

TESIS

**KADAR INTERLEUKIN 1 BETA SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN ENSEFALOPATI
SEPSIS PADA PASIEN SEPSIS YANG DIRAWAT DI RUANG PERAWATAN INTENSIF
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO**

*Interleukin-1 Beta Level for Predicting of Sepsis-Associated Encephalopathy in Sepsis Patients
in the Intensive Care Unit at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital*

dr. Sri Rinia Sari Iswanti

C135221015



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**KADAR INTERLEUKIN 1 BETA SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN ENSEFALOPATI
SEPSIS PADA PASIEN SEPSIS YANG DIRAWAT DI RUANG PERAWATAN INTENSIF
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO**

*Interleukin-1 Beta Level for Predicting of Sepsis-Associated Encephalopathy in Sepsis Patients
in the Intensive Care Unit at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital*

dr. Sri Rinia Sari Iswanti

C135221015



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**KADAR INTERLEUKIN 1 BETA SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN ENSEFALOPATI
SEPSIS PADA PASIEN SEPSIS YANG DIRAWAT DI RUANG PERAWATAN INTENSIF
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO**

TESIS

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

PROGRAM STUDI

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Sri Rinia Sari Iswanti

C135221015

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**KADAR INTERLEUKIN 1 BETA SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN ENSEFALOPATI
SEPSIS PADA PASIEN SEPSIS YANG DIRAWAT DI RUANG PERAWATAN INTENSIF
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO**

***Interleukin-1 Beta Level for Predicting of Sepsis-Associated
Encephalopathy in Sepsis Patients in the Intensive Care Unit at Dr.
Wahidin Sudirohusodo Hospital***

dr. Sri Rinia Sari Iswanti

NIM. C135221015

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Anestesiologi dan Terapi
Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada Tanggal
2 Juni 2026 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada

Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama

Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K)
NIP. 19810411 201404 2 001

Pembimbing Pendamping,

dr. Andi Adil, Sp.An-TI, Subsp. An.KV(K)
NIP. 19810404 201503 1 003

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan terapi intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K)
NIP. 19810411 201404 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, Subsp. GH(K), Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama: dr. Sri Rinia Sari Iswanti

NIM: C135221015

Program Studi: Anestesiologi dan Terapi Intensif

Jenjang: PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **"KADAR INTERLEUKIN 1 BETA SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN ENSEFALOPATI SEPSIS PADA PASIEN SEPSIS YANG DIRAWAT DI RUANG PERAWATAN INTENSIF RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO"** adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI (K) selaku pembimbing I dan dr. Andi Adil, Sp.An-TI, Subsp. KV(K) selaku pembimbing II.

Karya ilmiah ini belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 3 Juli 2026

Yang menyatakan,


dr. Sri Rinia Sari Iswanti

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat, karunia, dan bimbingan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan doa sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan lancar, terutama kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala. atas segala nikmat, rahmat, dan karunia-Nya yang senantiasa menyertai setiap langkah penulis, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Dr. dr. Haizah Nurdin, SpAn-TI, Subsp. TI(K) selaku Pembimbing I dan dr. Andi Adil, SpAn-TI, Subsp. An.KV(K) selaku Pembimbing II yang telah dengan sabar membimbing, memberikan arahan, ilmu, serta masukan berharga selama proses penyusunan penelitian.
3. Seluruh Dokter Konsulen Departemen Anestesi Universitas Hasanuddin atas bimbingan ilmu dan pengawasan selama penelitian berlangsung.
4. Ayah, ibu, kakak Risna, kakak Kiki, teman, dan Andi Fuad Ansyari yang dengan Ikhlas, sabar dan tulus mendukung, memanjatkan doa untuk saya dalam menyelesaikan pendidikan dan penelitian ini baik secara moril maupun materil.
5. Pegawai dan staf Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan RSP Universitas Hasanuddin, serta semua pihak yang telah membantu kelancaran pelaksanaan penelitian ini.
6. Rekan-rekan Residen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dukungan moral maupun bantuan tenaga selama penelitian ini berlangsung.
7. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dalam bentuk apapun kepada penulis.

Penulis menyadari penelitian ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk kesempurnaan penelitian ini mendatang. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat dan memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan serta pelayanan medis di kemudian hari.

Makassar, 6 Juli 2026



Sri Rinia Sari Iswanti

KADAR INTERLEUKIN 1 BETA SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN ENSEFALOPATI SEPSIS PADA PASIEN SEPSIS YANG DIRAWAT DI RUANG PERAWATAN INTENSIF RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO

ABSTRAK

Pendahuluan: Ensefalopati sepsis merupakan komplikasi neurologis dari sepsis yang ditandai dengan disfungsi otak akut tanpa adanya infeksi langsung pada sistem saraf pusat. Interleukin-1 beta adalah sitokin proinflamasi yang mungkin berperan penting dalam proses ini.

Tujuan: Mengevaluasi performa diagnostik interleukin-1 β dalam memprediksi ensefalopati terkait sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU).

Metode: Studi observasional ini melibatkan pasien dewasa dengan sepsis yang dirawat di ICU Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Kadar IL-1 β serum diukur pada jam ke-24, bersamaan dengan prokalsitonin dan *C-reactive protein* (CRP). Status neurologis dan tingkat keparahan penyakit dinilai menggunakan skor GCS, SOFA, dan APACHE II. Performa diagnostik dievaluasi menggunakan analisis kurva ROC, yang mencakup AUC, sensitivitas, spesifisitas, PPV, NPV, *positive likelihood ratio*, *negative likelihood ratio*, dan akurasi diagnostik.

Hasil: Dari kohort awal yang terdiri atas 123 pasien sepsis ICU yang masuk secara berurutan, 25 pasien yang mengalami ensefalopati terkait sepsis dan 25 pasien kontrol tanpa ensefalopati terkait sepsis disertakan dalam analisis biomarker akhir. Pada jam ke-24, kadar IL-1 β secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan ensefalopati terkait sepsis dibandingkan dengan pasien tanpa ensefalopati. Analisis ROC menunjukkan bahwa IL-1 β memiliki nilai AUC sebesar 0,935 (IK 95%: 0,872–0,990; $p < 0,001$). Pada nilai ambang batas $>28,5$ pg/mL, IL-1 β menunjukkan sensitivitas 84,0%, spesifisitas 80,0%, PPV 80,8%, NPV 83,3%, dan akurasi 82,0%. Prokalsitonin dan CRP menunjukkan performa diagnostik yang lebih rendah, dengan nilai AUC masing-masing sebesar 0,827 dan 0,782. Dalam model regresi logistik *Firth penalized* yang telah disesuaikan, kadar IL-1 β pada jam ke-24 tetap berhubungan dengan ensefalopati terkait sepsis setelah penyesuaian terpisah terhadap usia, skor SOFA, dan skor APACHE II.

Kesimpulan: Kadar IL-1 β yang diukur pada jam ke-24 menunjukkan performa diskriminatif yang sangat baik untuk memprediksi ensefalopati terkait sepsis pada pasien sakit kritis dengan sepsis, serta berpotensi menjadi biomarker tambahan untuk mendukung stratifikasi risiko neurologis sejak dini. Diperlukan studi multisenter berskala lebih besar dengan analisis yang disesuaikan untuk memvalidasi kegunaan klinisnya.

Kata kunci: Interleukin-1 β ; ensefalopati sepsis; sepsis; unit perawatan intensif; prokalsitonin; *C-reactive protein*; akurasi diagnostic

*INTERLEUKIN-1 BETA LEVEL FOR PREDICTING OF SEPSIS-ASSOCIATED
ENCEPHALOPATHY IN SEPSIS PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT AT DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL*

ABSTRACT

Introduction: Sepsis-associated encephalopathy is a neurological complication of sepsis characterized by acute brain dysfunction in the absence of direct central nervous system infection. Interleukin-1 beta is a proinflammatory cytokine that may play an important role in this process.

Objective: To evaluate the diagnostic performance of interleukin-1 β in predicting sepsis-associated encephalopathy among patients with sepsis admitted to the intensive care unit.

Methods: This observational study included adult patients with sepsis admitted to the ICU Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. Serum IL-1 β was measured at 24 hours, alongside procalcitonin and C-reactive protein. Neurological status and disease severity were assessed using GCS, SOFA, and APACHE II scores. Diagnostic performance was evaluated using ROC curve analysis, including AUC, sensitivity, specificity, PPV, NPV, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and diagnostic accuracy.

Results: From a parent cohort of 123 consecutive septic ICU patients, 25 patients who developed sepsis-associated encephalopathy and 25 non-SAE controls were included in the final biomarker analysis. At 24 hours, IL-1 β levels were significantly higher in patients with sepsis-associated encephalopathy than in those without encephalopathy. ROC analysis showed that IL-1 β had an AUC of 0.935 (95% CI: 0.872–0.990; $p < 0.001$). At a cut-off value of >28.5 pg/mL, IL-1 β showed 84.0% sensitivity, 80.0% specificity, 80.8% PPV, 83.3% NPV, and 82.0% accuracy. Procalcitonin and CRP showed lower diagnostic performance, with AUC values of 0.827 and 0.782, respectively. In adjusted Firth penalized logistic regression models, 24-hour IL-1 β remained associated with SAE after separate adjustment for age, SOFA score, and APACHE II score.

Conclusion: IL-1 β measured at 24 hours demonstrated excellent discriminatory performance for predicting sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients with sepsis and may serve as an adjunctive biomarker to support early neurological risk stratification. Larger multicenter studies with adjusted analyses are required to validate its clinical utility.

Keywords: Interleukin-1 β ; sepsis-associated encephalopathy; sepsis; intensive care unit; procalcitonin; C-reactive protein; diagnostic accuracy

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL DEPAN	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGANTAR	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
PENDAHULUAN	13
1.1. Latar Belakang	13
1.2. Rumusan Masalah	14
1.3. Tujuan Penelitian	14
1.4. Hipotesis.....	15
1.5. Manfaat Penelitian	15
BAB II.....	16
TINJAUAN PUSTAKA	16
2.1. Sepsis dan syok sepsis.....	16
2.2. Ensefalopati Sepsis.....	23
2.3. Interleukin (IL) -1β.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Disfungsi imunologi pada pasien sepsis (Jarczak, et al., 2021)	21
Gambar 2. Perubahan respon imun selama perjalanan sepsis dan syok sepsis (Jarczak, et al., 2021).....	22
Gambar 3. Alur diagnosis sepsis dan syok sepsis (Singer, et al., 2016).....	23
Gambar 4. Patofisiologi ensefalopati sepsis. (Wang, et al., 2024).....	28
Gambar 5. Peran sitokin dalam patofisiologi ensefalopati sepsis. (Wang, et al., 2024) .	29
Gambar 6. Pola EEG yang ditemukan pada ensefalopati sepsis. (Sonnevile, et al., 2023)	35
Gambar 7. Alur diagnosis ensefalopati sepsis (Chaudhry & Duggal, 2014)	36
Gambar 8. Representasi struktur interleukin-1 β . (Kaneko, et al., 2019)	37
Gambar 9. Kerangka teori.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 10. Kerangka konsep.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 11. Alur penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 12. Kurva ROC IL-1 β , CRP, dan procalcitonin saat admisi dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis	Error! Bookmark not defined.
Gambar 13. Kurva ROC IL-1 β , Procalcitonin, CRP 24 jam dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Confusion Assessment Method di ICU	30
Tabel 2. Penilaian Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	31
Tabel 3. Skor Adaptation to Intensive Care Environment (ATICE) (De Jonghe, et al., 2003)	32
Tabel 4. Skala Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) (Almojuela, et al., 2018).....	33
Tabel 5. Karakteristik dasar subjek penelitian	Error! Bookmark not defined.
Tabel 6. Distribusi penyakit komorbid pada pasien sepsis (n=50) di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 7. Distribusi sumber infeksi pada pasien sepsis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 8. Distribusi mikroorganisme pada pasien sepsis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 9. Perbandingan lama rawat inap pada pasien sepsis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 10. Perbandingan tingkat mortalitas pada pasien sepsis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 11. Perbandingan kadar IL-1 β , CRP, procalcitonin saat admisi dan 24 jam dengan skor GCS, SOFA, dan APACHE II pada pasien sepsis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 12. Perbandingan hasil uji diagnostik IL-1 β , CRP, dan procalcitonin saat admisi dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 13. Validitas (PPV, NPV, LRP, LRN) dan akurasi diagnosis IL-1 β , procalcitonin, dan CRP saat admisi dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien kritis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 14. Perbandingan hasil uji diagnostik IL-1 β , CRP, dan Procalcitonin 24 jam dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.
Tabel 15. Validitas (PPV, NPV, LRP, LRN) dan akurasi diagnosis IL-1 β , procalcitonin, dan CRP 24 jam dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien kritis di ICU RS Wahidin Sudirohusodo	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi persetujuan etik	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 2. Daftar riwayat hidup.....	Error! Bookmark not defined.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Ensefalopati sepsis merupakan sindrom neurologis berat yang ditandai dengan disfungsi difus otak akibat sepsis, yang merupakan kondisi yang mengancam jiwa akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Ensefalopati sepsis lebih sering didefinisikan sebagai ensefalopati akut yang terjadi selama sepsis atau syok sepsis, dan tidak berhubungan dengan penyebab lain selain sepsis. (Sonneville, et al., 2023) Ensefalopati sepsis merupakan penyebab ensefalopati paling sering ditemukan di perawatan intensif. Insiden ensefalopati sepsis berkisar 9% hingga 71%, dengan kejadian lebih tinggi pada pasien dengan disfungsi hepar, ginjal, atau multi organ. Ensefalopati sepsis merupakan faktor risiko yang tinggi untuk kematian dan gangguan kognitif jangka panjang pada pasien dengan sepsis. (Wang, et al., 2024)

Dalam sebuah studi dimana ensefalopati sepsis diartikan sebagai GCS < 15 atau adanya tanda delirium, insiden ensefalopati sepsis dilaporkan sebesar 53% di ICU multisenter di Prancis, dan 68% dalam studi kohort pada pasien sepsis di Amerika Serikat berdasarkan basis data MIMIC-IV dan eICU. Tingkat keparahan ensefalopati sepsis berkaitan dengan mortalitas. Pasien dengan GCS 3 hingga 8 memiliki prognosis yang buruk (HR 3.37, 95% CI 2.82 – 4.03). Gangguan status mental ringan dengan GCS 13 atau 14 juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian (HR 1.38, 95% CI 1.09–1.38). (Sonneville, et al., 2023). Sebuah penelitian yang dilakukan di Bali, Indonesia tahun 2019-2022 menunjukkan sebanyak 227 pasien yang dirawat dengan sepsis di ICU mengalami gangguan kognitif, dengan mayoritas terjadi pada usia ≥ 60 tahun (56,32%) dan angka mortalitas mencapai 61,73%. (Sipahutar & Widyantara, 2022)

Pada fase akut, pasien dengan ensefalopati sepsis biasanya menunjukkan gejala akut dari ensefalopati, mulai dari delirium hingga koma. Patofisiologi ensefalopati sepsis cukup kompleks dan melibatkan berbagai mekanisme yang menyebabkan disfungsi dan kerusakan otak. Salah satu mekanisme utamanya adalah pelepasan sitokin proinflamasi, yang menyebabkan kerusakan sawar darah otak, yang diikuti dengan influks sel imun dan mediator inflamasi ke dalam otak. Inflamasi memicu aktivasi mikroglia, yaitu sel imun di dalam sel, yang kemudian melepas sitokin dan spesies oksigen reaktif, yang menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel saraf. Mekanisme lain yang terjadi pada fase akut yaitu hipoksia serebral, gangguan metabolik, kerusakan mikrovaskular dan sawar darah otak, dan ketidakseimbangan neurotransmitter. Ensefalopati sepsis dapat dipicu atau diperberat oleh penyebab sekunder, seperti kelainan sistemik, disfungsi renal atau hepar, faktor lingkungan, dan penggunaan agen neurotoksik. (Sonneville, et al., 2023)

Ensefalopati sepsis merupakan kondisi kritis yang memengaruhi prognosis fungsional dan harapan hidup pasien sepsis. Berdasarkan studi terakhir, ensefalopati sepsis disebabkan oleh degenerasi sel endotel, peningkatan permeabilitas sawar darah otak, dan hilangnya protein penghubung dan influks mediator inflamasi seperti interleukin (IL)-1 β ke dalam otak. (Ren, et al., 2020) Dibandingkan dengan pasien sepsis, pasien dengan ensefalopati sepsis memiliki kadar IL-1 β yang lebih tinggi, dan kadarnya akan menurun saat ensefalopati tertangani. (Serantes, et al., 2006)

Beberapa marker telah diteliti untuk menjelaskan hubungannya dengan ensefalopati sepsis. Hsu dkk. dalam sebuah penelitian pada pasien anak dengan syok sepsis menjelaskan adanya peningkatan biomarker NSE dan S100 beta yang menunjukkan adanya inflamasi dalam otak pada hari ketujuh perawatan. Spapen dkk. menjelaskan kadar S100 beta mencapai puncaknya pada hari 2-3 perawatan di ICU. (Zenaide & Gusmao-Flores, 2013) Zhu B dkk. menilai kadar TNF- α pada pasien dengan ensefalopati sepsis dengan nilai rata-rata 6.52 ± 1.48 pg/mL (nilai normal: 0-8.1 pg/mL), yang diperiksa pada awal perawatan di perawatan intensif. (Zhu, et al., 2024)

Prediksi dini kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis sangat penting karena tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada pasien sepsis yang mengalami ensefalopati. Beberapa literatur menjelaskan kuatnya hubungan IL-1 β terhadap kejadian ensefalopati sepsis. Namun penelitian terhadap kadar IL-1 β sebagai prediktor kejadian ensefalopati sepsis pada populasi sepsis di Indonesia secara umum dan di Makassar secara khusus belum pernah dilakukan. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk menilai kadar IL-1 β sebagai prediktor kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di ruang perawatan intensif Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah interleukin 1 beta (IL-1 β) dapat memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di ruang perawatan intensif?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar interleukin 1 beta (IL-1 β) dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di ruang perawatan intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui angka kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di ruang perawatan intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Menilai kadar interleukin 1 beta (IL-1 β), procalcitonin, dan *C-reactive protein* pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

3. Menilai sensitivitas, spesifisitas, dan cut-off interleukin 1 beta (IL-1 β) dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di ruang perawatan intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Menilai validitas (PPV, NPV, LR+ dan LR-) dan akurasi diagnostik interleukin 1 beta (IL-1 β) dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di ruang perawatan intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu Interleukin (IL)-1 β merupakan prediktor dini terjadinya ensefalopati sepsis pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai penggunaan interleukin 1 beta (IL-1 β) dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis.

1.5.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai alat yang lebih akurat dalam memprediksi kejadian ensefalopati sepsis pada pasien sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis dan syok sepsis

2.1.1. Definisi

Sepsis merupakan disfungsi organ yang membahayakan jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh pasien terhadap infeksi. Sepsis dan syok sepsis merupakan masalah kesehatan utama, yang berdampak pada jutaan pasien di seluruh dunia setiap tahun dan menyebabkan kematian pada satu dari tiga pasien yang terkena sepsis. Identifikasi dini dan manajemen yang tepat pada fase awal setelah terjadi sepsis dapat meningkatkan perbaikan kondisi pasien. (Evans, et al., 2021)

Konsensus internasional Sepsis-3 menjelaskan definisi dari sepsis dan syok sepsis. Sepsis merupakan disfungsi organ yang membahayakan jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh pasien terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diketahui dengan perubahan akut pada total skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 setelah terjadinya infeksi. Skor SOFA ≥ 2 menunjukkan risiko mortalitas sekitar 10% pada populasi pasien dengan terduga infeksi. Pada pasien dengan disfungsi sedang dapat mengalami perburukan, yang menunjukkan beratnya kondisi ini dan membutuhkan intervensi yang cepat dan tepat. Pasien dengan terduga infeksi yang kemungkinan membutuhkan perawatan lama di ruang perawatan intensif (ICU) atau mengalami perburukan dapat diidentifikasi dengan cepat menggunakan skor qSOFA, yaitu perubahan status mental, tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg, dan laju pernapasan ≥ 22 kali/menit. (Singer, et al., 2016) (Prescott, et al., 2026)

Syok sepsis merupakan bagian dari sepsis dimana penyebab kelainan sirkulasi dan selular/metabolik cukup berat hingga meningkatkan mortalitas. Pasien dengan syok sepsis yaitu pasien yang memenuhi kriteria sepsis dengan kadar laktat serum > 2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun dengan resusitasi cairan yang adekuat. (Singer, et al., 2016)

Istilah sepsis berasal dari Bahasa Yunani yang berarti pembusukan atau bahan organik yang membusuk. Saat ini sepsis diartikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon pasien terhadap infeksi. Sejak tahun 2016, definisi sepsis tidak lagi mempertimbangkan adanya sindrom respon inflamasi sistemik, tetapi membutuhkan adanya infeksi disertai disfungsi organ yang diindikasikan dengan perubahan akut dalam *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) setidaknya dua poin. Syok sepsis diartikan sebagai sepsis disertai kegagalan sirkulasi dengan peningkatan risiko kematian, yang diindikasikan dengan hipotensi yang membutuhkan terapi vasopressor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata 65 mmHg atau lebih dan kadar laktat serum lebih dari 2 mmol/L meskipun dengan resusitasi cairan yang adekuat. Indeks lain untuk hipoperfusi jaringan (yaitu gangguan status mental, oliguria, pengisian kapiler yang terlambat) dapat diterima sebagai pengukuran alternatif bila pemeriksaan laktat serum tidak tersedia. (Velez-Gimon, 2021)

2.1.2. Epidemiologi

Di negara maju, kejadian kasus sepsis sekitar 6% dari semua pasien yang dirawat dan 10-37% dari semua pasien yang dirawat di ICU. Angka mortalitas akibat sepsis dan syok sepsis bervariasi, sekitar 15% dan 22%. Di negara berkembang, angka mortalitas akibat sepsis dan syok sepsis lebih tinggi yaitu sekitar 50%. (Velez-Gimon, 2021) Di Indonesia, didapatkan kejadian sepsis dan syok septik di ICU suatu rumah sakit swasta tipe B sebesar 40.1%, dengan kejadian sepsis saja sebesar 25.2% dan kejadian syok septik sebesar 15.0% dari total pasien yang dirawat di ICU tersebut. Kematian pada kasus syok septik adalah sebesar 68.3%, sedangkan kematian pada pasien sepsis (tanpa syok septik) adalah 37.7%. Morbiditas dan mortalitas pada sepsis dan syok septik pada penelitian ini sesuai dengan morbiditas dan mortalitas sepsis dan syok septik di dunia, kecuali angka kematian pada pasien syok sepsis yang lebih tinggi. (Wicaksono, et al., 2022)

2.1.3. Patofisiologi

Sepsis merupakan gangguan keseimbangan antara inflamasi dan anti inflamasi. Peningkatan jalur pro dan anti inflamasi menyebabkan pelepasan secara sistemik dari sitokin, mediator, molekul patogen, yang menyebabkan aktivasi koagulasi, dan komplemen kaskade. Pengenalan *pathogen-derived molecular patterns* (PAMP, seperti endo dan eksotoksin, lipid, atau susunan DNA) atau sinyal berbahaya (*damage-associated molecular patterns*; DAMP) merupakan sinyal pencetus. Molekul ini mengaktifkan reseptor spesifik (*toll-like receptor*, TLR) pada permukaan *antigen-presenting cell* (APC) dan monosit, sehingga

menginisiasi gejala klinis sepsis melalui transkripsi gen yang terlibat dalam inflamasi, metabolisme sel, dan sistem imun adaptif. Peningkatan jalur pro dan anti inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan, yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi multi organ. Pada beberapa pasien, imunosupresi yang disebabkan oleh penurunan molekul permukaan sel, peningkatan apoptosis sel imun, dan kekurangan sel T, yang menyebabkan “imunoparalisis” pada perjalanan penyakit dan memengaruhi kerentanan pasien terhadap infeksi nosokomia, pathogen oportunistik, dan reaktivasi virus. Ikatan PAMP dan DAMP terhadap TLR pada APC dan monosit menyebabkan transduksi sinyal, menyebabkan translokasi NF- κ B dari sel B aktif ke dalam nukleus sel. Hal ini menyebabkan ekspresi “gen aktivasi dini”, termasuk berbagai interleukin pro inflamasi (IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan interferon (IFN). Ekspresi gen ini menyebabkan aktivasi sitokin (seperti IFN- γ , IL-6, IL-8), jalur komplemen dan koagulasi, dan melalui umpan balik negatif menurunkan komponen sistem imun adaptif. Proses ini dapat terlihat pada fase awal sepsis dengan peningkatan sitokin pro dan anti inflamasi. (Jarczак, et al., 2021)

Neutrofil merupakan lini pertama dalam melawan patogen. Beberapa infeksi bakteri menyebabkan pelepasan neutrofil matur dan imatur dari sumsum tulang melalui granulosit. Saat teraktivasi melalui PAMP atau DAMP, neutrofil imatur menunjukkan penurunan kapasitas fagositosis dan oksidasi. Perburukan gejala klinis biasanya disertai dengan peningkatan kadar sel-sel ini, yang selanjutnya meningkatkan produksi dan pelepasan spontan dari *neutrophil extracellular traps* (NET). NET merupakan struktur ekstraseluler yang terdiri dari kromatin dengan granuler dan protein nukleus yang memiliki potensi untuk imobilisasi patogen secara luas, seperti bakteri Gram positif dan Gram negatif, virus, jamur, protozoa dan parasit yang tidak dapat difagositosis karena ukurannya yang terlalu besar. Pelepasan NET dipicu oleh sitokin dan kemokin, serta agonis trombosit (thrombin, ADP, kolagen, asam arakidonat) dan antibodi. Peningkatan NET disebabkan oleh produksi berlebihan atau insufisiensi degradasi yang dapat menyebabkan hiperkoagulasi dan kerusakan endotel. (Jarczак, et al., 2021)

Sepsis sering dikaitkan dengan koagulopati, yang merupakan komplikasi serius dan berperan dalam disfungsi organ. Sebuah penelitian yang meneliti 1895 pasien sepsis dari Jepang menunjukkan bahwa 29% pasien kritis dengan sepsis didiagnosis dengan koagulopati akibat sepsis, yang menyerupai *disseminated intravascular coagulation* (DIC). DIC diartikan sebagai sindrom yang ditandai dengan aktivasi koagulasi intravaskular dengan hilangnya lokalisasi yang berasal dari berbagai penyebab. Kondisi ini dapat terjadi akibat kerusakan mikrovaskular, yang dapat menyebabkan disfungsi organ. DIC akibat sepsis yaitu aktivasi koagulasi sistemik dengan penekanan fibrinolysis yang menyebabkan disfungsi organ dan inflamasi sistemik. (Jarczак, et al., 2021)

Sel endotel kehilangan fungsi anti koagulasi setelah stimulasi proinflamasi dan tidak dapat mempromosikan koagulasi akibat penurunan ekspresi trombomodulin dan heparin sulfat pada permukaan sel dan peningkatan ekspresi faktor jaringan. Peningkatan ekspresi faktor jaringan oleh endothelium yang diaktifkan oleh patogen, faktor jaringan dari monosit, dan mikropartikel leukositik dapat mengaktifkan kaskade koagulasi. Serin protease thrombin mengaktifkan G-protein dan reseptor-1 protease pada sel endotel, meningkatkan respon endotel seperti hiperpermeabilitas, ekspresi molekul adhesi, dan produksi sitokin. (Jarczak, et al., 2021)

Pada kasus sepsis yang menyebabkan sindrom disfungsi organ multipel, paru merupakan sistem organ yang paling sering mengalami kerusakan, dan patologi utama pada paru jarang ditemukan. ARDS yang disebabkan oleh sepsis disebabkan oleh hubungan antara sitokin dan mediator seluler yang merusak unit alveokapiler dan dapat diklasifikasikan dalam tiga fase: (Jarczak, et al., 2021)

- Fase eksudatif, ditandai dengan edema dan perdarahan alveolus dalam beberapa hari pertama
- Fase proliferasif, ditandai dengan organisasi dan perbaikan
- Fase fibrotik, biasanya setelah 3-4 minggu setelah onset ARDS dan ditandai dengan fibrosis kolagen.

Kerusakan langsung dan tidak langsung pada endotel paru menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler, yang menyebabkan eksudasi progresif. Protein plasma dalam cairan ini menyebabkan inaktivasi faktor surfaktan, dan produksi surfaktan akan menurun akibat kerusakan dari sel pneumosit tipe 2. Defisiensi surfaktan menyebabkan peningkatan tekanan pada permukaan intraalveolar, yang menyebabkan mikroatektasis difus. Pelepasan mediator inflamasi dari neutrofil dan makrofag yang bermigrasi ke dalam alveolus dan ruang interstisial menyebabkan kerusakan sel endotel secara difus. Selain itu, terdapat deposisi leukosit dan trombosit serta destruksi sel pneumosit tipe I secara progresif, sedangkan sel pneumosit tipe II mengalami hiperplasia. Seluruh proses ini menyebabkan kerusakan alveolus difus. Kerusakan paru biasanya dapat sembuh jika ditangani cepat. Tetapi jika terjadi eksudasi persisten disertai infiltrasi neutrofil, sel mononukleus, fibroblast, dan limfosit, gagal napas akan berlanjut dan fibrosis pulmoner akan mengubah struktur paru. Kolagen akan terakumulasi, dan bronkiektasis dan fibrosis duktus alveolus akan menyebabkan peningkatan ruang rugi paru. (Jarczak, et al., 2021)

Istilah disfungsi jantung akibat sepsis digunakan untuk menjelaskan berbagai gangguan jantung akut yang disebabkan oleh sepsis. Kardiomiopati sepsis merupakan kompleks disfungsi jantung yang memengaruhi kedua ventrikel. Secara klinis, kondisi ini merupakan kegagalan sirkulasi disertai dengan infeksi sistemik. Perbedaan gejala klinis

disfungsi jantung pada pasien dengan gagal jantung tidak terkompensasi dengan etiologi non sepsis terletak pada gangguan seluruh parameter hemodinamik (*preload*, *afterload*, dan mikrosirkulasi). Tidak seperti patologi miokardium lain, kardiomiopati sepsis membutuhkan pendekatan multimodal untuk menegakkan diagnosis dan memberikan terapi. Mekanisme patofisiologi yang mendasari dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok: gangguan sirkulasi miokardium, depresi jantung, dan gangguan fungsi mitokondria jantung. (Jarczак, et al., 2021)

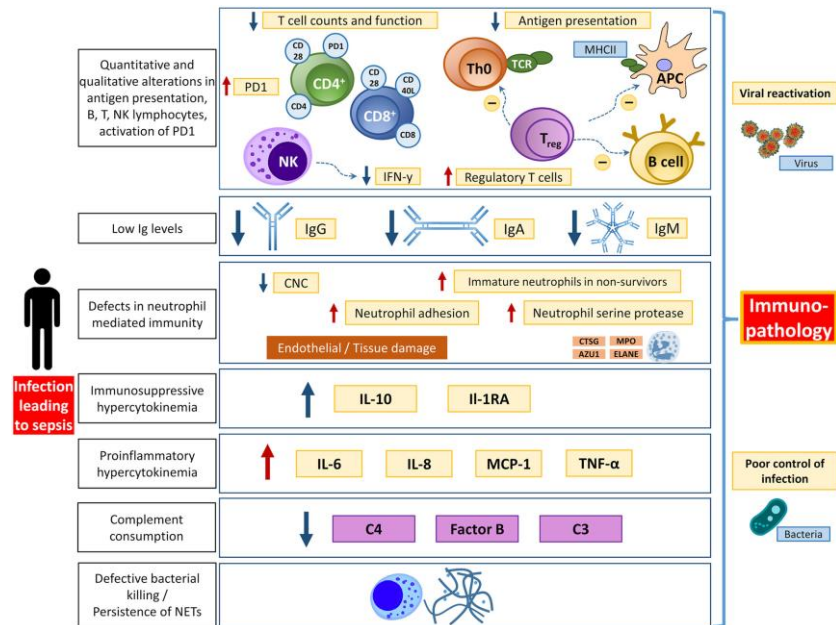
Keseimbangan status cairan intravaskular merupakan syarat utama untuk fungsi jantung, dan hilangnya tonus vascular akibat vasodilatasi arteri merupakan salah satu penyebab utama ketidakstabilan hemodinamik akibat sepsis. Mempertahankan aliran darah koroner tidak mencegah terjadinya disfungsi miokardium, karena kerusakan endotel dapat menyebabkan maldistribusi mikrosirkulasi. (Jarczак, et al., 2021)

Depresi miokardium secara langsung disebabkan oleh penurunan respon adrenergik miokardium akibat penurunan regulasi reseptor β -adrenergik dan komponennya yang disebabkan oleh mediator proinflamasi. Interleukin- 1β dan TNF- α berperan langsung terhadap kontraktilitas jantung. Interleukin-1 menstimulasi peningkatan sintesis nitrat oksida (NO) melalui NO sintase (NOS) sehingga meningkatkan efeknya terhadap sistem kardiovaskular. Akibat efek nitrat oksida pada reseptor β -adrenergik dan mitokondria, NO dikaitkan dengan keparahan disfungsi jantung dan peningkatan mortalitas. Peningkatan kadar prostanoid (prostasiklin dan tromboksan) dapat memperbaiki fungsi endotel koroner. Mekanisme lain dari disfungsi jantung yang disebabkan oleh sepsis adalah keterlibatan sistem komplemen. Aktivasi faktor komplemen C5 (C5a) sebagai mediator proinflamasi yang kuat meningkatkan pelepasan enzim granular, pelepasan sitokin dan ROS, dan peningkatan kemotaksis neutrofil. (Jarczак, et al., 2021)

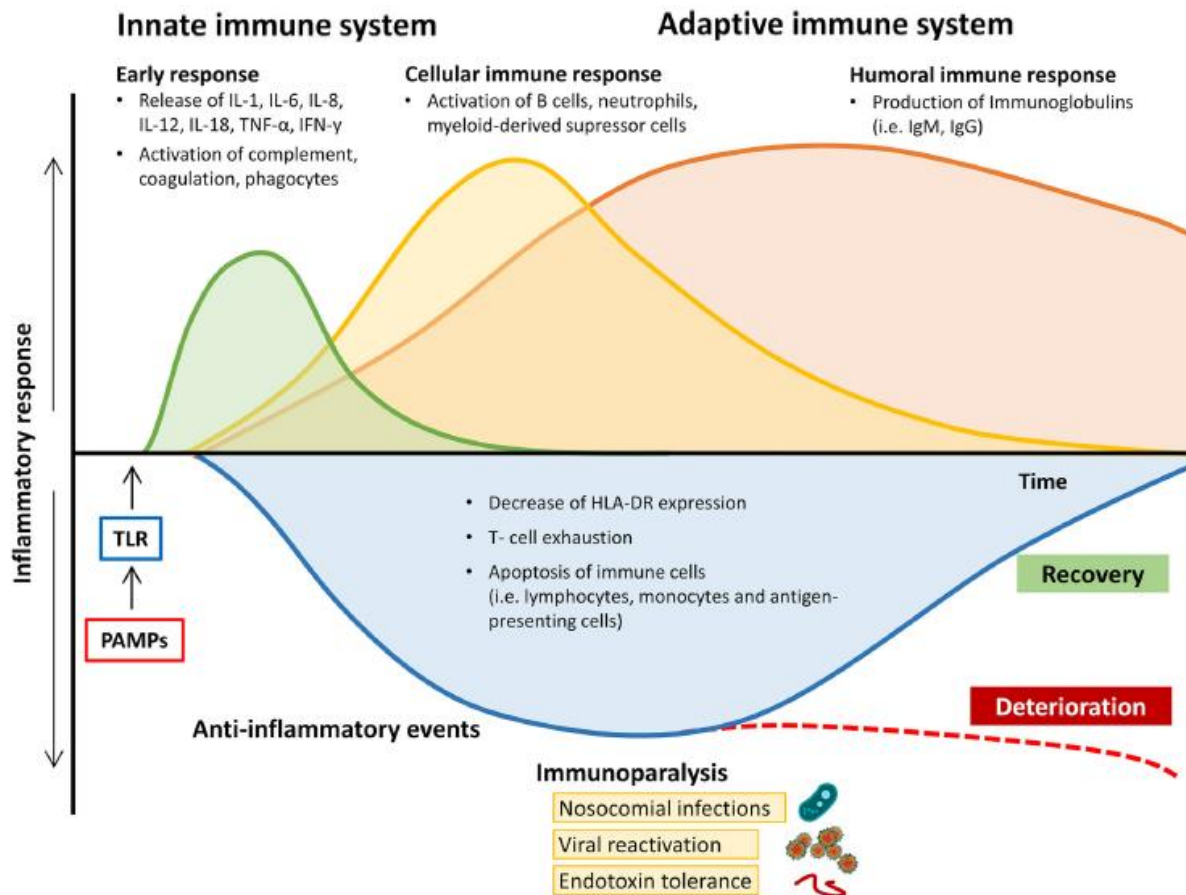
Disfungsi metabolisme pada mitokondria dapat menyebabkan kardiomiopati. Kardiomiosit mengandung banyak mitokondria, yang menjelaskan hubungan disfungsi jantung pada sepsis dan akibat dari disfungsi mitokondria. Peningkatan kadar ROS dan spesies nitrogen reaktif memiliki dampak negatif terhadap fosforilasi oksidatif dan secara langsung menghambat respirasi mitokondria, yang dapat menyebabkan apoptosis. Konsumsi dan defisiensi antioksidan (asam askorbat, α -tocopherol) selama sepsis dapat meningkatkan stres oksidatif dan dikaitkan dengan kegagalan organ pada sepsis. (Jarczак, et al., 2021)

Keseimbangan distribusi ion Ca^{2+} berkaitan dengan regenerasi adenosin trifosfat (ATP). Tetapi sitokin dan mediator lain menyebabkan kelebihan ion Ca^{2+} dalam mitokondria sehingga mengganggu fungsi retikulum sarkoplasma. Kelebihan kalsium

menyebabkan terbukanya *mitochondrial permeability transition pores* (mPTP) dan selanjutnya kaspase protein menyebabkan kerusakan mitokondria. Dengan bantuan mPTP, *circular mitochondrial DNA* (mtDNA) dapat dilepaskan dari mitokondria yang dapat mengaktifkan respon imun melalui TLR-9, dan kadar plasma lebih rendah pada pasien sepsis. (Jarczак, et al., 2021)



Gambar 1. Disfungsi imunologi pada pasien sepsis (Jarczак, et al., 2021)

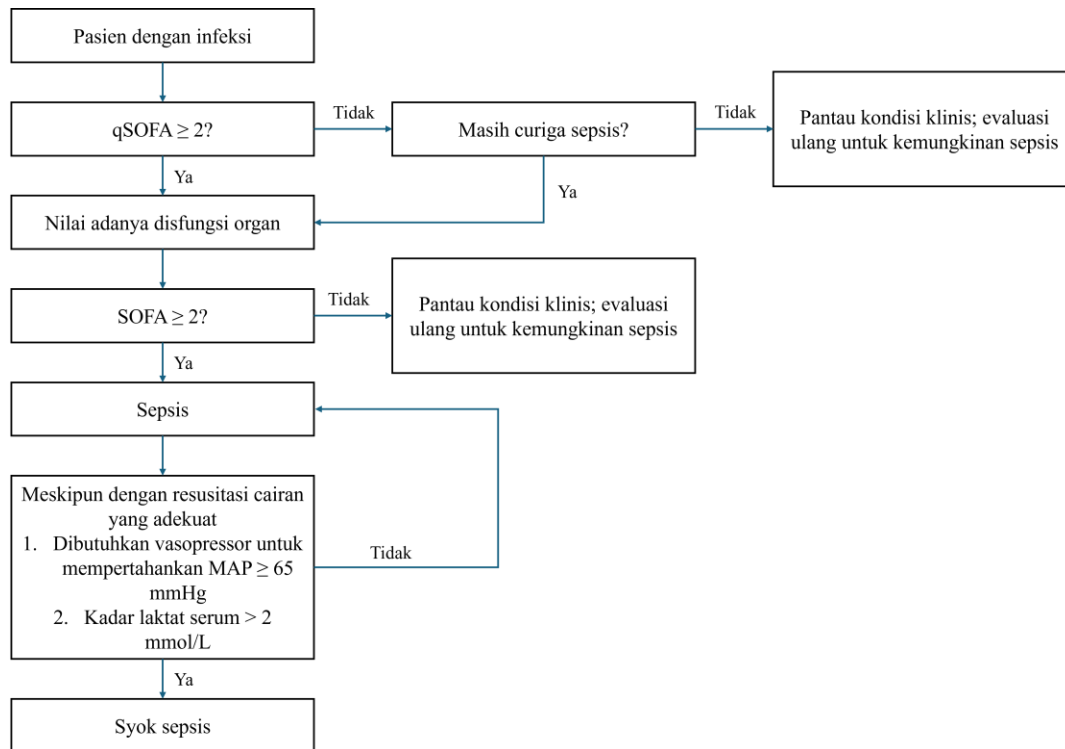


Gambar 2. Perubahan respon imun selama perjalanan sepsis dan syok sepsis (Jarczack, et al., 2021)

2.1.4. Diagnosis sepsis dan syok sepsis

Prosedur diagnostik dasar untuk mendiagnosis infeksi pada pasien dengan dugaan sepsis terdiri dari pencarian lokasi infeksi dan identifikasi patogen yang mendasarinya. Setidaknya dua set kultur darah harus diperoleh sebelum terapi antimikroba dimulai. Selain itu, sampel mikrobiologi perlu diambil dari lokasi infeksi yang diduga. Lokasi infeksi perlu dikonfirmasi dengan teknik pencitraan seperti ultrasonografi, sinar-X, atau CT-scan. (Bloos, 2018)

Beberapa alat dan variabel klinis digunakan untuk pemeriksaan dini sepsis, seperti kriteria sindrom respon inflamasi sistemik, tanda vital, tanda infeksi, kriteria *quick Sequential Organ Failure Score* (qSOFA) atau *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), *National Early Warning Score* (NEWS), atau *Modified Early Warning Score* (MEWS). Kriteria qSOFA terdiri dari tiga variabel untuk memprediksi kematian dan lama perawatan di ICU pada pasien dengan atau dicurigai dengan sepsis, yaitu terdiri dari Glasgow Coma Scale < 15, laju pernapasan ≥ 22 kali/menit, dan tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg. Jika terdapat dua variabel maka dikatakan sebagai qSOFA positif. (Singer, et al., 2016)



Gambar 3. Alur diagnosis sepsis dan syok sepsis (Singer, et al., 2016)

2.2. Ensefalopati Sepsis

2.2.1. Definisi

Sepsis dan komplikasinya merupakan penyebab paling sering terjadinya kematian di ruang perawatan intensif. Selama perjalanan sepsis, otak tidak hanya berperan dalam regulasi sistem imun tetapi juga sebagai organ target dari sepsis. Ensefalopati sepsis merupakan faktor risiko kematian dan gangguan kognitif pada pasien dengan sepsis. Gejala klinis dari ensefalopati sepsis adalah disfungsi otak difus yang tidak dapat dilokalisasi dan dapat menyebabkan disfungsi kognitif akut dan kronik. Delirium merupakan manifestasi klinis yang penting dan dapat menjadi gejala pertama yang muncul. Pasien dengan kasus ringan ditandai dengan berkurangnya perhatian dan kewaspadaan, kecemasan, dan delirium, yang dapat berkembang menjadi kesadaran berkabut dan koma pada pasien dengan ensefalopati sepsis berat. Disfungsi kognitif yang lama, termasuk disfungsi pada memori, perhatian, kelancaran verbal, dan fungsi eksekutif, dapat berdampak pada kualitas hidup pasien. (Wang, et al., 2024)

Sepsis merupakan kondisi mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Untuk membedakan antara disfungsi otak akibat sepsis dan infeksi intrakranial, ensefalopati sepsis diperkenalkan dan dijelaskan sebagai disfungsi otak difus akibat respon inflamasi sistemik terhadap penyakit tanpa bukti klinis atau laboratorium yang mengarah pada infeksi otak langsung. Ensefalopati sepsis dan delirium

akibat sepsis merupakan gejala neurologi dari sepsis. Delirium akibat sepsis, subtype dari ensefalopati sepsis, merupakan gangguan kognitif akut dan fluktuatif yang terjadi akibat sepsis. Pasien dengan ensefalopati sepsis biasanya menunjukkan gejala perubahan status mental, ditandai dengan gangguan kognitif, gangguan kesadaran, disorientasi, agitasi, rigiditas, dan koma. (Zhang, et al., 2024)

2.2.2. Epidemiologi

Ensefalopati merupakan salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada sepsis dan dapat terjadi pada semua stadium sepsis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa 9-71% pasien dengan sepsis akan mengalami ensefalopati. Sebuah penelitian pada 69 pasien sepsis di ICU menunjukkan angka mortalitas 0% pada pasien tanpa ensefalopati, 35% pada pasien dengan ensefalopati ringan, dan 53% pada pasien dengan ensefalopati berat. Penelitian lain melaporkan bahwa insiden disfungsi otak pada pasien sepsis sebesar 84%. Sebuah penelitian oleh Zhang dkk. menunjukkan kejadian ensefalopati sepsis sebesar 17,7% dan skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II yang tinggi dengan skor Glasgow Coma Scale (GCS) yang rendah memiliki kemungkinan yang besar untuk kejadian ensefalopati sepsis. Studi terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan ensefalopati sepsis membutuhkan bantuan ventilasi mekanik dan perawatan ICU serta angka mortalitas yang tinggi. Sehingga pengenalan dini ensefalopati pada pasien sepsis dan intervensi dini yang aktif untuk menurunkan risiko kejadian ensefalopati sepsis sangat penting untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. (Zhang, et al., 2012)

2.2.3. Patofisiologi

Patofisiologi ensefalopati sepsis melibatkan beberapa faktor. Salah satu penyebab kerusakan otak saat sepsis adalah peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi yang signifikan. Selain itu, aktivasi mikroglia dan astrosit menyebabkan perubahan homeostasis di otak. Neuroinflamasi meningkatkan kebutuhan metabolisme, menyebabkan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria, produksi spesies oksigen reaktif, dan induksi sinyal proapoptotik yang memengaruhi sel glial, neuron, dan struktur dari sawar darah otak. Perubahan metabolisme dan hemodinamik mendahului gangguan kognitif dan perubahan struktural pada substansia nigra dan alba di otak. Pada proses patologi sepsis, perubahan pada metabolisme otak menjadi faktor utama penyebab ensefalopati. (Wang, et al., 2024)

1. Kerusakan dan disfungsi sawar darah otak

Sawar darah otak terdiri dari sel endotel, astrosit, dan sel adventisia. Pada kondisi fisiologis, sawar darah otak mengatur aliran darah serebrovaskular melalui pengaturan mikrosirkulasi sistem saraf, membatasi faktor berbahaya di jaringan otak, dan menyediakan lingkungan internal stabil untuk jaringan otak. Pada fase awal

sepsis, respon inflamasi sistem imun mengalami aktivasi yang berlebihan, dan pelepasan sitokin yang banyak menyebabkan aktivasi dan disfungsi sel endotel serebrovaskular. Pada kondisi sepsis, celah antar sel endotel vaskular terbuka, dan ekspresi protein *tight junction* berkurang. Selain itu, sitokin dan endotoksin dalam darah dapat merusak sel endotel serebrovaskular dan meningkatkan permeabilitas sawar darah otak. Aktivasi sistem komplemen dapat mengaktifkan sel glial, menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi sehingga memperberat kerusakan sawar darah otak. Disfungsi sawar darah otak berperan penting pada patofisiologi ensefalopati sepsis karena sistem saraf pusat sangat rentan terhadap faktor neurotoksik seperti radikal bebas, sitokin, protein intravaskular, dan sel inflamasi dalam sirkulasi. Selain itu, disfungsi sawar darah otak dapat menyebabkan edema otak dan menurunkan perfusi mikrovaskular, sehingga memperberat kerusakan neuronal pada ensefalopati sepsis. (Wang, et al., 2024)

Disfungsi sawar darah otak akibat ensefalopati sepsis melibatkan mekanisme seluler dan molekuler yang kompleks. Tingkat keparahan inflamasi sistemik selama sepsis berhubungan dengan keparahan kerusakan sawar darah otak dan penurunan ekspresi protein *tight junction*. Ikatan lipopolisakarida pada *toll-like receptor 4* (TLR4) pada sel endotel memicu aktivasi NF- κ B melalui jalur sinyal MYD88 dan FGH1-*ras homolog family member A* (RHOA). Aktivasi ini meningkatkan regulasi gen yang mengkode sitokin dan kemokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , dan IL-6, yang menyebabkan kerusakan sel endotel dan memperberat kerusakan sawar darah otak. Efek dari endotoksin dan sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan ekspresi okludin, mengganggu integritas dan permeabilitas sel endotel. Selain itu, selama proses sepsis, disfungsi mitokondria yang dimediasi oleh jalur *dynamitin 1-like* (DNM1L/DRP1)-*fission mitochondrial 1* (FIS1), perubahan metabolisme sphingolipid dalam sel endotel, penurunan regulasi protein *tight junction* yang difasilitasi oleh matriks metalloproteinase, dan pelepasan perisit dari membran basal menyebabkan kerusakan sawar darah otak. Kerusakan pada sawar darah otak memfasilitasi masuknya mediator inflamasi ke dalam otak, menyebabkan aktivasi mikroglia. Aktivitas berlebihan dari mikroglia menyebabkan pelepasan mediator inflamasi, spesies oksigen reaktif, nitrat oksida, dan glutamate, memperberat respon inflamasi dan kerusakan sawar darah otak. (Wang, et al., 2024)

2. Aktivasi sel glial berlebihan

Unit neurovaskular merupakan kesatuan unit yang terdiri dari neuron, kapiler, mikroglia, oligodendrosit, dan matriks ekstraseluler. Mikroglia merupakan sel pertahanan yang merespon terhadap berbagai patogen dan kerusakan sel saraf dan berperan sebagai sel imun di dalam sistem saraf pusat. Penelitian terbaru

menunjukkan bahwa interaksi antara sel endotelial dan mikroglia dikaitkan dengan berbagai penyakit inflamasi otak. Ketika sawar darah otak rusak, mikroglia akan teraktivasi dan melepaskan TNF- α , IL-6, IL-1 β , dan sitokin inflamasi lainnya sebagai respon terhadap inflamasi yang diinduksi oleh sepsis. (Wang, et al., 2024)

Ikatan antara lipopolisakarida dan TLR4 pada mikroglia memicu proses proinflamasi termasuk produksi TNF- α dan peningkatan produksi glutamat akan menyebabkan disregulasi influks kalsium dan menyebabkan kerusakan sel saraf. Sel saraf yang rusak akan melepaskan kelompok molekul proinflamasi akibat aktivasi mikroglia dan astrosit melalui mekanisme pensinyalan oleh TLR4. Aktivasi mikroglia juga menginduksi sintesis IL-6 dan IL-1 β melalui ekspresi molekul CD40 dan ligand CD40 (CD40LG/CD40L) serta faktor transkripsi seperti NF- κ B, yang berperan dalam mempertahankan reaksi inflamasi. (Wang, et al., 2024)

Pada pasien sepsis dengan gangguan memori, pelepasan IL-1 β oleh mikroglia yang aktif menekan pembentukan sinaps dan akson melalui jalur sinyal p38-*mitogenactivated protein kinase* (MAPK). Selain itu, bertambahnya jumlah sel endotel yang mati dan permeabilitas sawar darah otak yang meningkat yang diinduksi oleh mikroglia dimediasi oleh transduser sinyal Janus kinase (JAK) dan aktivasi jalur sinyal c-Jun N-terminal kinase (JNK). Faktor ini dengan atau tanpa peroksinitrit memiliki efek sitotoksik terhadap sel endotel. Sehingga, penekanan terhadap aktivasi mikroglia dapat memperbaiki kemampuan kognitif pasien dengan sepsis. (Wang, et al., 2024)

3. Perubahan neurotransmisi dan gangguan transmisi sinyal dalam otak

Pada sepsis, faktor inflamasi yang dilepaskan oleh tubuh masuk ke dalam jaringan otak melalui sawar darah otak yang rusak, menyebabkan respon stres, yaitu proses yang diregulasi melalui dua jalur. Pertama, faktor inflamasi mengaktivasi reseptor sitokin aksonal di nervus vagus, menyebabkan kelainan pada pelepasan dan regulasi sistem agonis akibat hubungan antara nukleus vagal dengan berbagai nukleus autonomik di batang otak, terutama nukleus paraventricular di hipotalamus, yang mengendalikan aksis adrenal, pelepasan stimulan antidiuretik, dan nukleus di traktus solitarius, yang mengatur refleksi stres. Kedua, neuroendokrin dan nukleus autonomik di dekat apparatus periventricular tidak memiliki proteksi sawar darah otak dan berperan langsung terhadap faktor inflamasi, yang menyebabkan pelepasan faktor inflamasi, faktor anti inflamasi, dan komponen sistem imun bawaan dan adaptif. Faktor ini (seperti prostaglandin, kemokin, dan NO) dapat berperan langsung atau tidak langsung terhadap mikroglia, astrosit, dan neuron, mengganggu penghantaran impuls sel saraf dan sekresi neuroendokrin dan menyebabkan gangguan sinyal di otak. (Wang, et al., 2024)

Peningkatan asam amino aromatik di jaringan otak akibat kerusakan permeabilitas sawar darah otak, peningkatan asam amino aromatik di tubuh, yang meningkatkan rasio asam amino aromatik terhadap asam amino rantai cabang di dalam jaringan otak, dan peningkatan sintesis pseudoneurotransmitter, yang mengganggu fungsi normal sel saraf, juga menjadi hal penting terhadap kejadian ensefalopati sepsis. (Wang, et al., 2024)

Jalur anti inflamasi kolinergik merupakan mekanisme regulasi neuroimun. Penelitian menunjukkan bahwa ensefalopati sepsis dikaitkan dengan ekspresi dopamin, norepinefrin, asam gamma aminobutirat, reseptor *5-light* triptofan, dan jalur kolinergik. Jalur anti inflamasi kolinergik dari nervus vagus memiliki peran protektif terhadap kerusakan otak dan sistemik yang disebabkan oleh mediator inflamasi, meminimalkan kerusakan otak, dan memperbaiki fungsi otak. (Wang, et al., 2024)

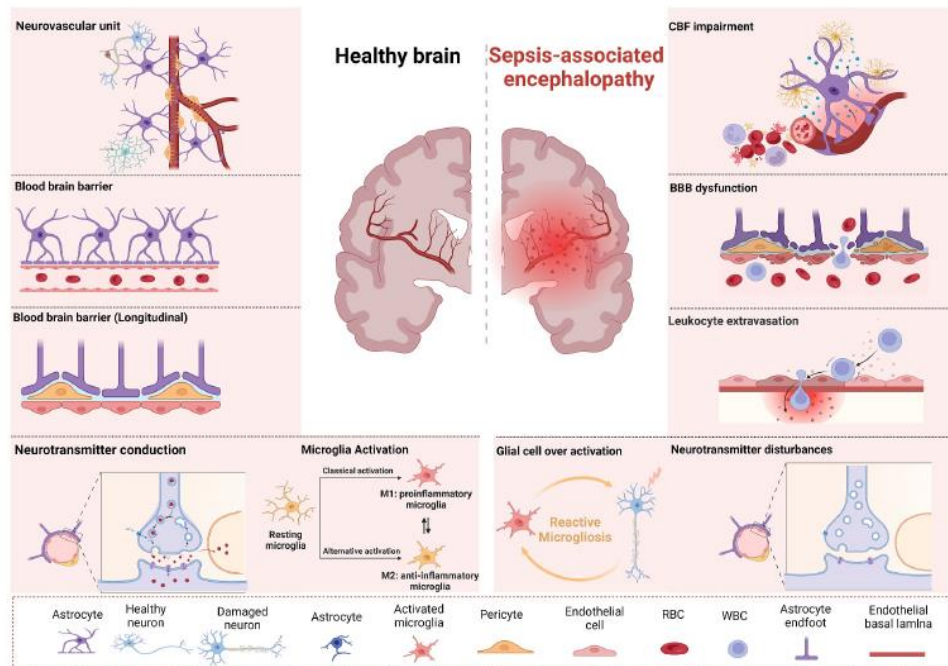
4. Disfungsi mitokondria dan gangguan metabolisme energi

Pada fase awal sepsis, penurunan produksi adenosin trifosfat oleh mitokondria sebagai respon terhadap faktor inflamasi, ROS, dan NO serta defisiensi sintesis energi dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan organ. Bila dibandingkan dengan jaringan otak normal, lebih banyak sel saraf mengalami apoptosis selama sepsis di daerah tertentu dimana sawar darah otak mulai mengalami kerusakan. Disfungsi mitokondria berkaitan langsung dengan disfungsi otak. Sepsis dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dengan cara menghambat rantai transportasi elektron mitokondria dan memecah fosforilasi oksidatif, yang selanjutnya menyebabkan kegagalan bioenergi sel saraf dan gangguan fungsi otak. (Wang, et al., 2024)

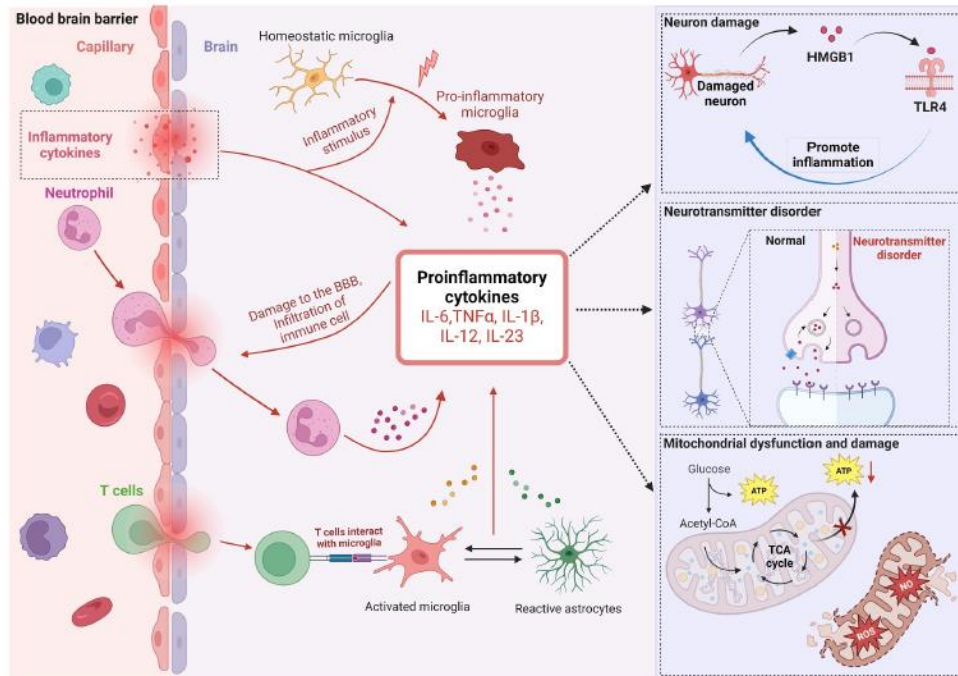
Akibat tingginya konsumsi oksigen dan berkurangnya suplemen oksigen, otak cenderung lebih cepat mengalami hipoksia dan rentan pada kondisi sepsis dan syok sepsis. Inhibisi rantai transportasi elektron dan kerusakan membran mitokondria akibat inflamasi berat merupakan mekanisme disfungsi mitokondria. Kerusakan rantai transportasi elektron menyebabkan penghambatan transportasi elektron, dan ekstrasvasi elektron menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif di daerah kompleks. Selain itu, kadar *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) meningkat di dalam otak sebagai faktor proinflamasi segera setelah onset sepsis. Spesies oksigen reaktif dan NO, sebagai eksekutor stress oksidatif utama, selanjutnya memicu berbagai reaksi intraseluler seperti kesalahan pelipatan protein dan perioksidasi lipid. Akumulasi radikal oksigen juga terlibat dalam aktivasi jalur sinyal yang berhubungan dengan neuroinflamasi dan kematian sel. Ferroptosis, bentuk terbaru dari sel mati, dikaitkan dengan ROS dan peroksidasi lipid. Beberapa penelitian menunjukkan saat

ensefalopati sepsis, mikroglia mengalami ferroptosis dan eksaserbasi neuroinflamasi. (Li, et al., 2025)

Selain itu, mitokondria berperan penting dalam homeostasis kalsium, siklus vesikular, dan aktivitas kanal ion membran di sel neuron. Fungsi ini penting untuk komunikasi sinaptik dalam sistem saraf, terutama untuk pelepasan neurotransmitter presinaptik. Diketahui bahwa pelepasan neurotransmitter presinaptik secara signifikan terhambat pada pasien dengan ensefalopati sepsis. Kelainan ini dikaitkan dengan disfungsi mitokondria, yang menyebabkan defisiensi ATP dan penghambatan transportasi ion aktif. Mitokondria yang rusak harus dibersihkan melalui mitofagi, yang menghambat pelepasan *mitochondrial damage-associated molecular patterns* (DAMP) seperti mtDNA. Tetapi mitokondria yang rusak melebihi kapasitas pembersihan oleh mitofagi saat ensefalopati sepsis. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa astrosit dapat mentransfer mitokondria ke sel neuron yang dimediasi oleh faktor 1 ADP-ribosilasi (ARF1), sehingga meningkatkan kapabilitas toleransi neuron terhadap hipoksia. Tetapi hiperlaktatemi yang disebabkan oleh sepsis dapat mengganggu proses ini melalui laktilasi ARF1. (Li, et al., 2025)



Gambar 4. Patofisiologi ensefalopati sepsis. (Wang, et al., 2024)



Gambar 5. Peran sitokin dalam patofisiologi ensefalopati sepsis. (Wang, et al., 2024)

2.2.4. Diagnosis ensefalopati sepsis

Ensefalopati sepsis merupakan diagnosis eksklusi dan membutuhkan eksklusi infeksi langsung pada sistem saraf pusat, kerusakan organ multisistem, trauma kepala, emboli lemak, dan efek samping obat. Langkah pertama dalam mengevaluasi terduga ensefalopati sepsis yaitu dengan menilai status mental dan mengidentifikasi gejala dari ensefalopati yang dapat terjadi pada fase awal dan dapat dikaburkan dengan penggunaan sedasi pada populasi ini. Langkah selanjutnya yaitu menilai dan mengeliminasi kemungkinan patologis primer pada sistem saraf pusat yang dapat menyebabkan gangguan kesadaran. Yang terakhir, evaluasi ditujukan untuk mengidentifikasi sumber infeksi dan agen infeksi yang bertanggung jawab. (Chaudhry & Duggal, 2014)

1. Pemeriksaan klinis

Saat disfungsi otak teridentifikasi, pemeriksaan neurologis penting dilakukan dengan menilai kekakuan leher, respon motorik, kekuatan dan tonus otot, refleks plantar dan tendon dalam, dan fungsi nervus kranialis untuk menyingkirkan penyebab lain dari ensefalopati. Pemeriksaan posisi dan gerakan mata, ukuran pupil, refleks berkedip terhadap cahaya, respon cahaya, refleks kornea, respon okulosefalik, dan refleks batuk dapat digunakan pada pasien yang terdasi. Pemeriksaan posisi dan gerakan okular pada manuver okulosefalik dapat membantu dalam menilai lesi fokal di batang otak yang mungkin menyebabkan gangguan kesadaran pada pasien ini. Poin penting lain dalam menilai pasien dengan terduga ensefalopati sepsis yaitu penilaian obat-

obatan yang didapatkan oleh pasien. Selain obat-obatan seperti benzodiazepin, opioid, antikonvulsan, dan antikolinergik, beberapa obat lain seperti antibiotik (terutama penisilin, sefalosporin, karbapenem, dan kuinolon), antiaritmia, steroid, dan obat anti inflamasi non-steroid juga dapat dikaitkan dengan disfungsi otak pada pasien dengan kondisi kritis. Riwayat penggunaan obat-obatan psikoaktif juga dapat dicurigai sebagai etiologic penurunan kesadaran atau delirium, dan riwayat infeksi sebelumnya yang membutuhkan antibiotik dapat mengarahkan ke sepsis dan menjadi penyebab terjadinya ensefalopati sepsis. (Chaudhry & Duggal, 2014)

Berbagai alat penyaring dapat digunakan untuk deteksi delirium, tetapi belum ada yang spesifik untuk ensefalopati sepsis. Skor *Confusion Assessment Method* (CAM) dapat digunakan pada pasien yang dirawat di luar ICU. Skor CAM telah tervalidasi untuk diagnosis delirium dan memiliki sensitivitas yang tinggi (94-100%) dan nilai prediktif positif yang baik (91-94%). Tetapi CAM untuk pasien ICU (CAM-1CU) memiliki sensitivitas 41-47% dengan spesifisitas 98%. Penggunaan skala koma *Full Outline of UnResponsiveness* (FOUR) untuk menilai tingkat kesadaran lebih cocok untuk pasien ICU yang terintubasi dibandingkan dengan skala *Glasgow Coma Scale* (GCS). Skor *Adaptation to Intensive Care Environment* (ATICE), yang dapat menilai kesadaran, pemahaman, dan ketenangan, dapat mengindikasikan delirium jika skor kurang dari 10 (nilai maksimal 20). Skor ATICE bergantung pada penilaian buka mata terhadap berbagai stimulus untuk menilai adanya delirium atau koma. Semua skor tersebut digunakan untuk menilai delirium, sehingga dibutuhkan pendekatan multifokal untuk mendiagnosis ensefalopati sepsis. (Chaudhry & Duggal, 2014)

Tabel 1. Confusion Assessment Method di ICU

Penilaian	Hasil	Kesimpulan
Fitur 1: Perubahan status mental secara akut maupun berfluktuasi • Adanya perubahan tiba-tiba dari status mental? Atau • Adanya perubahan status mental yang berfluktuasi dalam 24 jam terakhir	○ Ya ○ Tidak	
Fitur 2: Kurang perhatian ○ Beri perintah meremas tangan ketika mendengar huruf "A" (pemeriksa mengeja "S-A-V-E-A-H-A-A-R-T" dengan nada suara normal dan berjeda 3 detik) (salah	○ 0 absen (benar $\geq$ 8) ○ 1 untuk kurang perhatian (benar 4-7)	

terhitung jika pasien tidak meremas tangan pada huruf A dan pasien meremas tangan pada huruf lain selain huruf A)	o 2 untuk kurang perhatian berat (benar 0-3)	
Fitur 3: Gangguan tingkat kesadaran dengan skor RASS	- o 0 absen (RASS 0) - o 1 untuk gangguan kesadaran (RASS 1, -1) - o 2 untuk gangguan kesadaran berat (RASS >1, < -1)	
Fitur 4: Disorientasi proses pikir Pertanyaan ya/tidak: - o Apakah batu mengapung di air? - o Apakah ada ikan di laut? - o Apakah 1 kg lebih berat dibandingkan dengan 2 kg? - o Dapatkah palu digunakan untuk memukul paku? Berikan perintah dengan tidak mendemonstrasikan: - o Angkat 2 jari - o Kemudian angkat 2 jari lagi dengan tangan sebelahnya	- o 0 absen (benar ≥ 4) - o 1 untuk disorganisasi berpikir (benar 2, 3) - o 2 untuk disorganisasi berpikir berat (benar 0, 1)	
	Total skor	

Tabel 2. Penilaian Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Nilai	Kesadaran	Deskripsi
+4	Kombatif	Melawan, menyerang, bengis, membahayakan orang lain
+3	Sangat agitatif	Agresif, mencabut pipa trakeal dan kateter
+2	Agitatif	Melawan ventilator, gerakan tanpa tujuan
+1	Gelisah	Cemas tetapi gerakan tak begitu agresif
0	Tenang, waspada	
-1	Mengantuk	Tak begitu awas, tetapi tetap terbangun (mata membuka/menatap) terhadap stimulasi suara ≥ 10 detik.
-2	Sedasi ringan	Cepat bangun dengan mata menatap dengan stimulasi suara <10 detik.
-3	Sedasi sedang	Gerakan dan mata membuka terhadap stimulus suara tapi mata tak menatap
-4	Sedasi dalam	Tak ada respons terhadap suara, tak ada gerakan atau mata membuka terhadap stimulasi fisik

-5	Tidak bisa dibangunkan	Tak ada respon terhadap stimulus suara & fisik
----	------------------------	--

Tabel 3. Skor Adaptation to Intensive Care Environment (ATICE) (De Jonghe, et al., 2003)

Domain kesadaran		Domain toleransi		
Kesadaran	Pemahaman (mengikuti perintah)	Ketenangan	Sinkronisasi ventilator	Mimik wajah
Mata tertutup, tidak ada mimik wajah – 0	“Buka mata” – 1	Agitasi yang membahayakan jiwa – 0	Tidak ada blok pada fase inspirasi ventilasi – 1	Meringis permanen – 0
Mata tertutup, hanya mimik wajah berubah setelah stimulus nyeri yang kuat – 1	“Buka mulut” – 1	Agitasi, tidak merespon terhadap perintah – 1	Laju pernapasan tidak lebih dari 30 – 1	Meringis berat – 1
Mata terbuka setelah stimulus nyeri kuat – 2	“Lihat saya” – 1	Agitasi, merespon terhadap perintah – 2	Tidak batuk – 1	Meringis sedang – 2
Mata terbuka setelah stimulus nyeri ringan – 3	“Mengangguk dengan kepala” – 1	Tenang – 3	Tidak menggunakan otot pernapasan tambahan – 1	Mimik wajah relaks – 3
Mata terbuka dengan perintah – 4	“Tutup mata dan buka mulut” – 1			
Mata terbuka spontan – 5				

Pada pasien yang tersedasi, interupsi sedasi per hari dapat membantu dalam menilai status mental. Tetapi penghentian agen sedasi tidak selalu menyebabkan pasien terbangun dengan baik, dan pada beberapa kasus pasien bangun dengan agitasi dan dapat mengaburkan penilaian status mental. Selain itu, adanya koma atau agitasi tidak dapat dikatakan sebagai ensefalopati sepsis karena hal ini dapat disebabkan oleh akumulasi sedasi atau efek *withdrawal* dari sedatif. Penghentian sedasi pada pasien kritis juga dapat menyebabkan ekstubasi sendiri dan tidak adanya sinkronisasi antara pasien dan ventilator. Status sedasi dan efeknya terhadap status mental dapat dinilai dengan *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS). Pada pasien terintubasi, skala FOUR dan GCS dapat digunakan untuk menilai disfungsi otak. Skala FOUR lebih cocok untuk pasien ICU yang terintubasi. Pembagian derajat skor FOUR yaitu 16-14 (gangguan status mental ringan), 13-11 (gangguan status mental sedang), dan 10-0 (gangguan status mental berat), berkorelasi dengan skor GCS 13-15 (ringan), 9-12 (sedang), dan 3-8 (berat). (Pandey, et al., 2024) Pada pasien yang tersedasi dan terintubasi, hilangnya refleks batang otak seperti refleks okulosefalik dan batuk dapat memprediksi mortalitas dan gangguan status mental. Sharshar dkk. mengobservasi

bahwa hilangnya respon okulosefalik berdasarkan skor *Simplified Acute Physiology Score II*, tidak berkaitan dengan gangguan status mental setelah penghentian agen sedasi. (Chaudhry & Duggal, 2014)

Tabel 4. Skala Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) (Almojuela, et al., 2018)

Respon mata	
E4	Kelopak mata terbuka atau membuka, melirik, atau berkedip terhadap perintah
E3	Kelopak mata terbuka tetapi tidak melirik
E2	Kelopak mata tertutup tetapi terbuka dengan suara besar
E1	Kelopak mata tertutup tetapi terbuka dengan rangsangan nyeri
E0	Kelopak mata tetap tertutup meski dengan rangsangan nyeri
Respon motorik	
M4	Ibu jari dapat diangkat, mengepal tangan, atau membentuk tanda <i>peace</i>
M3	Melokalisir nyeri
M2	Respon fleksi terhadap rangsangan nyeri
M1	Ekstensi terhadap rangsangan nyeri
M0	Tidak berespon terhadap rangsangan nyeri atau status myoclonus generalisata
Refleks batang otak	
B4	Ada refleks pupil dan kornea
B3	Satu pupil besar dan terfiksir
B2	Tidak ada refleks pupil atau kornea
B1	Tidak ada refleks pupil dan kornea
B0	Tidak ada refleks pupil, kornea, dan batuk
Respirasi	
R4	Tidak terintubasi, pola napas regular
R3	Tidak terintubasi, pola napas <i>Cheyne-Stokes</i>
R2	Tidak terintubasi, napas ireguler
R1	Laju napas di atas laju ventilator
R0	Laju napas sesuai laju ventilator atau apnea

2. Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologi pada pasien dengan ensefalopati sepsis memberikan hasil yang bervariasi. Beberapa pasien menunjukkan hasil *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) yang normal meski dengan ensefalopati sepsis. Pada pasien lain, kelainan akut terlihat pada MRI, termasuk stroke iskemik multipel atau lesi substansia alba pada centrum semiovale (terutama setinggi ruang Virchow-Robin). Keparahan dari lesi sistem saraf pusat berhubungan dengan keparahan sepsis dan berkaitan dengan skor GCS. Pemeriksaan radiologi pada pasien kritis dengan delirium (tidak spesifik ensefalopati sepsis) menunjukkan hubungan antara durasi delirium dan volume otak yang kecil dalam 3 bulan setelah keluar dari rumah sakit. Volume otak yang kecil

berhubungan dengan meningkatnya gangguan kognitif dalam 12 bulan setelah keluar dari rumah sakit. (Gofton & Young, 2012)

Pemeriksaan MRI otak diindikasikan jika terdapat tanda fokal, gejala batang otak, kejang onset baru, dan tidak adanya penyebab lain pada pasien ensefalopati (seperti faktor metabolik/toksik dan sedasi). *Diffusion-weighted imaging* perlu dilakukan pada pemeriksaan MRI, karena memiliki sensitivitas yang tinggi dalam menilai iskemik serebral dan perubahan inflamasi. Kelainan MRI yang dapat terdiagnosis pada fase akut ensefalopati sepsis termasuk lesi parenkim dan atrofi, yang dilaporkan pada 55% kasus. Lesi iskemik ditemukan pada 14-27% pasien ensefalopati sepsis yang ditemukan pada ensefalopati persisten, tanda fokal atau kejang selama perawatan ICU. Pola infark yang ditemukan bisa multipel (67%), besar (43%), dan/atau *junctional* (29%) dan tidak berhubungan dengan koagulasi intravaskular diseminasi dan rendahnya jumlah trombosit. (Sonneville, et al., 2023)

3. Pemeriksaan elektroensefalografi

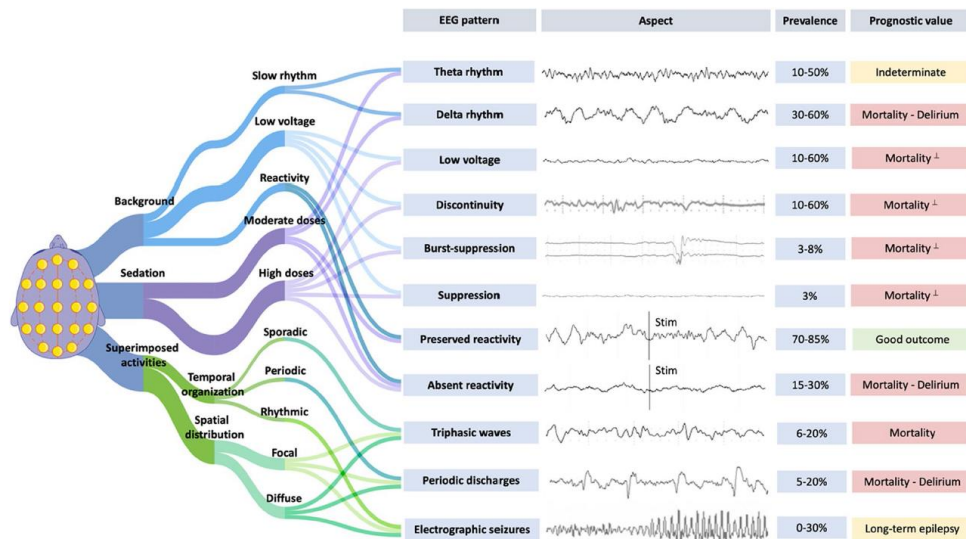
Elektroensefalografi (EEG) merupakan alat yang dapat digunakan untuk mendiagnosis ensefalopati sepsis untuk mengeksklusikan status epileptikus non-konvulsif, dan untuk prognostik. Pada pasien yang tidak tersedasi, EEG diindikasikan pada pasien dengan gangguan status mental (mulai dari delirium hingga koma), kejang, atau kelainan gerakan stereotipe (terutama myoclonus). Pada pasien dengan ventilasi mekanik, rekaman EEG dapat dilakukan jika pasien tidak dapat bangun, terutama jika pasien tidak berespon setelah 48 jam penghentian sedasi. (Sonneville, et al., 2023)

Salah satu tantangan dalam pemeriksaan EEG yaitu dampak sedasi terhadap gambaran gelombang EEG, yang bergantung pada dosis dan agen sedasi khusus yang digunakan. Agen sedatif dapat menghasilkan gelombang yang lambat. Benzodiazepine biasanya menghasilkan irama difus yang cepat (> 13 Hz), sedangkan propofol dan barbiturate dapat menghasilkan voltase kecil, pola diskontinuasi pada dosis sedang, dan supresi ledakan atau pola supresi pada dosis tinggi. Elektroensefalografi memiliki nilai sensitivitas yang tinggi tetapi tidak spesifik untuk ensefalopati sepsis, karena pola abnormal yang terlihat juga dapat ditemukan pada ensefalopati lainnya. Sehingga mengetahui kondisi klinis dan mempertimbangkan kemungkinan diagnosis lain sangat penting dalam menginterpretasikan hasil elektroensefalografi. (Sonneville, et al., 2023)

Kelainan awal pada elektroensefalografi dapat mendahului kelainan neurologis dan berhubungan dengan keparahan ensefalopati. Pada beberapa penelitian, gambaran EEG dijelaskan sebagai gelombang pelan dengan irama dominan theta pada 10-50% atau dominan delta pada 30-60% pasien. Amplitudo dan kontinuitas juga dapat

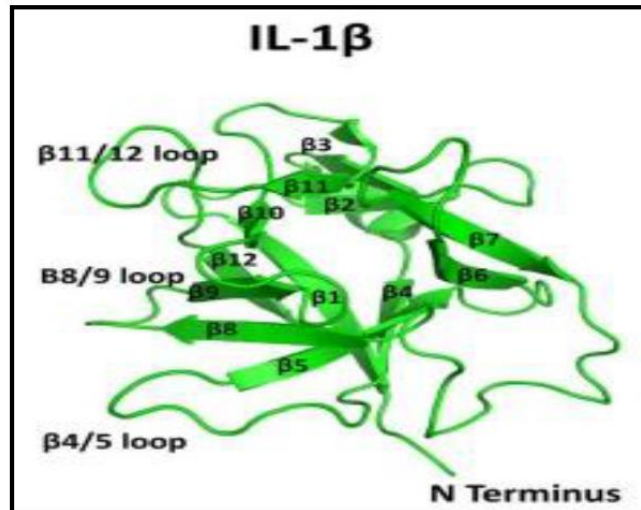
terpengaruh, mulai dari voltase kecil dan diskontinuitas (10-60% kasus) hingga supresi ledakan atau supresi (3-8% kasus). Pola EEG yang lebih berat biasanya terlihat pada pasien tersedasi, dan perbedaan pola EEG antara pasien tersedasi dan ensefalopati sepsis sulit untuk dinilai. Gelombang trifasik difus ditemukan pada 6-20% pasien, dan pelepasan berkala ditemukan pada 5-20% pasien. (Sonnevile, et al., 2023)

Patofisiologi elektrografik kejang pada ensefalopati sepsis masih diperdebatkan, tetapi dapat dikaitkan dengan peningkatan eksitotoksisitas neuronal dan factor epileptogenik, termasuk neurotoksik antimikroba, gangguan metabolik, dan cedera ginjal akut berat. Beberapa pola EEG dikaitkan dengan delirium, termasuk irama delta pelan, hilangnya reaktivitas EEG, diskontinuitas, dan adanya *periodic discharge* (PD). Gambaran PD berhubungan dengan hipoksia otak dan mungkin dipertimbangkan sebagai penyebab cedera otak sekunder. Sebaliknya, aktivitas beta cepat dikaitkan dengan rendahnya risiko delirium. (Sonnevile, et al., 2023)



Gambar 6. Pola EEG yang ditemukan pada ensefalopati sepsis. (Sonnevile, et al., 2023)

disebut *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). *Pathogen associated molecular patterns* bekerja melalui *pattern recognition receptors* (PRR) pada makrofag untuk mengatur jalur yang mengontrol ekspresi gen. Induksi ekspresi pro-IL-1 β umumnya disebut sebagai langkah awal, dan merupakan stimulus sekresi yang tidak efisien. Sel prima tersebut selanjutnya harus menghadapi PAMP atau DAMP, molekul endogen yang dilepaskan dari sel mati untuk menginduksi pemrosesan dan sekresi molekul IL-1 β aktif. (Kaneko, et al., 2019)



Gambar 8. Representasi struktur interleukin-1 β . (Kaneko, et al., 2019)

2.3.2. Sekresi dan pensinyalan interleukin-1 β di dalam otak

Mikroglia sebagai sel imun utama dalam sistem saraf pusat diaktivasi oleh sinyal bahaya seperti patogen invasi dan sitokin saat terjadi inflamasi sistemik. Sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 mengaktifkan mikroglia melalui reseptor khusus pada permukaannya. Jalur sinyal *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) merupakan jalur sinyal utama dalam memodulasi respon inflamasi. Penelitian menunjukkan jalur sinyal NF- κ B terlibat dalam aktivasi mikroglia selama sepsis. Jalur sinyal NF- κ B terdiri dari subunit p105/p50, p100/p52, p65/RelA, RelB, dan c-Rel. Subunit ini berada dalam sitoplasma dan berikatan dengan protein inhibitorik I κ B untuk membentuk suatu kompleks inaktif. Sinyal NF- κ B dapat diaktifkan melalui jalur kanonikal atau jalur non-kanonikal. Dalam jalur kanonikal, stimulasi inflamasi mengaktifkan kompleks NF- κ B *essential modulator* (NEMO) dan I κ B kinase (IKK1/2). Kompleks ini menyebabkan fosforilasi protein I κ B yang berikatan dengan NF- κ B di sitoplasma, menyebabkan degradasi proteasomal I κ B. Akibat degradasi cepat dari I κ B, heterodimer p65:p50 dilepaskan dan mengalami translokasi ke dalam nukleus, dimana heterodimer ini akan berikatan dengan bagian DNA yang mengandung κ B untuk meningkatkan transkripsi gen target. Dalam jalur non-kanonikal, sinyal seperti aktivasi reseptor TNF oleh TNF- α atau ligand CD40, mengaktifkan kompleks NF- κ B kinase (NIK), yang diidentifikasi sebagai *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). NIK mengaktifkan IKK1 melalui fosforilasi pada

residu Ser dan Thr. Kompleks NIK/IKK1 yang aktif akan menyebabkan fosforilasi inhibitor I κ B dan menyebabkan terbentuknya prekursor dari NF- κ B, terutama p100. p100 menyebabkan degradasi I κ B dan pelepasan dari subunit p52, yang membentuk heterodimer aktif RelB:p52. Heterodimer ini selanjutnya mengalami translokasi ke dalam nucleus dan meregulasi transkripsi gen untuk respon imun. Aktivasi NF- κ B berperan penting dalam transkripsi sitokin proinflamasi, seperti IL-1 β . Jalur NF- κ B merupakan komponen terbesar dalam respon inflamasi yang menyebabkan aktivasi jalur sinyal lain dan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi. (Zhu, et al., 2024)

Mikroglia, yang merupakan makrofag utama di sistem saraf pusat, berperan penting dalam sistem imun. Sel ini menggunakan *pattern recognition receptor* (PRR) untuk mendeteksi perubahan kadar sitokin dan kemokin termasuk mengidentifikasi infeksi dan kerusakan jaringan. Mikroglia dapat diaktifkan oleh badai sitokin septik yang mencapai otak dengan menggunakan jalur dan reseptor yang telah dijelaskan. Aktivasi mikroglia dapat terjadi dalam 6 jam pertama sepsis. Aktivasi mikroglia yang berkepanjangan akibat sepsis dikaitkan dengan ensefalopati sepsis. Penelitian oleh Wang dkk. menemukan setelah paparan lipopolisakarida pada tikus menyebabkan aktivasi mikroglia hingga 71 hari pasca paparan dan menyebabkan disfungsi kognitif berat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inflamasi yang disebabkan oleh aktivasi mikroglia merupakan penyebab utama gangguan kognitif pada pasien sepsis. (Zhu, et al., 2024)

Terdapat dua fenotip mikroglia aktif yang dapat ditemukan di dalam otak. Mikroglia dapat aktif dan mengalami polarisasi menjadi fenotip M1 melalui *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage associated molecular patterns* (DAMPs), yang terjadi melalui PRR seperti *Toll-like receptors* (TLRs), *scavenger receptors* (RAGE), dan *cytoplasmic Nod-like receptors* (NLRs) dan *RIG-like receptors* (RLRs). Fenotip M1 mikroglia melepaskan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar, termasuk IL-1 β , yang menginduksi inflamasi untuk melawan patogen yang menginvasi. Secara morfologi, mikroglia fenotip M1 ditandai oleh somata besar seperti amoeboid, dengan ekspresi Iba-1, CD68, dan CD11b sebagai marker di permukaan. Fenotip lain dari mikroglia aktif yaitu fenotip M2, yang melepaskan mediator anti-inflamasi dan berperan dalam resolusi respon inflamasi dan perbaikan jaringan. Mikroglia M2 memiliki bentuk seperti koma dan mengekspresikan CD206 di permukaan sel. Mikroglia berperan penting dalam mempertahankan homeostasis otak melalui keseimbangan regulasi fenotip M1 dan M2, serta regulasi respon system imun dalam sistem saraf pusat. Ketidakseimbangan rasio M1/M2 dapat berdampak pada neuroinflamasi saat terjadi sepsis. Produksi IL-1 β yang berlebihan setelah aktivasi M1 dapat menyebabkan neuroinflamasi, dan menyebabkan disfungsi kognitif pada pasien sepsis. Sebaliknya, aktivitas yang berlebihan dari M2 dapat menekan respon imun secara berlebihan, mengganggu kemampuan sistem imun dalam mengeliminasi patogen atau membersihkan debris seluler. (Zhu, et al., 2024)

Inflammasome merupakan kompleks multiprotein yang mengatur respon inflamasi dan pertahanan tubuh terhadap patogen. Inflammasome terdiri dari beberapa subunit, termasuk *nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich-repeat-containing pyrin 3* (NLRP3), adaptor protein *apoptosis-associated speck-like* yang mengandung *caspase recruitment domain* (ASC), dan molekul efektor pro-caspase-1. Inflammasome bergabung ketika mikroglia distimulasi oleh berbagai stimulus, seperti PAMP (virus, bakteri, atau patogen fungi) dan DAMP (ATP ekstraseluler, mtDNA, ROS, dll). Selama aktivasi autoproteolitik di dalam kompleks, pro-caspase-1 dihidrolisis menjadi caspase-1 aktif, yang selanjutnya memproses pro-IL-1 β dan pro-IL-18 menjadi bentuk matur dan aktif. Caspase-1 aktif juga memotong gasdermin D (GSDMD) dan memicu pyroptosis, yang menyebabkan pelepasan IL-1 β matur. Selain itu, mikroglia aktif merupakan sumber tunggal dari NLRP3 inflammasome dalam sistem saraf pusat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pelepasan IL-1 β yang diinduksi oleh NLRP3 merupakan penyebab utama disfungsi otak akibat sepsis. (Zhu, et al., 2024)

2.3.3. Interleukin-1 β dalam otak

Interleukin-1 merupakan sitokin yang dilepaskan oleh berbagai sel yang bekerja secara autokrin dan/atau parakrin, sehingga memberikan stimulasi pada berbagai jalur sinyal. (Hewett, et al., 2012) Sebagai sitokin proinflamasi, IL-1 β terlibat dalam inflamasi dan respon pertahanan tubuh. Saat IL-1 β berikatan dengan reseptornya (IL-1R), IL-1 β dapat meningkatkan ekspresi faktor adhesi dan memfasilitasi kemotaksis leukosit pada daerah infeksi dan memperbesar reaksi imun. Selain untuk regulasi respon imun, IL-1 β juga berperan dalam proses belajar dan memori. Hippocampus merupakan struktur penting yang terletak di medial lobus temporal otak, yang berperan penting dalam proses belajar dan pembentukan memori. Struktur ini terutama berperan untuk mengubah memori jangka pendek menjadi memori jangka panjang, termasuk memori spasial dan navigasi. Baik IL-1 β dan IL-1R diekspresikan di hippocampus dalam kondisi fisiologis. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar IL-1 β fisiologis dibutuhkan untuk pembentukan memori, termasuk untuk memori yang bergantung pada hippocampus. Gangguan pada sinyal IL-1 melalui antagonis IL-1R (IL-1ra) ataupun delesi genetik IL-1R (IL-1rKO) mengganggu memori dalam hippocampus. Selain itu, kadar IL-1 β fisiologis juga penting untuk potensiasi jangka panjang dan pembentukan hippocampus normal. Kadar IL-1 β yang berlebihan dapat mengganggu pembentukan memori dalam hippocampus dan potensiasi jangka panjang. Efek ini dapat dihambat dengan memblok sinyal IL-1 β dengan IL-1ra, yang dapat memperbaiki fungsi kognitif. (Zhu, et al., 2024)