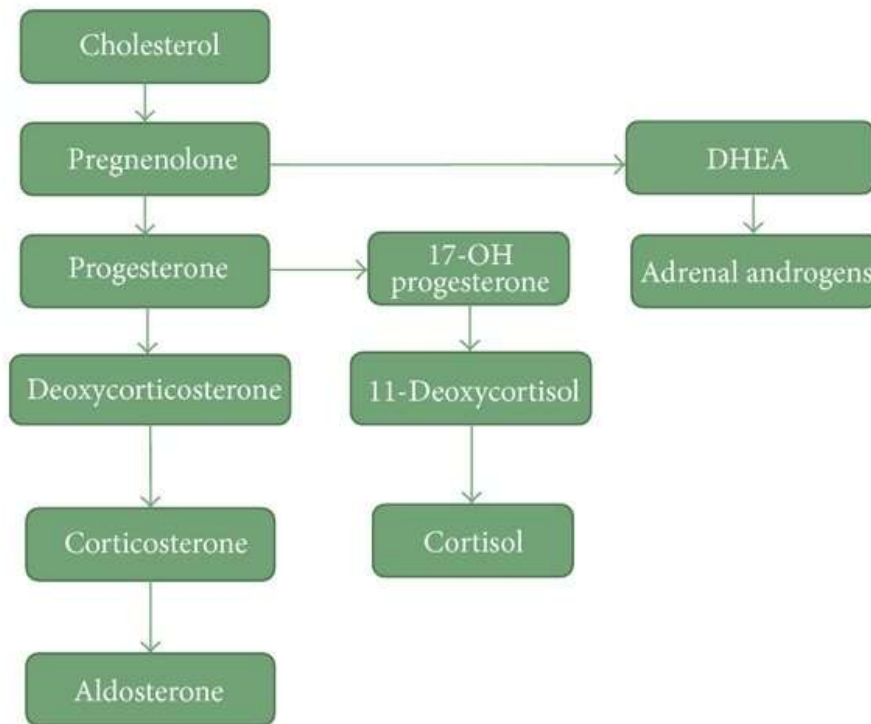
Glukokortikoid melakukan umpan balik regulasi imunitas oleh beberapa mekanisme, seperti hambatan aktivasi leukosit, IL-1, IL-2, interferon, TNF, dan prostaglandin. Aspek penting lainnya dari regulasi aksis HPA adalah kontrol umpan balik negatif yang dilakukan oleh



glukokortikoid yang menghambat ekspresi basal dari CRH dan sintesis dan sekresi AVP mRNA di hipotalamus dan juga menghambat transkripsi gen POMC di hipofisis anterior. Efek glukokortikoid diperoleh dengan mengaktivasi reseptor sitosol yang termasuk kelompok reseptor nuklear kortikosteroid tipe 1 atau mineralokortikoid dan glukokortikoid tipe 2. Beberapa mekanisme lainnya paling banyak melibatkan regulasi secara transkripsi ekspresi gen (Raff, 2014).

Salah satu faktor terpenting pengaturan akses dari glukokortikoid endogen ke reseptornya adalah melalui metabolisme lokal dari steroid didalam sel target oleh enzim  $11\beta$ -hidroksikortikosteroid dehidrogenase ( $11\beta$ -HSD), sebuah fenomena yang kadang-kadang ditentukan oleh metabolisme prereseptor. Kortisol/kortikosteron bertanggung jawab untuk memelihara homeostasis garam dan air, kontrol tekanan darah, dan mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein, lemak, dan tulang. Kortisol juga pengatur utama dari sistem pertahanan tubuh dan proses inflamasi yang memerlukan banyak proses yang berkaitan dengan pertahanan host. Disisi lain terapi glukokortikoid jangka panjang dan lama menimbulkan kerusakan besar bagi tubuh (Raff, 2014). Aktivasi aksis HPA oleh stres merupakan regulasi penting pada kebanyakan mamalia untuk mempertahankan homeostasis dari beberapa jenis ancaman terhadap dirinya. Pada keadaan stres, aksis HPA dikendalikan oleh CRH, pensekresi utama ACTH, juga AVP dan oksitosin tetapi merupakan pensekresi lemah ACTH. Neuropeptida tersebut menginduksi pelepasan ACTH dari hipofisis

anterior, sehingga memicu pelepasan glukokortikoid dari kelenjar adrenal (Raff, 2014).



Gambar 3. Biosintesis hormon kortisol (Tomas, 2013)

## II.2.2. Fisiologi Hormon Glukokortikoid

### II.2.2.1. Perangsangan Glukoneogenesis

Sejauh ini metabolisme yang paling terkenal dari kortisol dan glukokortikoid lainnya terhadap metabolisme adalah kemampuan kedua hormon ini untuk merangsang proses glukoneogenesis (pembentukan karbohidrat oleh protein dan beberapa zat lain) oleh hati, meningkatkan kecepatan glukoneogenesis sebesar 6 sampai 10 kali lipat. Keadaan ini terutama disebabkan oleh dua efek kortisol (Hall, 2020).

Pertama kortisol meningkatkan semua enzim yang dibutuhkan untuk mengubah asam-asam amino menjadi glukosa dalam sel-sel hati. Hal ini dihasilkan dari efek glukokortikoid untuk mengaktifkan transkripsi DNA didalam inti sel hati dalam cara yang sama dengan fungsi aldosteron didalam sel-sel tubulus ginjal, disertai dengan pembentukan RNA messenger yang selanjutnya dapat dipakai untuk menyusun enzim-enzim yang dibutuhkan dalam proses glukoneogenesis (Guyton dan Hall, 2006). Kedua kortisol menyebabkan pengangkutan asam-asam amino dari jaringan ekstrahepatik, terutama dari otot akibatnya, semakin banyak asam amino tersedia dalam plasma untuk masuk proses glukoneogenesis dalam hati dan oleh karena itu akan meningkatkan pembentukan glukosa. Salah satu efek peningkatan glukoneogenesis adalah peningkatan jumlah penyimpanan glikogen dalam sel-sel hati (Hall, 2020).

#### **II. 2.2.2. Penurunan pemakaian glukosa oleh sel**

Kortisol juga menyebabkan penurunan kecepatan pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh. Walaupun penyebab penurunan ini tidak diketahui, sebagian ahli fisiologi percaya bahwa pada suatu tempat yang terletak diantara tempat masuknya glukosa kedalam sel dan tempat pecahnya kortisol yang terakhir, secara langsung memperlambat kecepatan pemakaian glukosa. Dugaan mekanisme ini didasari pada pengamatan yang menunjukkan bahwa glukokortikoid menekan proses oksidasi nikotinamid-adenin dinukleotida (NADH) untuk membentuk  $\text{NAD}^+$

Oleh karena NADH harus dioksidasi agar menimbulkan glikolisis, efek ini dapat berperan dalam mengurangi pemakaian glukosa oleh sel (Hall, 2020).

### **II.2.2.3. Efek kortisol terhadap metabolisme protein**

Salah satu efek utama dari kortisol terhadap sistem metabolisme tubuh adalah kemampuannya untuk mengurangi penyimpanan protein diseluruh tubuh kecuali protein dalam hati. Keadaan ini disebabkan oleh berkurangnya sintesis protein dan meningkatnya katabolisme protein yang sudah ada didalam sel. Penelitian terakhir yang diisolasi bahwa kortisol menekan efek pengangkutan asam-asam amino ke sel-sel otot dan mungkin juga ke sel-sel ekstrahepatik lainnya (Guyton dan Hall, 2006). Berkurangnya asam amino yang diangkut ke sel-sel ekstrahepatik akan mengurangi konsentrasi asam amino intraseluler dan akibatnya akan mengurangi sintesis protein. Namun proses katabolisme protein yang terjadi didalam sel terus melepaskan asam amino dari protein yang sudah ada, dan asam amino ini akan berdifusi keluar dari sel-sel tubuh untuk meningkatkan konsentrasi asam amino dalam plasma (Hall, 2020).

Konsentrasi asam amino yang meningkat dalam plasma, ditambah juga efek kortisol yang meningkatkan pengangkutan asam amino ke dalam sel-sel hati, dapat juga berperan dalam meningkatkan pemakaian asam amino oleh hati yang menyebabkan timbulnya pengaruh seperti (1) peningkatan kecepatan deaminasi asam amino oleh hati, (2) peningkatan sintesis asam amino oleh hati, (3) peningkatan pembentukan protein

plasma oleh hati, dan (4) peningkatan perubahan asam amino menjadi glukosa-yaitu meningkatkan glukoneogenesis (Hall, 2020).

#### **II.2.2.4. Efek pada metabolisme lemak**

Pada kelenjar adiposa terlihat efek yang dominan berupa peningkatan lipolisis dengan melepaskan gliserol dan asam lemak bebas. Efek tersebut merupakan stimulasi lipolisis secara langsung oleh glukokortikoid, tetapi hal ini juga diakibatkan oleh penurunan ambilan glukosa oleh efek glukokortikoid yang bertindak sebagai hormon lipolisis (Masharani & German, 2017).

Walaupun hormon glukokortikoid bertindak sebagai hormon lipolisis, tetapi dapat bertindak juga sebagai deposisi lemak yang merupakan manifestasi klasik sebagai kelebihan hormon glukokortikoid. Kejadian yang berlawanan ini mungkin disebabkan oleh peningkatan nafsu makan yang disebabkan oleh kelebihan kadar steroid dan juga oleh efek lipogenik akibat hiperinsulinemia yang terjadi pada keadaan tersebut (Hall, 2020).

#### **II.2.2.5. Peran adaptasi terhadap stres**

Kortisol berperan kunci dalam adaptasi terhadap stres. Segala jenis stres merupakan rangsangan utama bagi peningkatan sekresi kortisol. Meskipun peran persis kortisol dalam adaptasi stres belum diketahui namun penjelasan spekulatif dan masuk akal adalah sebagai berikut. Manusia primitif atau hewan yang terluka atau menghadapi situasi yang mengancam nyawa harus bertahan tanpa makan. Pergeseran dari penyimpanan protein

dan lemak ke peningkatan simpanan karbohidrat dan ketersediaan glukosa darah yang ditimbulkan oleh kortisol akan membantu melindungi otak dari malnutrisi selama periode puasa terpaksa tersebut. Juga asam- asam amino yang dibebaskan oleh peguraian protein akan menjadi pasokan yang siap digunakan untuk memperbaiki jaringan jika terjadi cedera fisik. Karena itu terjadi peningkatan cadangan glukosa, asam amino, dan asam lemak yang dapat digunakan sesuai kebutuhan (Sherwood, 2015)

#### **II.2.2.6. Pengaturan sekresi glukokortikoid**

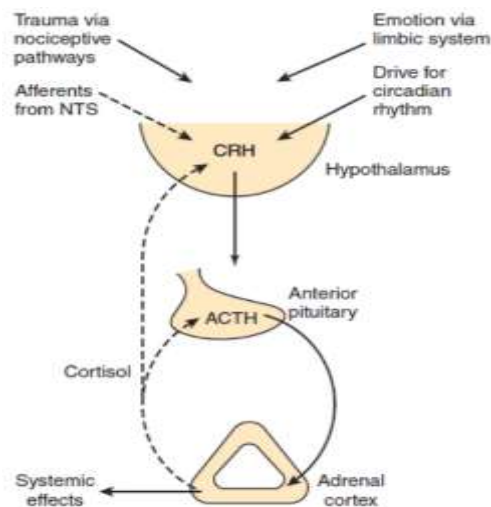
Sekresi kortisol oleh korteks adrenal diatur oleh sistem umpan balik negatif yang melibatkan hipotalamus dan hipofisis anterior. ACTH dari hipofisis anterior merangsang korteks adrenal untuk mengeluarkan kortisol. ACTH berasal dari sebuah molekul prekursor besar, propriomelanokortin, yang diproduksi oleh retikulum endoplasma sel-sel penghasil ACTH hipofisis anterior. Sebelum sekresi, prekursor besar ini dipotong menjadi ACTH dan beberapa peptida lain yang aktif secara biologis, yaitu, melanocyte-stimulating hormone (MSH) dan suatu bahan mirip-morfin,  $\beta$ -endorfin. Karena bersifat tropik bagi zona fasikulata dan zona retikularis, maka ACTH merangsang pertumbuhan dan sekresi kedua lapisan dalam korteks ini. Jika ACTH tidak terdapat dalam jumlah memadai maka lapisan-lapisan ini akan menciut dan sekresi kortisol merosot drastis. Sel penghasil ACTH selanjutnya, hanya mengeluarkan produknya atas perintah corticotropin-releasing hormone (CRH) dari hipotalamus. Lengkung kontrol umpan balik menjadi lengkap oleh efek inhibisi kortisol

pada sekresi CRH dan ACTH masing-masing oleh hipotalamus dan hipofisis anterior (Sherwood, 2015).

Sistem umpan balik negatif untuk kortisol mempertahankan kadar sekresi hormon ini relatif konstan disekitar titik patokan. Pada kontrol umpan balik dasar ini terdapat dua faktor tambahan yang mempengaruhi konsentrasi plasma dengan mengubah titik patokan: irama diurnal dan stres, dimana keduanya bekerja pada hipotalamus untuk mengubah tingkat sekresi CRH (Sherwood, 2015).

#### **II.2.2.7. Ritme sirkadian dari sekresi glukokortikoid**

Kecepatan sekresi CRH, ACTH, kortisol semuanya tinggi pada awal pagi hari, tetapi rendah pada akhir sore hari, kadar kortisol plasma berkisar antara kadar paling tinggi kira-kira 20  $\mu\text{g/dL}$ , satu jam sebelum matahari terbit di pagi hari dan paling rendah kira-kira 5  $\mu\text{g/dL}$ , sekitar tengah malam. Efek ini dihasilkan dari perubahan siklus sinyal dari hipotalamus selama 24 jam yang menimbulkan sekresi kortisol. Bila seseorang mengubah kebiasaan tidur sehari-harinya, maka akan timbul perubahan siklus ini juga (Hall, 2020).



Gambar 4. Mekanisme kontrol umpan balik negatif kortisol (Barret, 2019)

#### II.2.2.8. Pemakaian glukokortikoid terhadap kadar kortisol dan kadar glukosa

Penggunaan terapeutik glukokortikoid sintetis telah diperluas untuk mencakup sejumlah besar penyakit non-endokrin dan endokrin. Glukokortikoid telah diperkenalkan dalam pengobatan rheumatoid arthritis sejak tahun 1949, mekanisme kerja molekulernya tetap pada bidang endokrinologi molekuler dan seluler yang terus berkembang. Efek anti-inflamasi dan immunosupresifnya sebagian besar dimediasi oleh reseptor serumpunnya, yaitu reseptor glukokortikoid, sebuah faktor transkripsi yang termasuk dalam subfamili reseptor steroid dari superfamili reseptor nukleus (Nicolaidis et al., 2018).

Efikasi klinis glukokortikoid sintetis bergantung pada farmakokinetik dan farmakodinamiknya. Parameter farmakokinetik seperti waktu paruh eliminasi dan parameter farmakodinamik seperti konsentrasi yang menghasilkan efek setengah maksimal menentukan durasi dan intensitas



efek glukokortikoid. Diketahui bahwa keberadaan gugus  $11\beta$ -hidroksil sangat penting untuk efek antiinflamasi dan immunosupresif glukokortikoid dan untuk efek penahan natrium dari mineralokortikoid. Sistem farmakokinetik yang paling penting untuk glukokortikoid dan mineralokortikoid adalah  $11\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase ( $11\beta$ -HSDs) karena mereka mengatur penyesuaian sel target antara bentuk hidroksi-aktif dan okso- tidak aktif dari suatu steroid.  $11\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2 ( $11\beta$ -HSD2, enzim pengoksidasi) mengkatalisis konversi kortisol menjadi kortison, metabolit tidak aktif, sedangkan  $11\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase tipe 1 ( $11\beta$ -HSD1, reduktase) mengubah kortison menjadi kortisol. Dengan demikian,  $11\beta$ -HSD1, yang diekspresikan dalam berbagai jaringan, terutama di hati, memfasilitasi kerja hormon glukokortikoid sedangkan peran utama  $11\beta$ -HSD2 adalah mencegah kortisol mendapatkan akses ke reseptor mineralokortikoid berafinitas tinggi dan, oleh karena itu, enzim ini sebagian besar diekspresikan dalam sel responsif mineralokortikoid pada ginjal dan jaringan target mineralokortikoid lainnya (kolon, kelenjar saliva) dan plasenta (Nicolaidis et al., 2018).

Hubungan antara insufisiensi adrenal dan pengobatan dengan glukokortikoid oral telah diketahui selama beberapa dekade, meskipun besarnya risiko belum dapat ditentukan hingga saat ini. Juga telah dilaporkan bahwa penghambatan fungsi sumbu HPA yang disebabkan oleh glukokortikoid eksogen dapat bertahan selama 6 hingga 12 bulan setelah pengobatan dihentikan. Berdasarkan literatur, risiko absolut krisis adrenal

setelah penghentian glukokortikoid oral dan inhalasi mungkin dianggap jarang terjadi, namun kemungkinan besar tidak dilaporkan dalam praktik klinis (Nicolaidis et al., 2018).

Studi pertama yang mengukur peningkatan risiko insufisiensi adrenal pada orang yang diberi resep glukokortikoid oral dan inhalasi pada populasi umum diterbitkan pada tahun 2006. Studi kasus-kontrol ini, yang menggunakan data dari kohort 2,4 juta orang, menemukan hubungan dosis-respons yang kuat antara paparan glukokortikoid oral dan risiko insufisiensi adrenal dengan OR 3,4 (95% CI, 1,6-2,5) per rangkaian pengobatan. pengobatan per tahun. Lebih lanjut, penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian glukokortikoid inhalasi dalam waktu 90 hari setelah diagnosis dikaitkan dengan peningkatan risiko insufisiensi adrenal (OR 3,4, 95% CI 1,9-5,9) dan efek ini terkait dengan dosis. Namun, setelah penyesuaian paparan glukokortikoid oral, hubungan ini berkurang (OR 1,6, 95% CI 0,8-3,2) meskipun hubungan dosisnya tetap. Peningkatan risiko terbesar terjadi sehubungan dengan resep fluticasone propionate baru-baru ini. Temuan ini dikonfirmasi oleh penelitian terbaru yang bertujuan untuk menyelidiki prevalensi insufisiensi adrenal pada pasien yang diobati dengan glukokortikoid inhalasi atau oral. Menariknya, dalam tinjauan sistematis yang diterbitkan baru-baru ini, menemukan bahwa persentase pasien dengan insufisiensi adrenal yang diinduksi glukokortikoid memiliki median (IQR) sebesar 37,4%, berkisar antara 13%-63%. Tiga tahun setelah penghentian glukokortikoid, insufisiensi adrenal bertahan pada 15% pasien

yang dites ulang. AI terjadi pada pasien yang menerima <5mg prednisolon dosis setara/hari, kurang dari 4 minggu, dan dengan dosis kumulatif <0,5g (Nicolaidis et al., 2018).

Perubahan homeostasis glukosa yang disebabkan oleh glukokortikoid bersifat multifaktorial dan dapat dijelaskan oleh beberapa mekanisme potensial termasuk induksi enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis hati, penurunan pengambilan glukosa di jaringan perifer, stimulasi lipolisis, pencegahan produksi insulin, dan induksi biosintesis ceramide yang menyebabkan resistensi insulin. Sebuah tinjauan menarik dari literatur yang diterbitkan antara tahun 1950-2009 menunjukkan bahwa hiperglikemia yang diinduksi glukokortikoid umum terjadi pada pasien dengan dan tanpa diabetes mellitus. OR untuk diabetes mellitus awitan baru berkisar antara 1,5 hingga 2,5 dan induksi penyakit ini sangat diprediksi oleh dosis akumulatif glukokortikoid dan durasi terapi (Nicolaidis et al., 2018). Pada pasien rawat inap, pemantauan harus dimulai dengan penentuan glukosa kapiler sejak awal pengobatan steroid. Karena hampir 94% kasus hiperglikemia berkembang dalam 1-2 hari setelah dimulainya terapi steroid di rumah sakit (Tamez-Pérez et al., 2015).

### **II.2.3. Penilaian pada Anak Keadaan Kritis**

Identifikasi yang tepat dan dapat dipercaya pada anak sakit kritis atau yang mengalami perburukan klinis, menjadi tantangan sekaligus titik kelemahan pada praktek pediatrik dalam beberapa kurun waktu. Pasien anak yang membutuhkan perawatan intensif atau akhirnya meninggal

sering menunjukkan tanda-tanda gangguan fisiologis dan perilaku sebelum akhirnya henti kardiopulmonal. (Bonafide, 2016). Dilaporkan antara 0,7% sampai 3% anak yang dirawat di rumah sakit mengalami ancaman henti kardiopulmonal dan memerlukan bantuan medis segera. Meskipun jarang terjadi pada anak, henti kardiopulmonal menghasilkan luaran yang buruk dan hanya 15%-36% yang berhasil hidup.(Duncan, 2006)

Skor *Pediatric Early Warning Score* (PEWS) digunakan dalam menilai kondisi pasien pediatri dengan penyakit kritis. Skor PEWS telah diaplikasikan secara luas oleh rumah sakit di Indonesia. Implementasi skor ini sudah menjadi salah satu tolak ukur akreditasi yang ditetapkan oleh Komisi Akreditasi Rumah sakit pada Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit (SNARS) edisi 1.1 pada tahun 2019 (Rusmawati et al., 2022). Studi oleh (Rusmawati et al., 2022) menunjukkan bahwa PEWS mampu meningkatkan keamanan pasien dan menurunkan waktu respons yang dibutuhkan.

Dasar pemikiran untuk menggunakan PEWS adalah adanya bukti perburukan klinis dapat dideteksi beberapa jam sebelum terjadinya kondisi serius yang mengancam jiwa. Selain itu, tanda-tanda klinis hampir sama pada setiap kondisi kritis, terlepas dari penyebab yang mendasarinya. Kombinasi dengan pendekatan airway, breathing, circulation, disability, exposure (ABCDE), biasa digunakan pada kondisi gawat-darurat, PEWS dapat membantu kita mendeteksi dan mencegah perburukan kondisi pasien lebih lanjut. (Slovelag, 2013)

Dalam penelitian yang melibatkan PEWS, kesimpulan menyeluruhnya adalah bahwa peningkatan skor dikaitkan dengan pasien yang lebih sakit dan berisiko lebih tinggi memerlukan perawatan ICU. Hal ini wajar saja terjadi, karena PEWS sebagian didasarkan pada data fisiologis dan diketahui bahwa kelainan pada tanda-tanda vital sering kali menyertai penyakit kritis.

Tabel 2. *Pediatric Early Warning Score (PEWS)* (Dewi, 2016)

Komponen	0	1	2	3	Skor
Perilaku	Bermain/ sesuai	Tidur	Iritabel	Letargi/bingung, atau berkurangnya respons terhadap nyeri	
Kardio vaskular	Merah jambu atau waktu pengisian kapiler 1-2 detik	Pucat atau waktu pengisian kapiler 3 detik	Abu-abu atau waktu pengisian kapiler 4 detik atau takikardia >20 laju normal	Abu-abu atau <i>mottled</i> atau waktu pengisian kapiler $\geq 5$ detik atau takikardia >30 laju normal atau bradikardi	
Respirasi	Normal, tidak ada retraksi	>10 di atas normal, penggunaan otot bantu napas atau $\text{fiO}_2$ 30% atau 3 L/menit	>20 di atas normal, retraksi atau $\text{fiO}_2$ 30% atau 6 L/menit	$\geq 5$ di bawah normal dengan retraksi, merintih atau $\text{fiO}_2$ 50% atau 8 L/menit	

Tabel 3. Skoring dan tatalaksana lanjutan berdasarkan penilaian PEWS

SKOR	TATALAKSANA
0 - 2	Evaluasi PEWS dan tanda vital setiap 4 jam, tata laksana sesuai penyakit
3 - 4	Ulang skor PEWS setiap 1 jam Cek tanda vital setiap 2 jam Rawat inap Konsultasikan pada dokter spesialis anak
5	Ulang skor PEWS setiap 30 menit Cek tanda vital setiap 2 jam Rawat inap, rujuk HCU Konsultasikan pada dokter spesialis anak
$\geq 6$	Ulang skor PEWS setiap 20 menit Cek tanda vital setiap 1 jam Rawat inap, rujuk PICU Konsultasikan pada dokter spesialis anak segera

Skor PEWS  $\geq 3$  memiliki spesifisitas yang baik tetapi sensitivitas yang kurang baik dalam memprediksi perburukan. Oleh karena itu, skor PEWS yang tinggi perlu ditangani dengan serius. Di sisi lain, skor PEWS yang rendah tidak menutup kemungkinan perburukan kondisi pada pasien

dan pengawasan tetap harus dilaksanakan dengan adekuat (Chapman & Maconochie, 2019).

#### **II.2.4. Kortisol pada Keadaan Kritis**

Penyakit kritis memberikan stress yang besar pada semua sistem tubuh, termasuk yang melayani fungsi regulasi yang penting. Kelainan endokrin dan metabolisme merupakan hal yang umum pada presentasinya dan selama rawat inap di unit perawatan intensif (ICU). Aktivasi hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dengan peningkatan konsentrasi kortisol mungkin adalah respon endokrin terbaik yang didokumentasikan dengan stress sistemik berat. Mortalitas pasien kritis di ICU tetap tinggi meskipun kemajuan dalam perawatan suportif selama beberapa dekade terakhir. Aktivasi sesuai sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal dan kortisol respon untuk penyakit kritis sangat penting untuk kelangsungan hidup karena baik tinggi dan rendah kadar kortisol telah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Studi sebelumnya telah menghasilkan hasil yang beragam mengenai korelasi tingkat kortisol dengan keparahan penyakit. Aydin dkk menemukan korelasi positif antara tingkat kortisol dan kematian. Sam et al. mencatat tingkat kortisol yang tinggi dikaitkan dengan kematian. Sebaliknya, Van Woensel dkk melaporkan tingkat kortisol lebih rendah di antara kelompok yang tidak selamat (Ni Luh, 2017).

Pada anak-anak yang sakit parah tingkat kortisol lebih rendah paradoks telah dilaporkan. Aktivasi sesuai sumbu hipotalamik-hipofisis-adrenal selama penyakit kritis sangat penting untuk kelangsungan hidup.

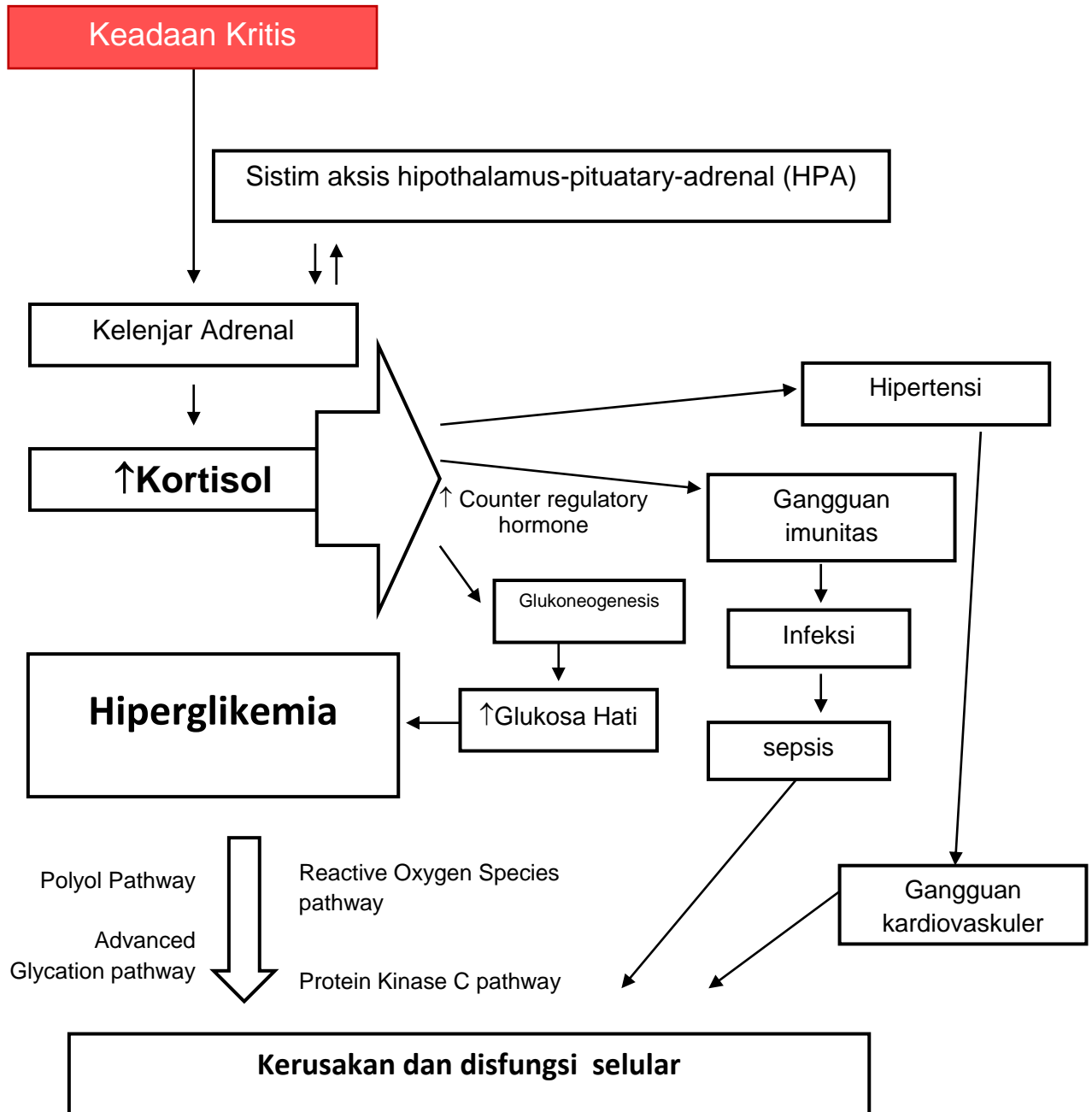
Ini bisa menjelaskan hasil yang beragam mengenai asosiasi tingkat kortisol dengan keparahan penyakit. Kortisol mencegah imunotoxicity, menyediakan substrat metabolik, mempromosikan tindakan kardiovaskular katekolaminergik, mengoptimalkan tonus dan integritas pembuluh darah. Peredaran konsentrasi kortisol yang meningkat selama periode akut stres atau penyakit serius pada pasien dengan fungsi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal normal. Perubahan terlihat pada fase akut penyakit kritis, penyakit kritis yang berkepanjangan ditandai dengan berkurangnya sekresi pulsatil hormon hipofisis anterior, yang berkorelasi positif dengan berkurangnya aktivitas jaringan target. Vanhorebeek dkk mendemonstrasikan bahwa, tidak seperti situasi selama fase akut dari penyakit kritis, perubahan hormonal yang terlihat selama fase berkepanjangan penyakit kritis dewasa telah diasumsikan tidak menjadi adaptif (Ni Luh, 2017).

Pada penelitian Bekhit dkk, menunjukkan bahwa pada anak sakit kritis menunjukkan peningkatan kortisol pada 24 jam pertama saat pasien dengan penyakit kritis pertama datang ke IGD (Bekhit et al., 2019). Pada penelitian Rezai dkk, dengan penelitian multivariat menunjukkan bahwa pada anak sakit kritis menunjukkan peningkatan kortisol pada 24 jam pertama, 48 jam pertama bahkan pada saat pasien dengan penyakit kritis pertama datang ke IGD (Rezai et al., 2022). Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa peningkatan kortisol terjadi segera setelah adanya kondisi kritis yang mempengaruhi aksis HPA.

## BAB III

### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

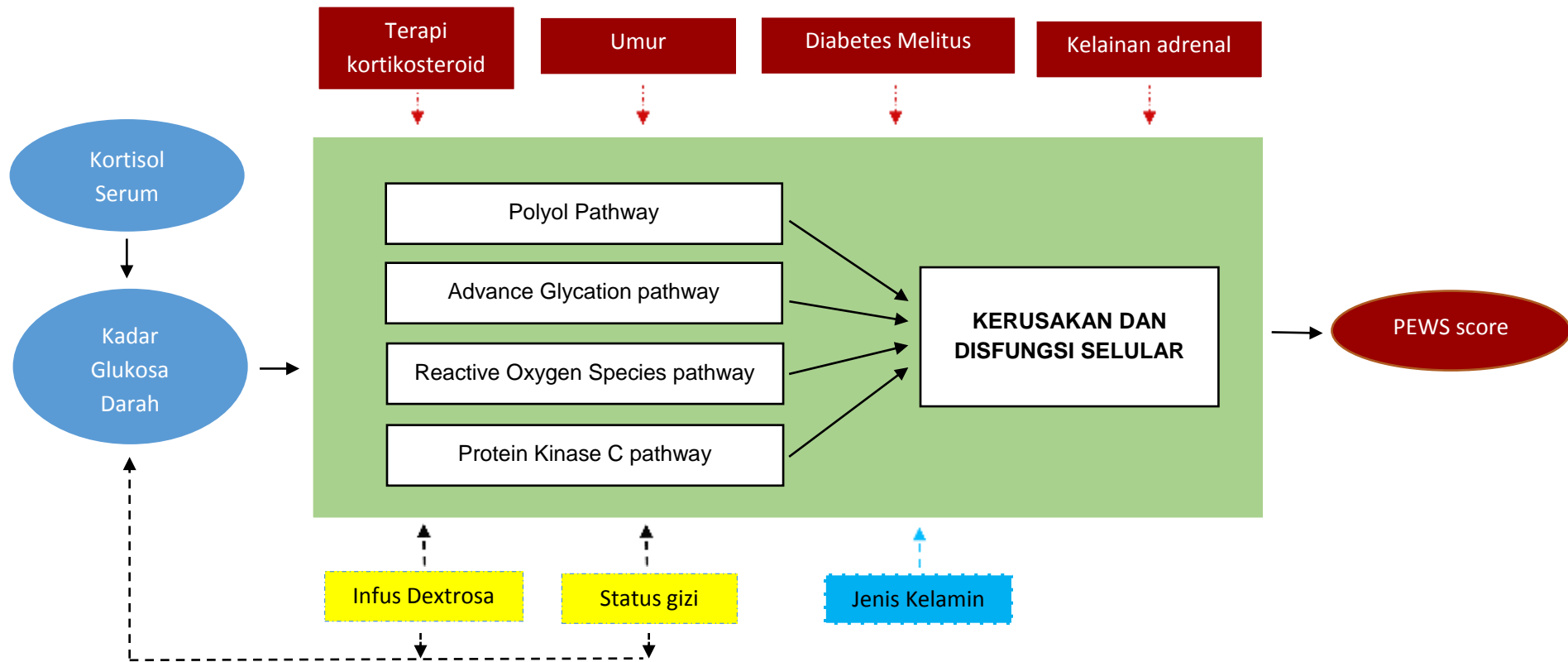
#### III.1. Kerangka Teori





### III.2. Kerangka Konsep

Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran variabel yang menjelaskan hubungan antara kadar glukosa darah dan kadar kortisol terhadap *PEWS score*.



#### KETERANGAN

- |  |                 |  |                    |  |                     |  |                              |  |                             |  |                          |
|--|-----------------|--|--------------------|--|---------------------|--|------------------------------|--|-----------------------------|--|--------------------------|
|  | Variabel bebas  |  | Variabel moderator |  | Variabel random     |  | Hubungan variabel bebas      |  | Hubungan variabel moderator |  | Hubungan variabel random |
|  | Variabel antara |  | Variabel kendali   |  | Variabel tergantung |  | Hubungan variabel tergantung |  | Hubungan variabel kendali   |  |                          |