

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa, karena disregulasi respons tubuh terhadap infeksi dan berasosiasi dengan morbiditas dan mortalitas.<sup>1</sup> Mekanisme patogenesis sepsis sangatlah kompleks, dan disfungsi endotel merupakan salah satu faktor penting yang menyebabkan terjadinya disfungsi organ.<sup>2</sup> Sel endotel yang mengalami perubahan akibat adanya proinflamasi, proadhesive dan prokoagulan selama sepsis, pada akhirnya dapat menyebabkan disfungsi multipel organ.<sup>3</sup> Akibat inflamasi pada sepsis, disfungsi endotel dapat terinduksi oleh karena lapisan membran endotel mengalami degradasi<sup>4</sup>.

Degradasi glikokaliks pada sepsis, menyebabkan dinding endotel menjadi tipis dan jarang. Akibatnya terjadi kebocoran vaskuler, dan memungkinkan cairan, protein dapat berpindah melewati dinding pembuluh darah, dan menyebabkan edema sehingga terjadi hipoksia jaringan dan kegagalan organ.<sup>4,5</sup> Gangguan pada lapisan glikokaliks pada endotelvaskular telah digambarkan sebagai salah satu peristiwa patofisiologis utama dalam perkembangan syok dan *multiple organ dysfunction syndrome* MODS melalui peningkatan kebocoran kapiler dan pembentukan mikrotrombus, yang pada akhirnya menyebabkan hipoperfusi jaringan.<sup>6,7</sup> Konsensus Sepsis-3 merekomendasikan *The Sequential (sepsis related) Organ Failure Assessment* (SOFA) untuk mengidentifikasi disfungsi atau kegagalan organ pada pasien sakit kritis yang diduga mengalami infeksi, dimana Skor SOFA menggambarkan tingkat

disfungsi organ dari waktu ke waktu, dan dapat diaplikasikan juga menilai bagaimana efek terapi pada perjalanan disfungsi organ.<sup>6,7,8</sup>

Serum syndecan-1 (SDC-1), merupakan protein inti dalam proteoglikan heparan sulfat, ditemukan dalam glikokaliks endotel dan kadarnya telah digunakan untuk mengukur degradasi glikokaliks.<sup>9</sup> Dalam penelitian klinis, serum SDC-1 telah digunakan sebagai penanda cedera endotel pada beberapa penyakit, termasuk penyakit ginjal kronis, diabetes, penyakit kardiovaskuler dan sepsis.<sup>10-14</sup> Selain itu, studi yang lain menunjukkan bahwa kadar SDC-1 serum berkorelasi secara signifikan dengan skor *sequential organ dysfunction assesment* (SOFA) pada pasien dengan sepsis.<sup>12,15,16</sup> Perubahan kadar SDC-1 serum merupakan model prediktif yang berguna untuk deteksi dini disfungsi organ pada pasien kritis.<sup>17</sup> Studi klinis sebelumnya telah menunjukkan bahwa kadar SDC-1 serum yang tinggi dikaitkan dengan kebocoran kapiler dan peningkatan penanda inflamasi serta berkorelasi dengan tingkat keparahan sepsis.<sup>6,18,19</sup>

Pasien sepsis akibat inflamasi sistemik yang luas berisiko mengalami ketidakseimbangan cairan dan potensi terjadi peningkatan kecenderungan kebocoran kapiler. Selain itu, pemberian resusitasi cairan pada tahap awal syok septik, memiliki konsekuensi potensial terjadi akumulasi cairan yang banyak, dan dapat mengakibatkan hipertensi, edema perifer, edema paru, gagal napas, dan peningkatan beban jantung.<sup>20</sup>

Volume plasma yang menggambarkan hubungan ruang intersisiel dan intravaskuler, dapat digunakan sebagai penanda kelebihan volume pada pasien. *Duarte dkk.* telah menggunakan hemoglobin dan hematokrit untuk memperkirakan volume plasma (ePVS) pada pasien dengan gagal jantung, dimana nilai plasma volume yang tinggi berhubungan dengan prognosis pasien

gagal jantung.<sup>21</sup>

Dalam penelitian terakhir pada pasien sepsis sebelum masuk ICU, ditemukan korelasi antara jumlah cairan resusitasi dengan peningkatan nilai dari ePVS. Dan nilai ePVS ini menjadi nilai prediktor kematian di rumah sakit.<sup>21</sup> Sedangkan pada penelitian pasien yang masuk di IGD dengan demam ditemukan bahwa nilai ePVS pada pasien yang didiagnosis dengan sepsis dan syok sepsis nilai mediannya lebih tinggi dari pasien non sepsis.<sup>22</sup> Gao *dkk.* 2024 dalam studinya menyatakan bahwa nilai ePVS pada pasien sepsis di ICU memiliki hubungan *J Shaped*, antara nilai ePVS pertama saat pemeriksaan darah rutin, dan angka mortalitas dalam 28 hari.<sup>23</sup>

Penelitian kim *dkk.*<sup>21</sup> Menyebutkan bahwa nilai ePVS dibandingkan SAPS3 dan skor SOFA, dapat menjadi suatu alat prediktor sederhana terhadap prognosis pasien kritis dengan sepsis. Dikarenakan Metode penilaian ePVS lebih mudah untuk dihitung hanya dengan menggunakan nilai hematokrit dan hemoglobin dari hasil pemeriksaan darah rutin pasien.

Dalam konteks di atas, kerusakan endotel yang ditandai oleh peningkatan syndecan-1 serta potensi terjadinya gangguan volume plasma pada pasien sepsis, yang diduga berkontribusi pada progresivitas sepsis yang tergambarkan dari skor SOFA, maka penelitian ini dilakukan untuk melihat bagaimana hubungan antara syndecan-1(SDC-1) dan estimasi plasma Volume (ePVS) terhadap skor SOFA, pasien sepsis di ICU.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan antara kadar syndecan-1 dengan skor SOFA pada pasien sepsis di ICU?
2. Apakah terdapat hubungan antara nilai estimasi plasma volume (ePVS) dengan skor SOFA pada pasien sepsis di ICU?
3. Apakah terdapat hubungan kadar syndecan-1 dan nilai estimasi plasma volume dengan skor SOFA pada pasien sepsis ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan nilai estimasi plasma volume dan kadar *Syndecan-1* terhadap skor SOFA pada pasien sepsis di ICU.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menghitung dan membandingkan nilai estimasi plasma volume 24 jam dan 72 jam pada pasien sepsis di ICU.
- b. Mengukur dan membandingkan kadar serum *Syndecan-1* 24 jam dan 72 jam pada pasien sepsis di ICU.
- c. Menilai dan membandingkan skor SOFA 24 jam dan 72 jam pada pasien sepsis di ICU.
- d. Menilai hubungan antara nilai estimasi plasma volume, kadar serum *Syndecan-1* dengan skor SOFA 24 jam dan 72 jam pada pasien sepsis di ICU

## **1.4 Hipotesis**

### **Hipotesis nol (H0) :**

Tidak terdapat hubungan antara nilai kadar *Syndecan-1* dan nilai estimasi plasma volume, terhadap skor SOFA pasien sepsis di ICU.

### **Hipotesis alternatif (H1) :**

Terdapat hubungan korelasi positif antara nilai kadar *Syndecan-1* dan nilai estimasi plasma volume, terhadap skor SOFA pasien sepsis di ICU

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Ilmiah**

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai hubungan nilai estimasi plasma volume dan *Syndecan-1* terhadap skor SOFA pasien sepsis.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

- a. Penelitian ini dapat memberikan informasi penggunaan nilai estimasi plasma volume dan *Syndecan-1* dalam hubungannya dengan skor SOFA sebagai prediktor keparahan pasien sepsis di ICU.
- b. Penelitian ini dapat menjadi tambahan referensi untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan nilai estimasi plasma volume, dan *Syndecan-1* pada pasien sepsis di ICU.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sepsis**

##### **2.1.1 Definisi Dan Kriteria Sepsis**

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa. Disebabkan karena terjadi disregulasi respons tubuh terhadap infeksi dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Mekanisme patogenetik sepsis sangat kompleks, dan disfungsi endotel merupakan salah satu faktor penting yang menyebabkan terjadinya disfungsi organ<sup>1</sup> Sepsis merupakan kondisi darurat medis yang menggambarkan respons imunologis sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat menyebabkan gagal organ dan kematian. Meskipun terdapat kemajuan yang signifikan dalam pemahaman patofisiologi sepsis, kemajuan dalam alat pemantauan hemodinamik, dan tindakan resusitasi, sepsis tetap menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien pasien kondisi kritis. Dimana insiden kejadian sepsis berat dan syok septik septik di Amerika Serikat mencapai 300 kasus per 100.000 orang dalam satu tahun. Merupakan perawatan kesehatan yang paling mahal bahkan di Amerika Serikat, mencapai lebih dari 20 juta dolar atau sekitar 5,2% dari total biaya rumah sakit.<sup>24</sup>

Syok sepsis sebagai kondisi perburukan dari sepsis, ditandai dengan kelainan sirkulasi pembuluh darah, kelainan di tingkat sel dan metabolik. yang berkontribusi besar menyebabkan peningkatan angka kematian dibanding sepsis tanpa disertai syok sepsis. Baik sepsis maupun syok sepsis merupakan

masalah utama secara global yang terus meningkat seiring meningkatnya insiden, dan kompleksitas penyakit baik secara patofisiologi, molekuler, juga genetik.<sup>1</sup> Dari sudut pandang patogenesis, sepsis disebabkan karena beberapa mekanisme yang melibatkan berbagai macam mediator pro dan anti-inflamasi yang dikaitkan dengan defisit volume darah, disfungsi sel endotel, dan kebocoran cairan ke dalam ruang interstisial. Selain itu, modifikasi seluler terkait sepsis telah didefinisikan, dan pentingnya melihat kondisi di tingkat mikosirkulasi telah ditekankan dalam perjalanan sepsis menjadi syok septik.<sup>1,2,25</sup> Pelepasan *syndecan-1* pada kondisi syok, terutama syok septik, terjadi akibat disrupsi glikokaliks endotel yang dipicu oleh respon inflamasi sistemik, stress oksidatif, dan hipoperfusi jaringan. Sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 mengaktivasi enzim-enzim proteolitik seperti heparanase dan ADAMs yang memotong *syndecan* dari permukaan endotel. Selain itu, stress oksidatif dan cedera iskemia-reperfusi memperparah kerusakan struktur glikokaliks, sehingga meningkatkan permeabilitas vaskular dan memperburuk disfungsi endotel. Peningkatan kadar *syndecan-1* dalam sirkulasi mencerminkan derajat kerusakan glikokaliks dan berkorelasi dengan keparahan syok serta risiko gagal organ multipel.<sup>26</sup> Hipoperfusi yang berkepanjangan menyebabkan iskemia dan hipoksia jaringan, yang mengganggu fungsi mitokondria dan menyebabkan kematian sel, berujung pada gagal organ seperti ginjal, hati, paru, dan otak. Selain itu, respon inflamasi sistemik memicu pelepasan sitokin proinflamasi yang merusak jaringan, mengaktivasi koagulasi, dan menyebabkan disfungsi endotel. Stress oksidatif yang dihasilkan selama proses ini juga berkontribusi pada kerusakan

membran dan DNA sel. Gangguan mikrosirkulasi menyebabkan maldistribusi oksigen meskipun tekanan darah sistemik mungkin tampak membaik, sementara disfungsi endotel dan kerusakan glikokaliks meningkatkan permeabilitas kapiler dan menyebabkan edema interstisial yang memperparah penurunan perfusi organ. Aktivasi sistem koagulasi juga dapat menyebabkan trombosis mikrovaskular, yang memperburuk iskemia dan kerusakan organ.<sup>27</sup>

### **2.1.1 Kriteria Sepsis**

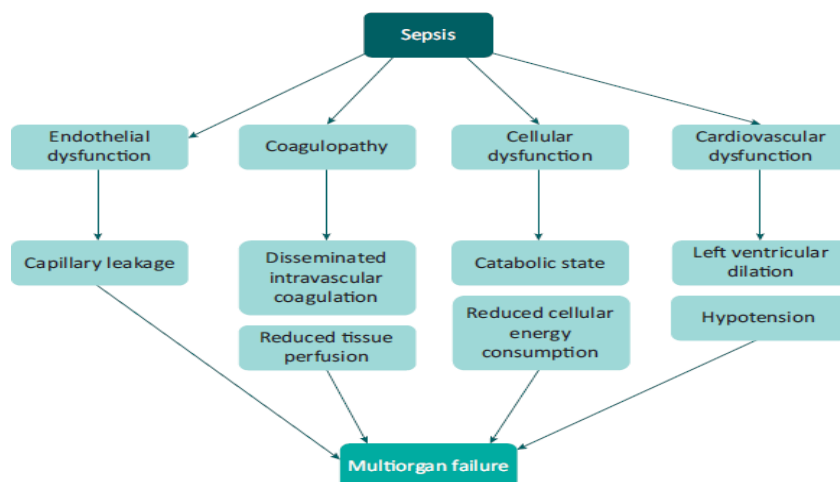
Berdasarkan definisi baru, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap suatu infeksi. Penilaian ini menggunakan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) sebagian standarisasi tingkat keparahan penyakit (yaitu, jumlah organ yang gagal berfungsi) dan memberikan hubungan langsung dengan kematian. Skor SOFA minimal 2 mencerminkan sekitar 10% kematian pada pasien yang diduga mengalami infeksi di rumah sakit.<sup>28</sup> Tetapi pada *guideline* SSC 2021 (*surviving sepsis campaign*) tidak lagi merekomendasikan qSOFA sebagai satu-satunya alat untuk skrining sepsis, dan rumah sakit disarankan menggunakan pendekatan skrining yang lebih sensitif seperti SIRS, NEWS, atau MEWS untuk deteksi dini pasien dengan potensi sepsis. Alasannya yaitu, sensitivitas qSOFA rendah, dimana kurang mampu mendeteksi sepsis secara dini, terutama di ruang gawat darurat atau bangsal perawatan biasa. Awalnya qSOFA dirancang sebagai alat prediksi mortalitas, bukan skrining primer. Beberapa studi menunjukkan bahwa SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), NEWS (*National Early Warning Score*), dan MEWS (*Modified Early Warning Score*) memiliki sensitivitas lebih tinggi

untuk mengenali pasien yang berisiko sepsis secara dini.<sup>29</sup>

1. Rekomendasi SSC 2021 dalam penegakan sepsis: penggunaan qSOFA sebagai satu-satunya alat skrining untuk sepsis atau syok septik tidak direkomendasikan jika dibandingkan dengan alat skrining lain seperti SIRS, NEWS, atau MEWS.
2. Komponen skor SOFA<sup>26</sup>:
  1. Sistem pernapasan: berdasarkan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)
  2. Sistem neurologis: menurut Skala Koma Glasgow
  3. Sistem kardiovaskular: berdasarkan tekanan arteri rata-rata atau kebutuhan akan vasopresor
  4. Hati: oleh bilirubin
  5. Pembekuan: berdasarkan jumlah trombosit
  6. Ginjal: oleh kreatinin
3. Syok septik masih merujuk pada Sepsis-3 yaitu sepsis dengan hipotensi persisten yang memerlukan vasopresor untuk mempertahankan MAP  $\geq$  65 mmHg, dan kadar laktat serum  $>2$  mmol/l meskipun resusitasi cairan memadai.<sup>28</sup>
4. Skrining sepsis dengan skor qSOFA  $\geq 2$ <sup>28</sup>:
  - a. Perubahan status mental
  - b. SBP  $< 100$  mmHg
  - c. Kecepatan pernapasan  $> 22$ /menit

## 2.2 Patofisiologi Sepsis

Landasan kerusakan organ pada sepsis adalah kondisi ketika perfusi ke jaringan tidak adekuat untuk memenuhi kebutuhan tubuh akibat metabolisme seluler yang meningkat. Disfungsi jantung terutama diakibatkan oleh efek peradangan dan redistribusi sistemik volume darah. Namun hal ini diperburuk karena penggunaan oksigen di jaringan yang terganggu akibat proses inflamasi. Keadaan hipoperfusi global yang diinduksi sepsis ini memiliki manifestasi klinis yang sering muncul berupa hipotensi, penurunan waktu pengisian ulang kapiler, kulit berbintik-bintik, dan ekstremitas dingin. Selain itu, inisiasi awal terapi antibiotik dan kontrol sumber infeksi berperan secara signifikan menurunkan resiko kematian. peran strategi resusitasi dini yang direkomendasikan bertujuan untuk stabilisasi sehingga perfusi ke organ menjadi adekuat.<sup>30</sup>



**Gambar 2. 1** Patofisiologi sepsis

Dikutip dari : Evans T. Diagnosis and management of sepsis. Clin Med J R Coll Physicians London. 2018;18(2):146 –9.

Penjelasan Gambar 2.1, terdapat 4 mekanisme disfungsi multiorgan pada sepsis yaitu :

#### Disfungsi endotel

Aktivasi endotel menyeluruh meningkatkan ekspresi sejumlah adhesin leukosit, dengan peningkatan transmigrasi leukosit ke jaringan. Permeabilitas endotel juga meningkat, di paru-paru menyebabkan edema paru interstisial dan di usus meningkatkan translokasi bakteri, yang berpotensi memperburuk kaskade inflamasi yang sudah dimulai oleh produk mikroba.<sup>27</sup>

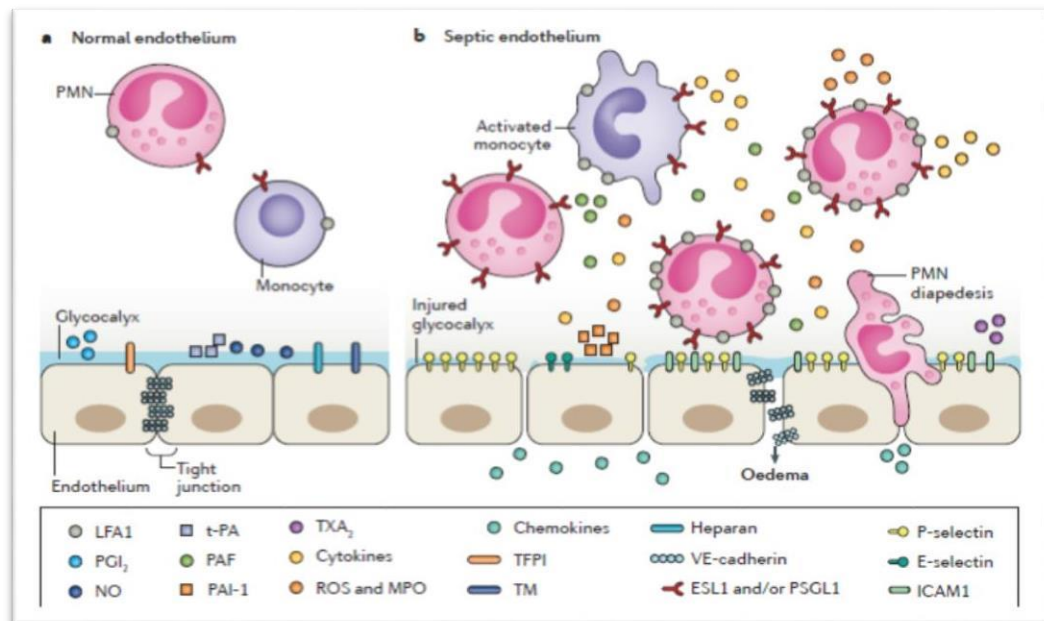
Selain perubahan besar pada imunitas protektif *host*, fungsi penghalang endotel merupakan komponen integral dari respons sepsis. Suatu penghalang endotel yang terus menerus melapisi sistem vaskular dan memisahkan fase cairan kompartemen darah dari jaringan. Dalam kondisi istirahat normal, endotelium berfungsi sebagai permukaan antikoagulan yang mengatur aliran gas, air, zat terlarut, hormon, lipid, protein dan banyak makromolekul lain dalam mikrosirkulasi. Sepsis dipandang sebagai disregulasi jaringan sirkuit sel-sel yang saling berinteraksi dan beresilasi yang mempertahankan homeostasis dalam kondisi normal. Sejalan dengan hal ini, disfungsi penghalang endotel merupakan kejadian patofisiologi mendasar yang terjadi pada awal sepsis dan syok septik pada khususnya.<sup>1</sup>

Endotelium berfungsi untuk menutupi membran basal kapiler di bawahnya untuk menghindari pemaparan serat kolagen dan faktor jaringan terutama terhadap faktor von Willebrand dan faktor VII. Kolagen dapat segera memfiksasi dan mempolimerisasi faktor von Willebrand, yang mengaktifkan trombosit melalui glikoprotein 1 $\beta$ ; pada saat yang sama, pemaparan faktor jaringan ke faktor VII yang bersirkulasi dapat memulai pembekuan melalui

jalur faktor jaringan (sebelumnya dikenal sebagai jalur ekstrinsik). Integritas endotel dipertahankan oleh sitoskeleton sel (aktin), molekul adhesi antar sel (persambungan ketat) dan serangkaian protein pendukung. Pada sepsis, struktur ini terganggu terutama sebagai respon terhadap adhesi trombosit dan neutrofil, pelepasan mediator inflamasi dan zat antara oksidatif dan nitrosatif toksik. Dikombinasikan dengan peningkatan ekspresi selektin dan integrin, pengikatan leukosit ke permukaan endotel menyebabkan kebocoran cairan pembuluh darah dan migrasi leukosit ekstravasasi melintasi penghalang endotel yang terganggu. Peristiwa ini juga memberikan peluang terjadinya polimerisasi kolagen dan pembekuan yang dimediasi faktor jaringan. Meskipun respons ini memungkinkan trombosit dan sel imun mencapai lokasi jaringan sebagai respons terhadap trauma atau infeksi lokal, sepsis menghasilkan respons yang bersifat umum, berlebihan, dan berkepanjangan yang dapat menyebabkan cedera jaringan yang parah.<sup>1</sup>

Selain itu, glikokaliks adalah lapisan glikoprotein-polisakarida yang menutupi endotel dan mendukung keadaan antikoagulan serta mempertahankan ikatan yang erat. Sepsis mengubah kontinuitas glikokaliks, yang juga meningkatkan permeabilitas endotel. Pada sepsis, glikokaliks merupakan target mediator inflamasi dan leukosit karena melekat pada reseptor permukaan sel endotel. Meluasnya kehadiran glikokaliks dalam mikrovaskular organ dapat menjelaskan aktivasi endotel dan kerusakan jaringan yang jauh dari tempat infeksi asli melalui pelepasan sitokin dan mediator inflamasi lainnya secara sistemik selama sepsis. Cedera yang diperantarai inflamasi pada glikokaliks berkontribusi terhadap cedera ginjal

akut, gagal napas, dan disfungsi hati. Membran kapiler yang bocor menyebabkan hilangnya banyak protein intravaskular dan cairan plasma ke dalam ruang ekstrasvaskular. Vasodilatasi difus di seluruh mikrosirkulasi mengubah aliran darah kapiler, yang berkontribusi terhadap buruknya perfusi jaringan dan pada akhirnya syok. Pada syok septik, kejadian di dalam kapiler jaringan menyebabkan syok distributif dimana pemulihan tekanan darah tidak tercapai setelah pemberian cairan intravena tambahan, dan memerlukan agen vasokonstriksi seperti noradrenalin dan/atau vasopresin. Kristaloid dalam jumlah besar yang diberikan untuk menjaga tekanan darah sentral pada kondisi cedera endotel sering menyebabkan edema<sup>1</sup>



**Gambar 2. 2** Perubahan endotel akibat inflamasi\

*Dikutip dari : Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Prim. 2016;2(June).*

Pada Gambar 2.2. (a) Endotelium vaskular yang beristirahat dalam keadaan antikoagulan alaminya. (b) Sepsis menghasilkan perubahan besar yang mengubah endotel menjadi keadaan prokoagulan. Endotelium yang terganggu mempercepat hilangnya cairan melalui sambungan ketat yang

terlepas dan mempercepat perekrutan, perlekatan, dan ekstravasasi sel-sel inflamasi melalui endotel. Aktivasi kaskade koagulasi mempotensiasi peradangan dan melengkapi lingkaran setan di mana peradangan menginduksi dan memperburuk Koagulopati dan cedera endotel.<sup>1</sup>

#### Koagulopati

Perubahan koagulasi sangat umum terjadi pada sepsis. Kerusakan endotel menghilangkan fungsi perlindungan jalur protein C antikoagulasi alami dan mengubah endotel menjadi permukaan protrombotik. Selain itu, produk bakteri dan sitokin inflamasi mengaktifkan faktor jaringan, penggagas utama jalur ekstrinsik pembekuan darah. Keadaan protrombotik ini dapat menyebabkan penyumbatan mikrovaskular, serta menimbulkan koagulopati konsumsi (koagulasi intravaskular diseminata). Produk gram positif juga dapat langsung mengaktifkan sistem pembekuan kontak.<sup>27</sup>

#### Disfungsi seluler

Salah satu teka-teki di bidang ini adalah bahwa bahkan pada kasus sepsis mematikan yang paling parah, studi otopsi menunjukkan sedikit bukti kematian sel, meskipun terdapat disfungsi organ yang luas. Dasar molekuler dari hal ini masih belum jelas, meskipun pengurangan umum dalam pengeluaran energi oleh sel menunjukkan adanya semacam proses hibernasi. Seiring dengan perubahan fungsiseluler ini terdapat banyak perubahan metabolik terutama peningkatan katabolisme, resistensi insulin, dan hiperglikemia.<sup>27</sup>

#### Disfungsi kardiovaskular

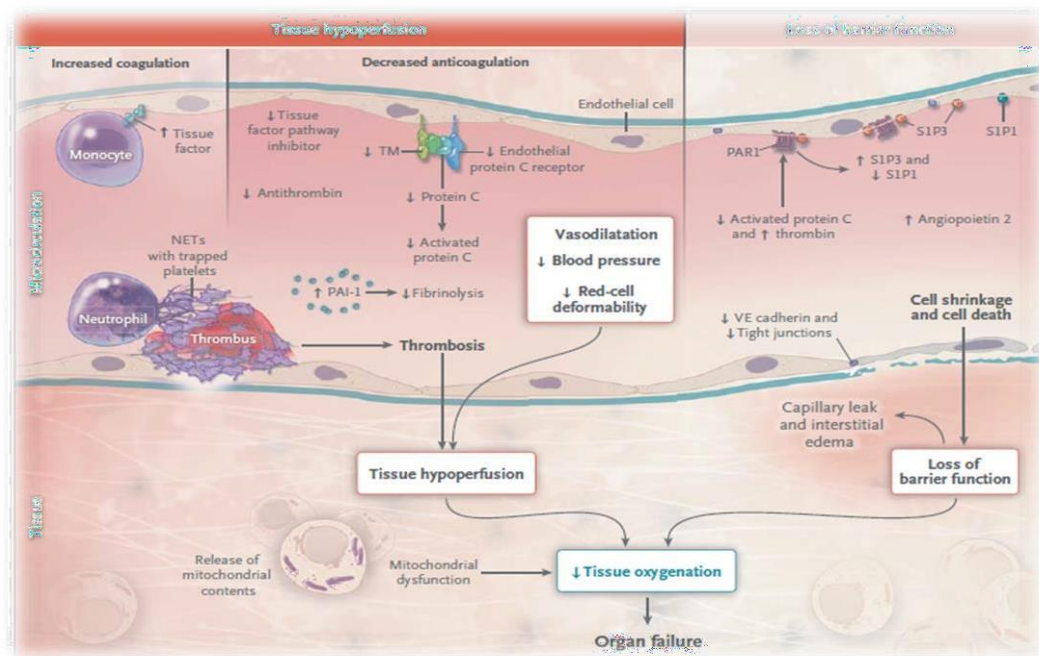
Banyak penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan sepsis mengalami

penurunan resistensi pembuluh darah sistemik (SVR) dengan curah jantung normal atau meningkat, yang disebut keadaan sepsis hiperdinamik. Curah jantung dipertahankan dengan mengorbankan dilatasi ventrikel kiri, dengan penurunan fraksi ejeksi dan penurunan indeks kerja stroke ventrikel kiri sebagai respons terhadap peningkatan volume diastolik akhir ventrikel kiri. Perubahan ini dapat menyebabkan hipotensi yang menjadi ciri syok septik. Perubahan SVR sebagian besar dimediasi oleh kelebihan produksi oksida nitrat vasodilator di pembuluh darah, yang sulit dikoreksi dengan vasopresor. Perfusi jaringan yang buruk juga kemungkinan mendasari peningkatan laktat yang terlihat pada syok septik, meskipun mekanisme lain mungkin terjadi.<sup>28</sup>

Gangguan oksigenasi jaringan mendasari kegagalan organ pada sepsis (Gambar 3). Beberapa faktor termasuk hipotensi, penurunan deformabilitas sel darah merah, dan trombosis mikrovaskuler berpengaruh terhadap berkurangnya pengiriman oksigen pada syok septik. Peradangan dapat menyebabkan disfungsi endotel vaskular, disertai kematian sel dan hilangnya integritas penghalang, sehingga menimbulkan edema subkutan dan rongga tubuh. Selain itu, kerusakan mitokondria yang disebabkan oleh stres oksidatif dan mekanisme lain mengganggu penggunaan oksigen seluler. Selain itu, mitokondria yang terluka melepaskan alarmin ke lingkungan ekstraseluler, termasuk DNA mitokondria dan formil

peptida, yang dapat mengaktifkan neutrofil dan menyebabkan cedera jaringan lebih lanjut. Pada Gambar 3, sepsis berhubungan dengan trombosis mikrovaskuler yang disebabkan oleh aktivasi koagulasi secara bersamaan (dimediasi oleh faktor jaringan) dan gangguan mekanisme antikoagulan sebagai akibat dari berkurangnya aktivitas jalur antikoagulan endogen

(dimediasi oleh protein C teraktivasi, antitrombin, dan penghambat jalur faktor jaringan), ditambah gangguan fibrinolisis karena peningkatan pelepasan inhibitor aktivator plasminogen tipe 1 (PAI-1). Kapasitas untuk menghasilkan protein C teraktivasi terganggu setidaknya sebagian oleh berkurangnya ekspresi dua reseptor endotel: trombomodulin (TM) dan reseptor protein C endotel. Pembentukan trombus selanjutnya difasilitasi oleh perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs) yang dilepaskan dari neutrofil yang sekarat. Pembentukan trombus menyebabkan hipoperfusi jaringan, yang diperburuk oleh vasodilatasi, hipotensi, dan penurunan deformabilitas sel darah merah.



**Gambar 2. 3** Hipoperfusi

Kegagalan organ pada sepsis berat dan disfungsi endotelium dan mitokondria vaskular Dikutip dari: Angus DC, Poll T an der. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2012;703 –7.

Oksigenasi jaringan semakin terganggu dengan hilangnya fungsi penghalang endotel karena hilangnya fungsi cadherin endotel vaskular (VE), perubahan pada sambungan ketat sel-ke-sel endotel, tingginya kadar angiopoietin 2, dan gangguan keseimbangan antara sel-sel endotel. sphingosine-1 phosphate

receptor 1 (S1P1) dan S1P3 di dalam dinding pembuluh darah, yang setidaknya sebagian disebabkan oleh induksi preferensi S1P3 melalui protease activation receptor 1 (PAR1) sebagai akibat dari penurunan rasio protein C teraktivasi terhadap trombin. Penggunaan oksigen terganggu pada tingkat subselular karena kerusakan mitokondria akibat stres oksidatif.<sup>29</sup>

### 2.3 Skor SOFA

Skor SOFA menggambarkan tingkat disfungsi/kegagalan organ dari waktu ke waktu pada pasien sakit kritis. Skor SOFA diaplikasikan pada pasien ICU untuk menilai perjalanan disfungsi/kegagalan organ dan hubungan dari beberapa organ yang mengalami disfungsi/kegagalan serta digunakan untuk menilai efek terapi baru pada perjalanan disfungsi organ/kegagalan. Skor SOFA dirancang bukan untuk memprediksi *outcome* tetapi untuk menggambarkan perjalanan komplikasi dan keparahan pada pasien sakit kritis. Nilai SOFA didasarkan pada enam parameter yaitu pernapasan, kardiovaskular, fungsi hati, koagulasi, ginjal dan fungsi neurologis dengan skor 0 hingga 24.<sup>1,30</sup>

Menurut Ferreira dkk Skor SOFA merupakan indikator dalam menentukan prognosis pasien ICU pada hari awal perawatan dan memberikan nilai yang tinggi di awal perawatan yang dapat dibunakan sebagai prediksi hasil luaran. Sedangkan menurut Anjana dkk, pengukuran serial skor SOFA selama pekan pertama berguna dalam memprediksi hasil luaran, terutama pada hari ke-3. Skor SOFA pada pekan pertama cenderung menurun pada kelompok yang selamat, namun pada kelompok yang tidak selamat memiliki skor SOFA yang stabil di angka tinggi.<sup>31,32</sup>

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

**Tabel 2. 1** Skor *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA)<sup>30</sup>

## 2.4 Resusitasi Cairan Pada Sepsis

Resusitasi cairan dalam jumlah besar saat ini dipandang sebagai salah satu landasan pengobatan syok septik. Pedoman sepsis Surviving Sepsis Campaign/SSC memberikan rekomendasi yang kuat untuk pemberian larutan kristaloid minimal 30 mL/kg secara intravena dengan cepat pada semua pasien syok septik dan pasien yang memiliki kadar laktat darah yang tinggi. Faktanya, temuan terbaru dari uji klinis eksperimental, observasional, Akumulasi bukti menunjukkan bahwa resusitasi cairan yang agresif berbahaya. Secara paradoks, pemberian cairan yang berlebihan dapat memperburuk syok.<sup>31</sup> Waktu pemberian resusitasi cairan, volume, dan kecepatan cairan intravena serta jenis cairan resusitasi yang dipilih mungkin memiliki efek yang berbeda pada integritas glikokaliks. Hippensteel dkk menemukan bahwa jumlah cairan yang besar selama resusitasi meningkatkan kejadian degradasi glikokaliks, dimana sejalan dengan studi praklinis yang dilakukan oleh Byrne dkk bahwa

jumlah cairan intravena dikaitkan dengan degradasi glikokaliks. Dan kedua studi tersebut menunjukkan bahwa volume cairan resusitasi secara independen berhubungan dengan degradasi glikokaliks.<sup>33</sup>

## **2.5 Estimasi Plasma Volume**

Nilai estimasi plasma volume (ePVS) didefinisikan sebagai persentase perbedaan antara volume plasma ideal dan aktual yang menjadi metode non-invasif, cepat, dan sederhana untuk menilai status volume, terutama pada pasien dengan kondisi akut. Secara keseluruhan, ePVS, tes yang cepat dan mudah dilakukan yang secara independen dikaitkan dengan kematian pada pasien sepsis dan berperan dalam mengidentifikasi risiko kematian pada pasien dengan sepsis yang awalnya tidak terlalu parah.<sup>22</sup>

Evaluasi status volume dan respons cairan pasien sepsis, dengan pengukuran variasi volume sekuncup (SSV) atau variasi tekanan nadi (PPV) banyak digunakan. Namun, penggunaan teknik tersebut rumit dan memakan waktu. Oleh karena itu, diperlukan cara yang sederhana. Volume plasma dikaitkan dengan regulasi antara ruang interstisial dan intravaskular dan dapat digunakan sebagai penanda kelebihan volume. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa perkiraan status volume plasma (ePVS) yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien.<sup>21,34</sup>

Berkaitan dengan Gagal jantung, mengetahui nilai plasma volume (PV) telah terbukti memiliki utilitas klinis untuk mengungkapkan tingkat keparahan kelebihan cairan pada pasien gagal jantung kronis (HF), namun, metodologi ini tidak mudah diperoleh. Kebanyakan perangkat hemodialisis menggunakan hematokrit untuk memantau volume plasma selama proses hemodialisis, tetapi

metode ini relatif berat untuk menilai status PV.<sup>34</sup>

*Duarte dkk.* mengusulkan formula sederhana berdasarkan hematokrit dan hemoglobin untuk memperkirakan volume plasma Status (ePVS).<sup>34</sup> Sebuah studi selanjutnya menegaskan bahwa formula ini memiliki kesesuaian yang dapat diterima dengan status volume plasma yang sebenarnya, yang diukur dengan serum manusia 125-I albumin (indeks kesesuaian 0,6,  $P < 0,01$ )<sup>27</sup>. Selain itu, Kobayashi et al. menunjukkan bahwa ePVS yang berasal dari *Duarte* secara signifikan terkait dengan parameter ekokardiografi pasien HF kronis.<sup>34</sup> *Duarte dkk* mengusulkan untuk menggunakan formula sederhana berdasarkan hemoglobin dan hematokrit untuk memperkirakan volume plasma pada pasien gagal jantung. ePVS dapat dihitung dengan menggunakan Rumus *Duarte* yaitu:  $ePVS \text{ (mL/g)} = 100 \times (1 - \text{hematokrit}) / \text{hemoglobin (g/dL)}$ .<sup>21</sup>

Sepsis berhubungan dengan defisit volume darah efektif, disfungsi sel endotel, dan kebocoran cairan ke ruang interstisial. Resusitasi cairan intravena merupakan salah satu pilihan utama dalam pengobatan sepsis. Namun, keseimbangan cairan yang positif berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk.<sup>8</sup> Sepsis berhubungan dengan disfungsi sel endotel yang menyebabkan gangguan regulasi normal pertukaran cairan transkapiler dan edema interstitial. Oleh karena itu, penting untuk menilai status volume pasien untuk penatalaksanaannya.<sup>21</sup>

Penelitian *Kim et al.* menyatakan bahwa ePVS berkorelasi dengan jumlah total cairan yang diberikan 24 jam sebelum masuk ICU. Rata-rata ePVS pada pasien yang meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien yang selamat.

Kegunaan ePVS dalam memprediksi kematian di rumah sakit mempunyai sensitivitas dan spesifisitas optimal pada nilai 7,09 dL/g, dengan luas di bawah kurva 0,655. Kurva Kaplan-Meier menunjukkan bahwa nilai ePVS di atas 7,09 dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian di rumah sakit dibandingkan dengan populasi lainnya. ePVS berkorelasi dengan jumlah resusitasi cairan intravena dan dapat digunakan sebagai faktor prognostik sederhana dan baru pada pasien dengan sepsis atau syok septik yang dirawat di ICU.<sup>21</sup>

Pada penelitian Turcato *et al.* menyatakan bahwa pasien yang bertahan hingga 30 hari memiliki nilai rata-rata ePVS sebesar 5,19, sedangkan pasien yang meninggal pada hari ke 30 memiliki nilai ePVS sebesar 5,74. ePVS merupakan faktor risiko independen untuk mortalitas 30 hari. Pada pasien sepsis, ePVS merupakan prediktor independen mortalitas dalam 30 hari dan dapat meningkatkan prediksi risiko pada pasien yang tidak terlalu parah.<sup>22</sup>

## 2.6 Syndecan-1

*Syndecans* adalah keluarga proteoglikan heparan sulfat yang mengatur banyak proses fisiologis dan patofisiologis. Semua mamalia mengekspresikan 4 *syndecans* (*syndecan* 1–4) yang menunjukkan pola ekspresi berbeda di seluruh tubuh. *Syndecans* adalah komponen penting dari glikokaliks, lapisan kaya karbohidrat yang melekat pada sel endotel oleh glikoprotein dan proteoglikan. Berbagai proses patofisiologi seperti pelepasan faktor pertumbuhan dan sitokin atau stres sel menyebabkan pembelahan proteolitik pada *syndecans* dan pelepasan ektodomainnya. *Syndecan-1* merupakan protein inti dalam proteoglikan heparan sulfat, ditemukan di glikokaliks endotel.<sup>35</sup>

Serum *syndecan-1* telah digunakan sebagai penanda cedera endotel padabeberapa penyakit, termasuk penyakit ginjal kronis, diabetes, penyakit kardiovaskular, hipertrigliseridemia dan sepsis.<sup>36</sup> Serum *syndecan-1* menunjukkan hubungan antara cedera endotel dan mortalitas pada pasien sakit kritis. Hasil ini mendukung teori bahwa cedera endotel terjadi pada proses disfungsi organ, dimana cedera endotel menyebabkan disfungsi mikrosirkulasi yang diikuti iskemia organ dan kerusakan organ.<sup>36</sup>

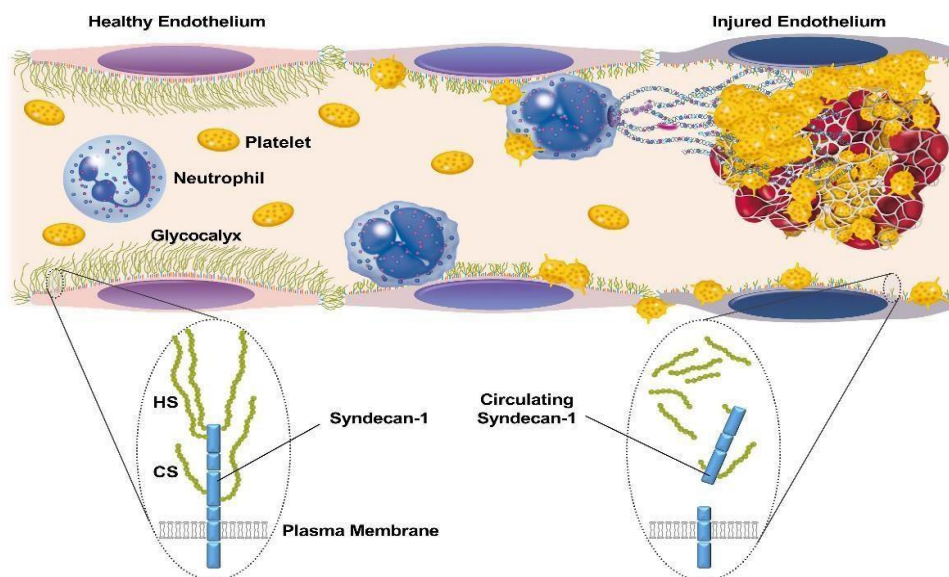
## **2.7 Peran *Syndecan-1* pada sepsis**

Peningkatan konsentrasi *syndecan-1* terlarut dalam plasma telah ditemukan pada pasien setelah operasi besar serta pada pasien sepsis.<sup>28</sup> itu, beberapa indikator telah menunjukkan bahwa kadar *syndecan-1* serum berkorelasi signifikan dengan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) pada pasien dengan sepsis, dan bahwa pasien yang meninggal memiliki kadar *syndecan-1* yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien yang hidup dengan sepsis.<sup>36</sup>

Permukaan luminal sel endotel biasanya dilapisi dengan glikokaliks yang terdiri dari proteoglikan yang terikat membran, rantai glikosaminoglikan, glikoprotein, dan protein plasma yang melekat. Glikokaliks endotel sangat terhidrasi, dan bertindak sebagai penghalang terhadap adhesi sel yang bersirkulasi dan/atau kebocoran komponen plasma. Namun selama sepsis, glikokaliks menjadi lebih tipis dan jarang, sebagian melalui degradasi glikosaminoglikan dan proteoglikan oleh enzim seperti heparanase, hyaluronidase, dan metalloproteinase. Gangguan pada glikokaliks menyebabkan peningkatan adhesi leukosit pada dinding pembuluh darah,

peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan koagulasi intravaskular (Gambar 5).<sup>37</sup>

*Syndecan-1* adalah salah satu protein inti utama yang mengikat rantai glikosaminoglikan secara kovalen. Dalam kondisi inflamasi, akumulasi protease, termasuk matriks metaloproteinase, trombin, dan plasmin, mempercepat pelepasan syndecan-1 dari permukaan endotel. Sebagai konsekuensinya, kadar *syndecan-1* dalam sirkulasi dapat meningkat pada pasien dengan sepsis, terutama pada pasien dengan kegagalan banyak organ. Kadar *syndecan-1* yang bersirkulasi mungkin berhubungan dengan kegagalan koagulasi dan koagulasi intravaskular diseminata yang menunjukkan potensi kegunaan *syndecan-1* sebagai biomarker yang menghubungkan endotheliopati dengan kegagalan organ.<sup>37</sup>



**Gambar 2.4** Endotelium sehat dan rusak

Representasi skema glikokaliks dan komponennya, syndecan -1, pada permukaan Sel endotel Dikutip dari: Hatanaka K, Ito T, Madokoro Y, Kamikokuryo C, Niiyama S, Yamada S, et al. Circulating Syndecan -1 as a Predictor of Persistent Thrombocytopenia and Lethal Outcome: A Population Study of Patients With Suspected Sepsis Requiring Intensive Care. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(September):1 –8.

## 2.8 Hubungan Syndecan-1 Dengan Tingkat Keparahan Sepsis Dan Syok Sepsis

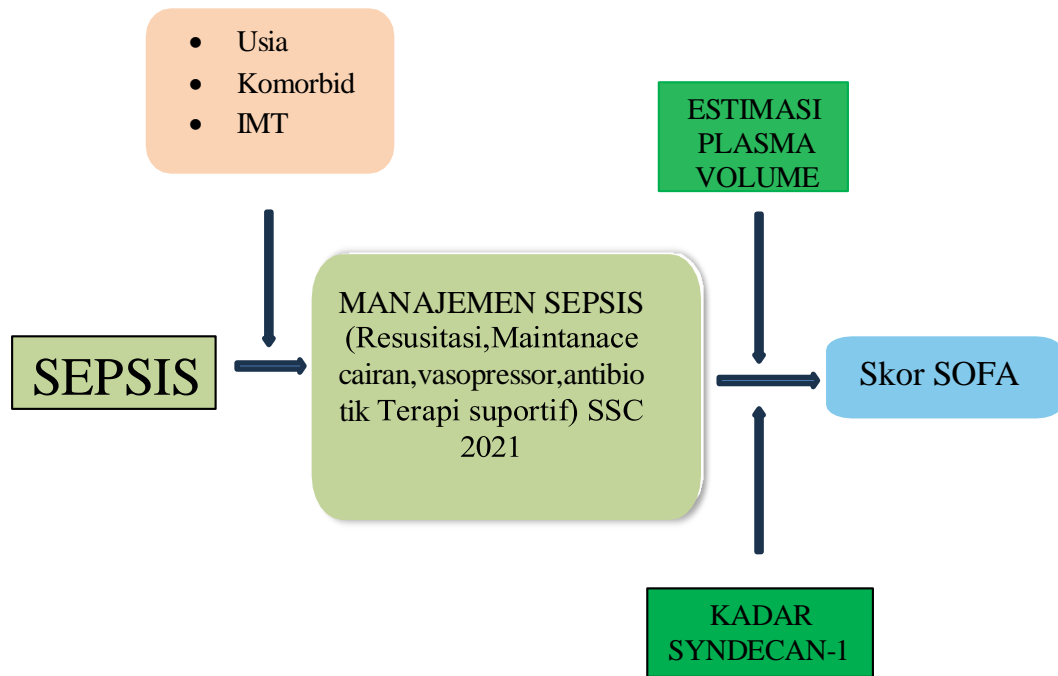
Penelitian *Zhou et al.* meneliti hubungan antara tingkat biomarker terkait disfungsi endotel serum dan tingkat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis. Kadar *syndecan-1* serum berhubungan dengan skor SOFA yang menggambarkan tingkat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis. Kadar *syndecan-1* serum merupakan prediktor yang baik untuk identifikasi dini sepsis, terutama pada pasien yang mengalami syok septik.<sup>1</sup> Pada sepsis, *endothelial glycocalyx* (EG), dapat rusak dan luruh melepaskan *syndecan-1* ke dalam plasma. Kerusakan EG akan mengganggu mikrosirkulasi, menimbulkan hipoperfusi jaringan, dan meningkatkan kadar laktat. Gangguan profil lipid pada sepsis terjadi karena gangguan metabolisme dan kerusakan langsung hepatosit akibat meluruhnya EG. Keparahan sepsis diklasifikasikan menjadi sepsis dan syok septik dan ditentukan dalam 6 jam setelah *time zero* berdasarkan penggunaan vasopresor, kecukupan resusitasi cairan, dan nilai laktat ulangan. Kematian 7 hari dihitung sejak *time zero* sepsis. Laktat dan *syndecan-1* merupakan prediktor keparahan pada sepsis.<sup>38</sup>

*Syndecan-1* yang bersirkulasi merupakan penanda degradasi glikokaliks endotel, yang mencerminkan kerusakan endotel superfisial. Metaloproteinase diaktifkan pada keadaan inflamasi oleh spesies oksigen reaktif dan sitokin proinflamasi, yang memecah proteoglikan langsung dari membran sel endotel selama sepsis. Lapisan glikokaliks yang terdegradasi menyebabkan peningkatan permeabilitas terhadap protein plasma dan cairan, menyebabkan kebocoran interstisial. Selain itu, disfungsi endotel bergeser ke

arah fenotip proapoptosis, proinflamasi, proadhesif, dan prokoagulan selama sepsis, sehingga menunjukkan peran sentral disfungsi endotel dalam *cross-talk* selama koagulasi inflamasi.<sup>39</sup>



### 3.2 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

