

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi. Sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas (50-60%) anak yang dirawat di ruang rawat inap dan ruang rawat intensif. Angka kematian lebih tinggi pada anak dengan imunodefisiensi (IDAI, 2016).

Pada tahun 2017, menurut prevalensi global, diperkirakan 20,3 juta kejadian kasus sepsis terjadi pada anak dibawah 5 tahun dan 4,9 juta kasus terjadi pada anak dan remaja berusia 5-19 tahun (Kawasaki, 2017). Studi epidemiologi di Amerika Serikat dengan data klinis menemukan kejadian sepsis pada anak mencapai 8% dan berkontribusi pada 1 diantara 4 kasus kematian di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) (Schlapbach, 2019). Di Indonesia masih belum ada data pasti prevalensi sepsis pada anak. Di PICU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta, tahun 2009-2010, sejumlah 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat di perawatan intensif anak mengalami sepsis, dengan angka mortalitas 54,6%. Sepsis berat lebih sering dialami anak dengan komorbiditas yang mengakibatkan penurunan sistem imunitas seperti keganasan, transplantasi, penyakit respirasi kronis dan defek jantung bawaan (IDAI, 2016). Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di PICU sejak Januari 2021-Desember 2021 adalah 46% dari total 596 pasien.

Sepsis ditandai oleh aktivasi yang saling tumpang tindih dan keterkaitan hormonal, inflamasi, dan kaskade imunologi yang mengarah pada inflamasi. Sistem pencernaan mempunyai peranan kunci dalam patogenesis *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) oleh karena gangguan fungsi sawar intestinal serta meningkatkan translokasi bakteri

serta komponen bakteri ke dalam sirkulasi sistemik, mengakibatkan sepsis serta komplikasi infeksi sekunder sehingga angka kematiannya tinggi (Indrayanto & Prasetyo, 2013).

Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai penelitian menunjukkan bahwa homeostasis zinc mungkin merupakan faktor penting terhadap sepsis. Peran zinc dalam sepsis pada anak belum sepenuhnya dipahami. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zinc dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh dan menurunkan risiko infeksi. Sepsis merupakan kondisi serius yang melibatkan infeksi yang menyebar ke seluruh tubuh, dan peran zinc dalam menjaga fungsi kekebalan tubuh dapat berpotensi berkontribusi dalam penanganan sepsis pada anak. Penelitian oleh *Wong et al* menunjukkan bahwa pasien anak dengan syok sepsis yang meninggal dunia memiliki kadar serum zinc yang rendah (Winny et al, 2021). Martens dkk juga menunjukkan penurunan kadar zinc pada pasien anak dengan sepsis di ruang perawatan intensif dengan peningkatan tingkat stres oksidatif dan penanda inflamasi (Winny et al, 2021). Suplementasi zinc diindikasikan dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh. Studi oleh Nowak, dkk melaporkan bahwa suplementasi zinc menunjukkan peran penting dalam mengurangi inflamasi, kerusakan organ, dan mortalitas pada hewan percobaan dengan sepsis selama 72 jam pemantauan. Penelitian lain oleh Terrin, dkk juga menunjukkan bahwa suplementasi zinc mengurangi angka kematian pada bayi prematur dengan berat badan lahir sangat rendah yang menggunakan bantuan ventilator mekanik selama rawat inap di rumah sakit (26,8% vs 41,7%). Studi serupa yang dilakukan oleh Banupriya, dkk pada suplementasi zinc pada neonatus juga menunjukkan angka kematian yang lebih rendah, kadar kreatinin dan trombosit yang normal pada kelompok suplementasi zinc (Winny et al, 2021). Sebuah uji klinis yang dilakukan di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), JIPMER, Puducherry, mengungkapkan kemanjuran suplementasi zinc pada serum calprotectin, sitokin inflamasi, dan hasil pada neonatus dengan sepsis. Dosis yang diberikan adalah 3 mg/kg zinc sulfat monohidrat

dua kali sehari secara oral selama 7 hari bersamaan dengan pengobatan antibiotik standar. Serum calprotectin dan sitokin inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α ditemukan sangat menurun pada kelompok zinc dibandingkan dengan kelompok kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa homeostasis zinc dikaitkan dengan perubahan tingkat genom, yang sebagian besar terjadi pada sepsis, sehingga memerlukan suplementasi terapeutik dengan zinc untuk hasil yang lebih baik (Banupriyaet al, 2021).

Oleh karena itu **penting** dilakukan penelitian ini untuk mengetahui khasiat zinc pada anak yang menderita sepsis dengan melihat perbandingan tingkat kesadaran, penggunaan ventilator mekanik, kadar leukosit serum, kadar trombosit serum, kadar *C-Reactive Protein* (CRP), kadar prokalsitonin, kadar laktat, progresifitas sepsis, dan tingkat mortalitas pasien, dan merupakan penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif terapi suportif untuk mengatasi permasalahan sepsis. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian tentang khasiat pemberian zinc terhadap *outcome* pada anak dengan sepsis **belum pernah** diteliti sebelumnya di Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut : apakah zinc mempunyai khasiat pada anak dengan sepsis.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai khasiat pemberian zinc pada anak dengan sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan tingkat kesadaran hari 0, hari 8, dan hari 11 pemberian terapi standar bersama placebo dan terapi standar bersama zinc pada anak dengan sepsis.

2. Membandingkan penggunaan ventilator mekanik hari 0, hari 8, dan hari 11 pemberian terapi standar bersama placebo dan terapi standar bersama zinc pada anak dengan sepsis.
3. Membandingkan *Mean Arterial Pressure* (MAP) hari 0, hari 8, dan hari 11 pemberian terapi standar bersama placebo dan terapi standar bersama zinc pada anak dengan sepsis.
4. Membandingkan rasio P/F hari 0, hari 8, dan hari 11 pemberian terapi standar bersama placebo dan terapi standar bersama zinc pada anak dengan sepsis.
5. Membandingkan parameter laboratorium (kadar leukosit serum, kadar trombosit serum, kadar *C-Reactive Protein* (CRP) serum, kadar prokalsitonin, dan kadar laktat) hari 0, hari 8, dan hari 11 pemberian terapi standar bersama placebo dan terapi standar bersama zinc pada anak dengan sepsis.
6. Membandingkan progresifitas sepsis pada pasien yang diberikan terapi standar bersama placebo dan terapi standar bersama zinc.
7. Membandingkan jumlah pasien hidup atau meninggal sebelum dan setelah pemberian terapi standar bersama placebo dan terapi standar bersama zinc pada anak dengan sepsis.

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini, antara lain:

1. *Glasgow coma scale* lebih tinggi pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi standar bersama zinc dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
2. Penggunaan ventilator mekanik lebih sedikit pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi standar bersama zinc dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
3. *Mean Arterial Pressure* lebih meningkat pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi standar bersama zinc dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.

4. Rasio P/F lebih tinggi pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi standar bersama zinc dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
5. Kadar leukosit serum dan kadar trombosit serum lebih mendekati normal pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi standar bersama zinc dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
6. Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dan kadar prokalsitonin lebih rendah pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi standar bersama zinc dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
7. Kadar laktat lebih tinggi pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi standar bersama zinc dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
8. Tren progresifitas sepsis pada pasien yang diberikan terapi standar bersama zinc lebih baik dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.
9. Tingkat mortalitas lebih rendah pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi standar bersama zinc dibandingkan dengan terapi standar bersama placebo.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai khasiat pemberian zinc untuk tingkat kesadaran, penggunaan ventilator mekanik, *Mean Arterial Pressure* (MAP), rasio P/F, kadar leukosit serum, kadar trombosit serum, kadar *C-Reactive Protein* (CRP), kadar prokalsitonin, kadar laktat, progresifitas sepsis, dan tingkat mortalitas pada anak dengan sepsis.

2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang khasiat pemberian zinc terhadap anak dengan sepsis.

1.5.2 Manfaat untuk Pengembangan atau Pemecahan Masalah Medis

1. Apabila terbukti khasiat dari pemberian zinc pada pengobatan anak dengan sepsis, maka penelitian ini memberi informasi dan membantu klinisi dalam penanggulangan sepsis, sehingga dapat tercapai efektivitas dan efisiensi dalam pengobatan penderita.
2. Penelitian ini diharapkan dapat mempercepat pemulihan dan menurunkan angka kejadian *severe sepsis* serta angka mortalitas pada anak.

1.5.3 Data penelitian Selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana khasiat pemberian zinc terhadap *outcome* pada anak dengan sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi

Sepsis merupakan respon ekstrim tubuh pejamu terhadap infeksi. Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan (*life-threatening organ disfunction*) yang disebabkan oleh disregulasi respon imun *host* terhadap infeksi (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016). Definisi sepsis telah berubah selama beberapa dekade terakhir, berdasarkan konsensus internasional ketiga definisi sepsis-3 adalah suspek atau konfirmasi infeksi disertai dengan disfungsi organ akut yang diidentifikasi sebagai peningkatan ≥ 2 poin dalam skoring *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) mempublikasi pedoman nasional diagnosis dan tata laksana sepsis anak pada tahun 2016. Berdasarkan pedoman tersebut, diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya (1) infeksi, yang meliputi faktor predisposisi infeksi, tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, dan respon inflamasi; (2) tanda disfungsi atau gagal organ.

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor predisposisi infeksi, antara lain, faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas, dan riwayat terapi. Tanda klinis infeksi dinilai dari pemeriksaan klinis dan laboratoris dengan biomarker infeksi, seperti pemeriksaan darah tepi, morfologi darah tepi, *C-Reactive Protein* (CRP), dan prokalsitonin. Respon inflamasi dapat terjadi tidak hanya disebabkan oleh penyakit infeksi. Secara klinis respon inflamasi dapat berupa:

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

- Takikardia (peningkatan denyut jantung sesuai usia tanpa adanya stimulus eksternal, obat kronis, atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 sampai 4 jam).
- Bradikardia (penurunan denyut jantung sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, *beta-blocker*, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam).
- Takipneu: peningkatan frekuensi napas

2.1.2 Epidemiologi

Insidensi sepsis didapatkan lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi (<1 tahun) dibandingkan dengan anak usia >1-18 tahun (9,7 versus 0,23 kasus per 1000 anak) (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016). Penelitian *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies* (SPROUT) pada tahun 2015 mengumpulkan data *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) dari 26 negara, memperoleh data penurunan prevalensi global sepsis berat dari 10,3% menjadi 8,9%. Usia rerata penderita sepsis berat 3 tahun (0,7-11,0), infeksi terbanyak pada sistem respirasi (40%) dan 67% kasus mengalami disfungsi multi organ (Wiess SL, 2015). Berdasarkan studi meta-analisis yang mengidentifikasi 15 studi kejadian sepsis di 12 negara maju dan berkembang di empat benua, didapatkan perkiraan agrerat 48 kasus sepsis per 100.000 orang/tahun pada anak (Fleischmann-Struzek, Goldfarb, Schlattmann, & et al, 2018). Studi meta-analisis lain mendapatkan 22,8% angka mortalitas yang disebabkan oleh sepsis berat dan syok sepsis pada anak dengan kematian tertinggi terjadi di negara berkembang (Schlapbach, 2019). Insiden kematian pada sepsis ditemukan lebih banyak pada anak laki-laki (58%) dibandingkan anak perempuan sebesar 42% dengan perbandingan 1,3 : 1 (Daniela LM, 2010).

Di Indonesia, 19,3% pasien dari 502 pasien yang dirawat di PICU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54% (Priyatiningasih, Latief, & Pudjiadi, 2016). Pada tahun 2013, studi *cross-sectional* global dilakukan di 128 lokasi di 26 negara,

termasuk negara maju dan berkembang menunjukkan bahwa prevalensi sepsis berat adalah 8,2% pada anak-anak < 18 tahun di *Intensive Care Unit* (ICU) dengan mortalitas rumah sakit sebesar 25% (Kawasaki, 2017). Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di PICU sejak Januari 2021 hingga Desember 2021 adalah 46% dari total 596 pasien, pasien yang mengalami syok sepsis adalah 69% dengan angka kematian sekitar 35%.

2.1.3 Etiologi sepsis

Sepsis disebabkan oleh respon imun yang dipicu oleh infeksi yang paling sering berasal dari bakteri dan dapat pula dari jamur, virus, atau parasite. Faktor risiko terjadinya sepsis antara lain usia sangat muda, kelemahan sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjadi, 2016). Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi itu sendiri (tabel 1) (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjadi, 2016).

Tabel 1. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia

Bayi dan anak di komunitas
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumonia</i> merupakan penyebab utama infeksi bakterial invasif • <i>Neisseria meningitidis</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Streptokokus grup A</i>, pada anak sehat • <i>Haemophilus influenzae</i> tipe B • <i>Bordetella pertussis</i> (terutama pada bayi sebelum vaksinasi dasar lengkap)
Bayi dan anak di Rumah Sakit
<ul style="list-style-type: none"> • Sesuai pola kuman di rumah sakit • <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> (akibat kateter vaskular) • <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) • Organisme gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>E.coli</i>, dan <i>Acinetobacter sp</i>
Asplenia fungsional/asplenik
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis Salmonella (<i>Salmonella osteomyelitis</i> pada penyakit sickle cell) • Organisme berkapsul: <i>Streptococcus pneumonia</i>, <i>Haemophilus influenza</i>
Organisme lain
<ul style="list-style-type: none"> • Jamur (spesies <i>Candida</i> dan <i>Aspergillus</i>) dan virus (influenza, <i>respiratory syncytial virus</i>, <i>human metapneumovirus</i>, <i>varicella</i> dan <i>herpes simplex virus</i>)

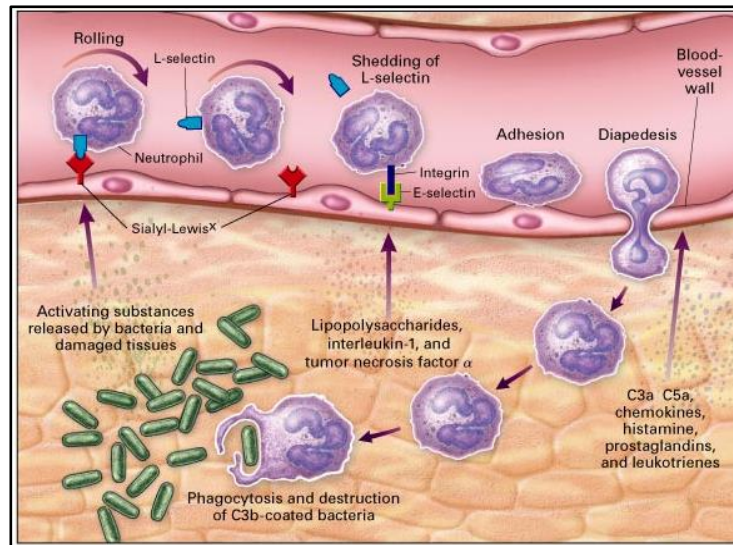
Sumber : Hadinegoro, et al, 2016

2.1.4 Patofisiologi

Telah ada evolusi yang nyata dalam pemahaman kita tentang patobiologi molekuler dan imunologi sepsis. Sebelumnya dirasakan bahwa manifestasi hemodinamik dari sepsis terutama terkait dengan respon *host* hiperimun terhadap patogen tertentu. Namun, banyak penelitian yang bekerja pada dasar molekuler sepsis telah mengungkapkan interaksi yang jauh lebih kompleks antara agen infeksi dan *host* yang bersama-sama menghasilkan manifestasi sepsis yang heterogen.

Imunitas dan Mediator Inflamasi Bawaan

Langkah pertama dalam inisiasi respon inang terhadap patogen adalah aktivasi sel imun bawaan, yang terutama dibentuk oleh makrofag, monosit, neutrofil, dan sel pembunuh alami. Hal ini terjadi melalui *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)*, seperti endotoksin bakteri dan jamur β -glukan ke reseptor pengenalan pola spesifik, pada sel-sel ini. Sumber lain dari interaksi tersebut adalah *damage-associated molecular patterns (DAMPs)* yang mungkin berupa materi intraseluler atau molekul yang dilepaskan dari sel *host* yang mati atau rusak, seperti ATP dan DNA mitokondria. Ini mengikat reseptor spesifik pada monosit dan makrofag seperti *toll-like receptor (TLRs)*, reseptor leptin tipe C, *NOD-like receptors* (domain oligomerisasi pengikat nukleotida) dan RIG-1 like receptors (reseptor asam yang diinduksi gen 1. Hal ini menghasilkan aktivasi jalur transduksi sinyal intraseluler yang menyebabkan transkripsi dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1, dan IL-6.(Gyawali, 2019).



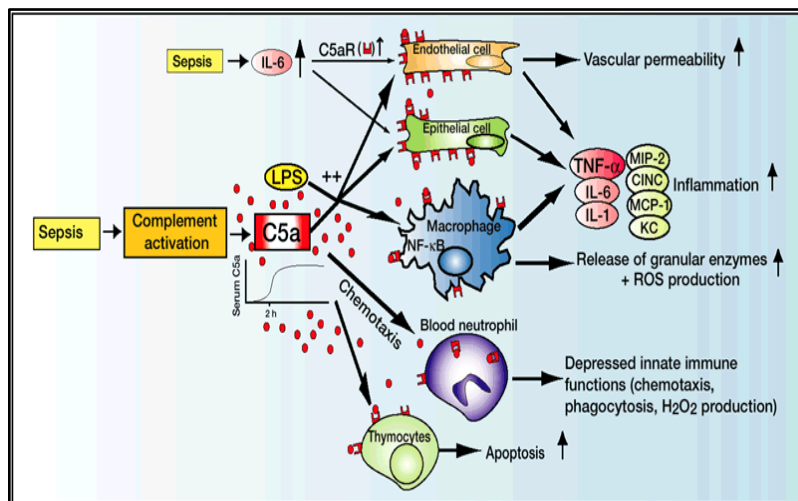
**Gambar 1: Aktivasi neutrofil terhadap infeksi
(Delves, P. J., & Roitt, I. M, 2000)**

Selain itu, beberapa reseptor pengenalan pola, seperti kelompok reseptor *NOD-like*, dapat teragregasi menjadi kompleks protein yang lebih besar yang disebut inflammasom yang terlibat dalam produksi sitokin penting, seperti IL-1 β dan IL-18 serta caspases, yang terlibat dalam *programmed cell death*. Sitokin proinflamasi menyebabkan aktivasi dan proliferasi leukosit, aktivasi sistem komplemen, *upregulasi* molekul adhesi endotel dan ekspresi kemokin, produksi faktor jaringan, dan induksi reaktan fase akut hati. Pada sepsis, ada berlebihan respon imun di atas yang mengakibatkan kerusakan kolateral dan kematian sel dan jaringan inang (Gyawali, 2019)

Respon tubuh terhadap sepsis yaitu melalui limfosit T yang mengeluarkan substansi dari Th1 yang mengeluarkan sitokin proinflamatori, sementara Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL5, IL9 IL10 IL13. IFN γ akan merangsang makrofag mengeluarkan IL1 dan TNF α . IFN γ , IL1 dan TNF α merupakan sitokin proinflamatori, maka pada sepsis terjadi peningkatan kadar sitokin tersebut. Selain itu, peningkatan kadar prokalsitonin pada sirkulasi sistemik dirangsang oleh paparan dari material dinding sel bakteri baik bakteri gram positif (proteoglikan) maupun bakteri

gram negatif (endotoksin) dan juga rangsangan dari sitokin proinflamasi (TNF α maupun IL-1).

Bila sampai 24 jam paparan mikroorganisme, produksi sitokin kurang diimbangi oleh sitokin antiinflamasi maka akan terjadi ketidakseimbangan. Pada situasi ini, infeksi menyebar keseluruh tubuh, muncul inflamasi sistemik dan penderita mengalami sepsis. Dalam 24-48 jam dari paparan mikroorganisme, karena pengaruh berbagai mediator dan sitokin, serta ROS, menyebabkan endotel semakin tertekan, dinding vaskuler kehilangan fungsi dan elastisitasnya, jantung mengalami disfungsi miokard, secara klinis akan muncul pertanda syok septik (Nasronuddin, 2011).



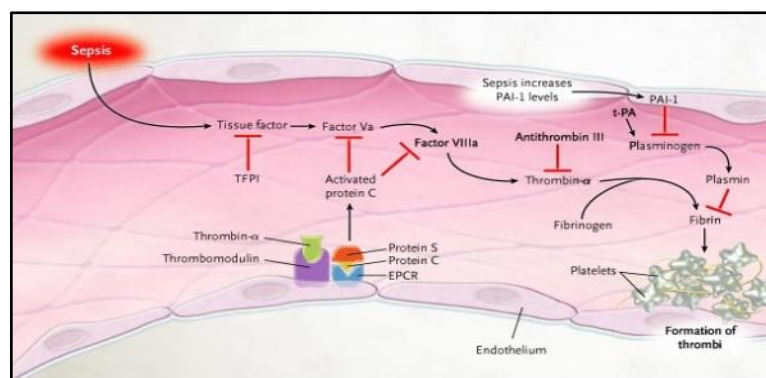
Gambar 2. Keterlibatan komplemen dan sitokin proinflamasi (Niels C Riedemann, Ren-Feng Guo, 2003)

Disregulasi Hemostasis

Pada sepsis, terdapat persimpangan antara jalur inflamasi dan hemostatik, dengan aktivasi simultan dari kedua inflamasi dan kaskade koagulasi. Spektrum interaksi ini dapat bervariasi dari trombositopenia ringan hingga *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) fulminan. Etiologi disregulasi koagulasi pada sepsis bersifat multifaktorial. Hiperkoagulabilitas sepsis diduga didorong oleh pelepasan faktor jaringan dari sel endotel yang terganggu (Remick, 2017). Faktanya, model

eksperimental endotoksemia dan bakteremia *in vitro* menunjukkan penghambatan lengkap dari inflamasi yang disebabkan oleh peradangan. Produksi trombin dengan blokade faktor jaringan (Van der Poll, 2018). Faktor jaringan kemudian menyebabkan aktivasi sistemik kaskade koagulasi yang menghasilkan produksi trombin, aktivasi trombosit, dan pembentukan gumpalan trombosit-fibrin. *Microthrombus* ini dapat menyebabkan cacat perfusi lokal yang mengakibatkan hipoksia jaringan dan disfungsi organ.

Selain efek prokoagulan yang dijelaskan di atas, ada depresi efek antikoagulan protein C dan antitrombin yang biasanya akan meredam kaskade koagulasi. Protein C dikonversi menjadi bentuk aktifnya (protein C diaktifkan) oleh trombomodulin yang sendirinya diaktifkan oleh trombin. Protein teraktivasi C kemudian memberikan efek antikoagulan dengan degradasi faktor Va dan VIIIa yang bekerja bersamaan dengan protein aktif S. Juga dikenal memiliki efek antiinflamasi yang kuat melalui penghambatan TNF α , IL-1 β , dan IL-6 dan membatasi adhesi neutrofil dan monosit menjadi endotelium. Pada pasien dengan peradangan sistemik yang parah, seperti pada sepsis, terdapat penurunan kadar protein C plasma, penurunan regulasi trombomodulin, dan kadar protein S yang rendah sehingga memungkinkan untuk propagasi kaskade koagulasi yang tidak diatur (Gyawali, 2019).



Gambar 3. Aktivasi faktor koagulasi pada sepsis (Russel J. 2006)

Selain hiperkoagulabilitas yang dijelaskan di atas, pengurangan fibrinolisis juga diamati sebagai akibat dari sepsis. Ketika TNF α dan IL-1 β meningkat, aktivator plasminogen jaringan dilepaskan dari sel endotel pembuluh darah. Peningkatan yang dihasilkan dalam aktivasi plasmin tumpul oleh peningkatan berkelanjutan dalam aktivator inhibitor plasminogen tipe 1 (PAI-1). Efek bersihnya adalah berkurangnya fibrinolisis dan pengangkatan fibrin, yang berkontribusi pada kelanjutan trombosis mikrovaskular.

Imunosupresi

Menariknya, keadaan proinflamasi awal sepsis sering digantikan oleh keadaan imunosupresi yang berkepanjangan. Ada penurunan jumlah sel T (*helper* dan sitotoksik) sebagai akibat dari apoptosis dan penurunan respon studi postmortem *cytokines*. Inflamasi pasien ICU yang meninggal karena sepsis menunjukkan penurunan global CD4 + dan CD8 + sel T, paling banyak ditemukan di organ limfoid seperti limpa. Studi juga menunjukkan penurunan produksi sitokin penting seperti IL-6 dan TNF sebagai respons terhadap endotoksin. Pada pasien septik, neutrofil ditemukan memiliki lebih sedikit reseptor kemokin, dan ada kemotaksis yang berkurang dalam menanggapi IL-8.(Heagy, 2000)

Temuan di atas menunjukkan bahwa sistem kekebalan pada individu septik tidak dapat melakukan respons imun yang efektif terhadap infeksi bakteri, virus, atau jamur sekunder. Berdasarkan sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa jumlah limfosit yang rendah pada awal sepsis (hari ke 4 diagnosis) merupakan prediksi dari mortalitas 28 hari dan 1 tahun, telah dipostulatkan bahwa limfopenia awal dapat berfungsi sebagai biomarker untuk imunosupresi pada sepsis (Heagy, 2013).

Disfungsi Seluler, Jaringan, dan Organ

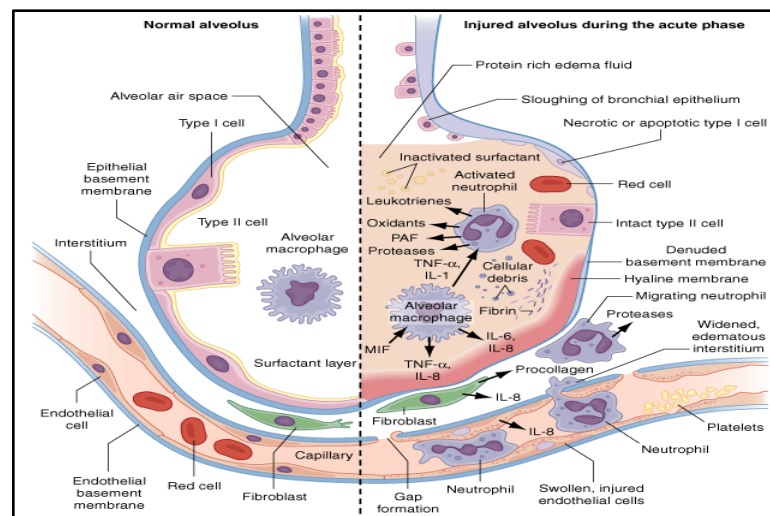
Mekanisme yang mendasari di balik disfungsi jaringan dan organ dalam sepsis adalah penurunan pengiriman dan pemanfaatan oksigen oleh sel-sel sebagai akibat dari hipoperfusi. Hipoperfusi terjadi karena disfungsi kardiovaskular yang terlihat pada sepsis. (Jones, 2011). Insidens

kardiomiopati septik bervariasi dari 18% hingga 60% dalam berbagai penelitian. Hal ini diduga terkait dengan sitokin yang beredar, seperti TNF α dan IL-1 β , yang dapat menyebabkan depresi miosit jantung dan gangguan fungsi mitokondria. Gambaran terpenting kardiomiopati septik adalah onset akut dan reversibel. Kedua, fraksi ejeksi ventrikel kiri bawah disertai oleh tekanan pengisian ventrikel normal atau rendah (tidak seperti syok kardiogenik) dengan peningkatan kepatuhan ventrikel kiri. Banyak penelitian telah menunjukkan disfungsi sistolik dan diastolik dengan penurunan volume stroke dan peningkatan *end-diastolik* dan *volume end-sistolik* pada sepsis. Efek pasti pada mortalitas akibat depresi miokard, bagaimanapun, belum ditetapkan. Selain itu, karena pelebaran arteri dan vena (diinduksi oleh mediator inflamasi) dan konsekuensinya berkurangnya aliran balik vena, keadaan hipotensi dan syok distributif dihasilkan oleh sepsis (Gyawali, 2019).

Terdapat pelebaran ketiga komponen mikrovaskulatur seperti arteriol, venula, dan kapiler. Ini diperburuk oleh kebocoran cairan intravaskular ke ruang interstitial sebagai akibat dari hilangnya fungsi penghalang endotel yang disebabkan oleh perubahan dalam kaderin endotel dan persimpangan yang rapat. Semua perubahan di atas dalam hemodinamik tubuh bersamaan dengan trombosis mikrovaskular dapat menyebabkan hipoperfusi jaringan dan organ. Akibatnya, ada peningkatan glikolisis anaerob dalam sel yang menghasilkan produksi asam laktat. Selain itu, *reactive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan oleh respon inflamasi menyebabkan disfungsi mitokondria dan penurunan kadar ATP. Mekanisme ini menyebabkan kerusakan pada tingkat sel. Perubahan yang lebih luas yang dijelaskan di bawah ini yang terjadi pada jaringan dan organ secara kolektif dan kumulatif berkontribusi pada banyak morbiditas dan mortalitas sepsis (Gyawali, 2019).

Terdapat perubahan signifikan pada endotelium dengan gangguan fungsi penghalang, vasodilatasi, peningkatan adhesi leukosit, dan pembentukan prokoagulan. Hal ini menghasilkan akumulasi cairan edema

di ruang interstitial, rongga tubuh, dan jaringan subkutan. Di paru-paru, ada gangguan penghalang alveolar-endotel dengan akumulasi cairan kaya protein di ruang paru interstitial dan alveoli. Ini dapat menyebabkan hipoksi dan penurunan kepatuhan paru-paru yang menghasilkan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* dalam kasus berat (Gyawali, 2019).



Gambar 4. Cedera alveolus pada fase akut ALI dan ARDS (sisi kanan) (Ware LB, Matthay MA, 2000)

Di ginjal, kombinasi penurunan perfusi ginjal, nekrosis tubular akut, dan defek yang lebih halus pada mikrovaskulatur dan tubulus bersama-sama menghasilkan berbagai tingkat cedera ginjal akut. Di hati, ada penekanan bilirubin yang menghasilkan kolestasis. Perubahan mental umumnya dicatat dalam sepsis dan merupakan indikasi disfungsi sistem saraf pusat. Perubahan endotel yang dijelaskan di atas merusak penghalang darah-otak, menyebabkan masuknya racun, sel-sel inflamasi, dan sitokin (Gyawali, 2019).

Perubahan berikutnya dari edema serebral, gangguan *neurotransmitter*, stres oksidatif, dan kerusakan *white-matter* menimbulkan spektrum klinis ensefalopati septik yang bervariasi dari kebingungan ringan hingga delirium dan koma. Sepsis diketahui menghasilkan keadaan katabolik. Ada kerusakan otot yang cepat dan signifikan untuk

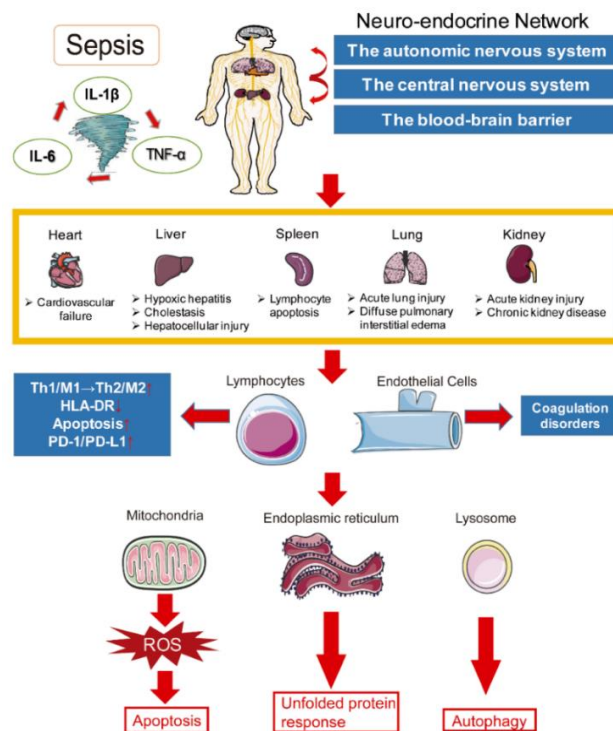
menghasilkan asam amino untuk glukoneogenesis yang akan memicu sel-sel kekebalan. Selain itu, peningkatan resistensi insulin dapat menyebabkan keadaan hiperglikemia (Gyawali, 2019).

2.1.5 Gejala klinis dan Evaluasi Disfungsi Organ

Pasien suspek infeksi dapat dilihat berdasarkan predisposisi infeksi, tanda infeksi dan reaksi inflamasi. Tanda infeksi didapatkan melalui pemeriksaan klinis seperti adanya demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi, takikardia, bradikardia pada anak <1 tahun dan takipneu (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Kecurigaan adanya disfungsi organ (*warning signs*) bila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis berikut; penurunan kesadaran (metode AVPU), gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer, atau *mean arterial pressure*), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan *work of breathing*, sianosis) (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Kegagalan organ pada pasien sepsis umumnya pada organ vital satu atau lebih seperti ginjal, paru, dan liver yang diawali dengan *Multi-Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). Semakin banyak disfungsi organ terjadi maka semakin tinggi morbiditas dan mortalitasnya (Rossaint & Zarbock, 2015). Sepsis bukan hanya gangguan dalam respon inflamasi sistemik, melainkan melibatkan perubahan fungsi berbagai organ dalam tubuh. Pada tingkat seluler dan molekuler, patogenesis sepsis sangat kompleks, termasuk ketidakseimbangan dalam respon inflamasi, disfungsi imun, kerusakan mitokondria, koagulopati, kelainan jaringan imun neuroendokrin, stres retikulum endoplasma, autofagi, dan proses patofisiologis lainnya dan pada akhirnya menyebabkan disfungsi organ (Huang, Cai, & Su, 2019).



Gambar 5. Kompleks patogenesis sepsis (Huang, et al, 2019)

Sistem saraf pusat merespons sepsis melalui tiga mekanisme utama: (1) sistem saraf otonom, di mana saraf aferen primer (saraf vagus dan trigeminal) dan saraf sensorik berhubungan dengan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) dan menyebabkan aktivasi sitokin inflamasi; (2) adanya mediator inflamasi pada sirkulasi darah, melalui pleksus koroid dan organ ventrikel yang terhubung ke sistem saraf pusat; dan (3) melalui aktivasi sel endotel melalui sawar darah-otak, menyebabkan pelepasan mediator inflamasi (Huang, Cai, & Su, 2019).

Ketidaksesuaian antara perfusi oksigen jaringan dan kebutuhan metabolisme jaringan yang disebabkan adanya gangguan redistribusi volume darah sistemik dan disfungsi jantung memiliki peran penting menginduksi kerusakan multi-organ pada sepsis (Huang, Cai, & Su, 2019).

Keadaan hipoperfusi global akibat sepsis ini memiliki manifestasi klinis yang umum seperti hipotensi, penurunan waktu pengisian kapiler, dan ekstremitas dingin (Caraballo & Jaimes, 2019).

1. Disfungsi Kardiovaskular

Meskipun dengan pemberian bolus cairan intravena ≥ 40 ml/kgBB, terdapat kondisi:

- Penurunan tekanan darah di bawah persentil 5 berdasarkan usia, atau tekanan darah sistolik < 2 SD di bawah nilai normal berdasarkan usia, atau
- Memerlukan obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah dalam rentang normal (dopamin dengan dosis $> 5\mu\text{g/kgBB/menit}$) atau dobutamin, epinefrin, dan norepinefrin pada semua dosis yang diberikan, atau
- Dua dari keadaan berikut :
 1. Asidosis metabolik yang tidak dapat dijelaskan, dengan defisit basa > 5 mEq/L
 2. Peningkatan kadar laktat arteri > 2 kali lipat diatas kadar normal
 3. Oliguri, dengan produksi urin $< 0,5$ ml/kgBB/jam
 4. Pemanjangan waktu pengisian kapiler, yakni > 5 detik
 5. Perbedaan antara temperatur inti dan perifer $> 3^\circ\text{C}$

2. Disfungsi Respirasi

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ tanpa disertai penyakit jantung bawaan sianotik atau penyakit paru yang mendasari; atau
- $\text{PaCO}_2 > 65$ atau 20 mmHg diatas batas bawah PaCO_2 ; atau
- Memerlukan $\text{FiO}_2 > 50\%$ untuk mempertahankan saturasi perifer $\geq 92\%$; atau
- Memerlukan alat bantu ventilasi mekanik invasif maupun non invasif

3. Disfungsi Neurologi

- Skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) ≤ 15 atau perubahan status mental secara akut dengan penurunan skor GCS ≥ 3 dari batas bawah yang abnormal

4. Disfungsi Hematologi

- Jumlah platelet $< 80.000/\text{mm}^3$ atau penurunan 50% dari jumlah platelet tertinggi selama periode 3 hari

- *Absolute Neutrophil Count (ANC)* < 2.000

5. Disfungsi Ginjal

- Kadar kreatinin serum ≥ 2 kali lipat dari batas atas kadar kreatinin serum berdasarkan usia; atau
- Peningkatan kreatinin serum 2 kali lipat dari batas bawah kreatinin serum

6. Disfungsi Hati

- Kadar bilirubin total ≥ 4 mg/dL (kriteria ini tidak dapat digunakan pada usia 0 hari sampai 7 hari); atau
- Kadar ALT 2 kali lipat diatas nilai normal berdasarkan usia

Tabel 2. Klinis pada syok sepsis

Cold shock :	<ul style="list-style-type: none"> • Umumnya berkembang dari sepsis pada bayi dan anak yang lebih muda. • Penampilan klinis ditandai dengan konstiksi pembuluh darah sistemik perifer, menyebabkan akral dingin dan waktu pengisian kapiler memanjang (>2 detik), nadi perifer lebih lemah dibandingkan sentral. • Tekanan darah biasanya dipertahankan (atau bahkan mungkin tinggi) kecuali pasien kritis, tetapi pasien biasanya takikardia. • Masalah yang mendasari adalah <i>cardiac output</i> yang rendah, gangguan kontraktilitas miokard sekunder, vasokonstriksi perifer.
Warm shock :	<ul style="list-style-type: none"> • Gambaran klinis ditandai dengan vasoplegia (resistensi vaskular sistemik rendah), waktu pengisian kapiler >2 detik, nadi perifer kuat (<i>pulsus celer</i>). • Tekanan nadi tinggi (biasanya karena tekanan darah diastolik rendah) dan pasien biasanya takikardia. • Seringkali keadaan <i>cardiac output</i> tinggi, tetapi pasien akan mengalami syok sebagian karena pembesaran sirkulasi (melalui dilatasi pembuluh darah sistemik). • Umumnya berkembang dari sepsis pada anak yang lebih tua (dan orang dewasa) dan mungkin lebih umum pada <i>hospital acquired sepsis</i>.

Sumber : Plunkett & Tong, 2015

2.1.6 Pemeriksaan penunjang

Secara laboratoris sepsis dibuktikan melalui penanda (*biomarker*) infeksi: pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio netrofil:limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksis, *Dohle body*, dan vakuola dalam sitoplasma), *C-Reactive Protein (CRP)*, dan prokalsitonin. Pembuktian adanya mikroorganisme dapat dilakukan melalui pemeriksaan apus Gram, hasil kultur atau *Polymerase Chain Reaction*

(PCR). Pemeriksaan fokus infeksi lebih lanjut dilakukan dengan pemeriksaan analisis urin, feses rutin, pungsi lumbal, dan pencitraan sesuai indikasi (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Tabel 3. Penanda biologis infeksi

Penanda Biologis	Kegunaan	Keterbatasan	Cut-off	Validitas
Leukosit	Diagnosis untuk infeksi dan sepsis	Keterbatasan: tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi	0 hr-1 mgg : >34.000/mm ³ 1 mgg-1 bln : >19.500 atau <5.000/mm ³ 1 bln-1 thn : >17.500 atau <5.000/mm ³ 2-5 thn : >15.500 atau <6.000/mm ³ 6-12 thn : >13.500 atau <4.500/mm ³ 13-18 thn : >11.000 atau <4.500/mm ³	Sensitivitas:57,6% Spesifitas: 53,5% PPV: 55,2% NPV: 55,7%
Limfosit	Limfopenia menunjukkan diagnosis bakteremia	Keterbatasan: dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi	<1300/uL	Sensitivitas:73,9% Spesifitas: 57,6% PPV: 63,6% NPV: 68,8%
Rasio netrofil : limfosit	Peningkatan Rasio menunjukkan Diagnosis bakteremia	Keterbatasan: dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi	>10	Sensitivitas:77,2% Spesifitas: 63,0% PPV: 67,6% NPV: 73,4%
C-reactive protein (CRP)	Diagnosis untuk infeksi dan sepsis. Menentukan derajat keparahan infeksi	Keterbatasan: kinetik lambat, tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi (meningkat pada keadaan inflamasi)	1,56–110 mg/L	Sensitivitas: 43-90% (infeksi); 31-82% (sepsis) Spesifitas: 33-88% PPV: 31-100% NPV: 81-97%
Prokalsitonin (PCT)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis dini sepsis • Faktor prognostic (indicator perbaikan sepsis) • Menentukan lama pemberian antibiotika 	Keterbatasan: dapat meningkat pada penyakit non-infeksi (trauma berat, pasca henti jantung, pembedahan, karsinoma tiroid medular, penyakit autoimun)	0,3–8,05 ng/ml	Sensitivitas: 74,8-100% Spesifitas: 70-100% PPV: 55-100% NPV: 56,3-100%
PCT + CRP	Membedakan infeksi bakteri, virus, dan jamur	Belum ada penelitian klinis	Bakteri: CRP >10 mg/L; PCT >0,3 ng/mL Jamur: CRP 10-100 mg/L; PCT 0,3-2 ng/mL Virus: CRP <10mg/L; PCT <2 ng/mL	

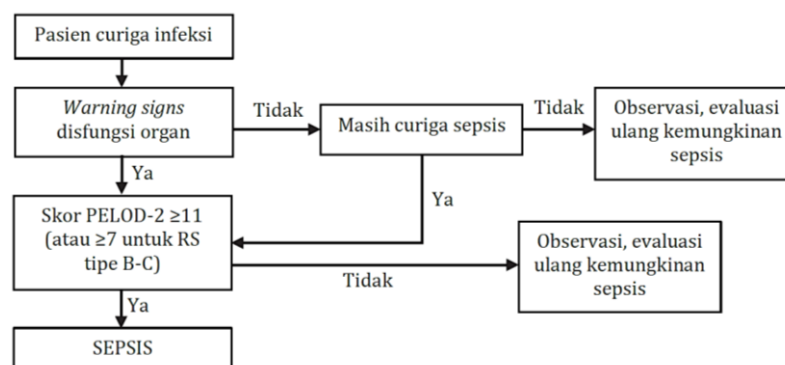
Sumber : Hadinegoro, *et al*, 2016

Procalcitonin merupakan prekursor dari hormon calcitonin yang meningkat sebagai penanda adanya inflamasi namun tidak spesifik untuk infeksi. Nilai normal procalcitonin adalah dibawah 0,05 ng/mL dan kenaikan 2.0 ng/mL secara signifikan meningkatkan risiko sepsis maupun syok sepsis (Fan, Miller, Lee, & Remick, 2016).

Pemeriksaan serum laktat dapat membuktikan sepsis dengan nilai serum laktat > 2 mmol/L menunjukkan sepsis berat dan nilai serum laktat > 4 mmol/L menunjukkan syok sepsis (Fan, Miller, Lee, & Remick, 2016). Namun kriteria ini tidak lagi berlaku sesuai dengan definisi sepsis-3 terbaru saat ini. Tes laboratorium klinis lain yang penting untuk menentukan adanya kerusakan organ seperti fungsi paru (analisa gas darah), fungsi hati (kadar bilirubin, SGOT, SGPT), fungsi ginjal (kadar kreatinin), fungsi jantung (biomarker *myocardial* seperti troponin, *natriuretic peptides* dan myoglobin) dan status sistem koagulasi ditentukan dengan mengukur jumlah trombosit (Fan, Miller, Lee, & Remick, 2016).

2.1.7 Diagnosis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya infeksi dan tanda disfungsi/ gagal organ. IDAI merekomendasikan menggunakan *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2 score*. Alur penegakan diagnosis pasien anak dengan curiga sepsis yaitu dengan analisa skor PELOD-2 (tabel 4) dan kemudian apabila hasil yang dihitung didapati dengan skor PELOD-2 ≥ 11 (atau ≥ 7 untuk Rumah Sakit tipe B-C) didiagnosis sebagai sepsis seperti alur yang tampak pada gambar 6.



Gambar 6. Alur penegakan diagnosis sepsis (Hadinegoro, et al, 2016)

Tabel 4. Skor PELOD-2

Disfungsi organ dan variabel	Poin berdasarkan tingkat keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi							
GCS	≥11	5-10			3-4		
Pupillary reaction	Keduanya reaktif					Keduanya non-reaktif	
Kardiovaskular							
Lactatemia (mmol/L)	<5.0	5.0 – 10.9			≥11.0		
Mean arterial pressure (mmHg)							
0 - < 1 bulan	≥46		31 – 45	17 – 30			≤16
1 – 11 bulan	≥55		39 – 54	25 – 38			≤24
12 – 23 bulan	≥60		44 – 59	31 – 43			≤30
24 – 59 bulan	≥62		46 – 61	32 – 44			≤31
60 – 143 bulan	≥65		49 – 64	36 – 48			≤35
≥144 bulan	≥67		52 – 68	38 - 51			≤37
Renal							
Kreatinin (µmol/L)							
0 - < 1 bulan	≤69		≥70				
1 – 11 bulan	≤22		≥23				
12 – 23 bulan	≤34		≥35				
24 – 59 bulan	≤50		≥51				
60 – 143 bulan	≤58		≥59				
≥144 bulan	≤92		≥93				
Respiratori							
PaO ₂ (mmHg)/ Fi O ₂	≥61		≤60				
Pac O ₂ (mmHg)	≥58	59 – 94		≥95			
Ventilasi infasif	Tidak			Ya			
Hematologi							
Hitung sel darah putih (x 10 ⁹ /L)	>2		≤2				
Platelet (x 10 ⁹ /L)	≥142	77 – 141	≤76				

Sumber : Hadinegoro, *et al*, 2016

2.1.8 Tatalaksana

A. Tata laksana infeksi

Prinsip penggunaan antibiotik empirik pada sepsis dengan penyebab yang belum diketahui adalah dengan memberikan pilihan antibiotik pertama secara efektif, tepat, sesuai pola kepekaan lokal, dosis dan rute pemberian yang optimal serta dengan memilih antibiotik tunggal spektrum luas dengan durasi sesingkat mungkin dan menyesuaikan maupun menghentikan terapi sedini mungkin untuk mengurangi kemungkinan resistensi (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Pemberian antibiotik kombinasi harus mempertimbangkan kondisi klinis, usia, kemungkinan etiologi dan tempat terjadi infeksi, mikroorganisme penyebab, pola kuman RS, predisposisi pasien dan efek farmakologi dinamik serta kinetik obat (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Pilihan kombinasi antibiotik empiris untuk sepsis anak dengan penyebab belum diketahui yaitu sebagai berikut:

- Extended-spectrum penicillin (ampisilin-sulbaktam) + aminoglikosida
- Sefalosporin generasi ketiga atau keempat + aminoglikosida + vankomisin
- Karbapenem + aminoglikosida + vankomisin

Penyesuaian kebutuhan dosis antibiotik diperlukan karena pada pasien sepsis farmakodinamik dan farmakokinetik berbagai antimikroba dapat berubah pada pasien kritis sehingga dosis biasa mungkin tidak adekuat. Distribusi dan klirens antibiotik dapat dipengaruhi oleh adanya disfungsi organ terutama ginjal sehingga membutuhkan penyesuaian dosis (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Tabel 5. Jenis antibiotika empirik berdasarkan kondisi sepsis dan kemungkinan mikroorganisme penyebab

Kondisi	Jenis antibiotika I.v
Infeksi komunitas (community acquired infection)	Ampisilin-sulbactam, Sefalosporin generasi III; <ul style="list-style-type: none"> – Sefotaxim 200-225 mg/kg/hari dalam 4 atau 6 dosis, – Seftriaxon 100 mg/kg/hari dalam 1-2 dosis
Infeksi rumah sakit (hospital acquired infection)	Extended spectrum penicillin (ampisilin-sulbactam, piperacillin-tazobactam) atau cefepime atau carbapenem; ditambah gentamisin, siprofloksasin, atau vankomisin (sesuai kasus)
Infeksi Stafilokokus koagulase negative terkait kateter vascular sentral	Clindamycin, Vankomisin
Methicillin-resistance Staphylococcus aureus (MRSA)	Clindamycin, Vankomisin
Netropenia	Lini I: <ul style="list-style-type: none"> – Cefepime 100–150 mg/kg/hari dalam 2–3 dosis, – Piperacillin-tazobactam, – Meropenem 60 mg/kg/hari dalam 3 dosis, Lini II: Vankomisin, clindamycin, teikoplanin

Sindrom syok toksik (*Toxic shock syndrome*) Kondisi imunokompromais vankomisin, linezolid, clindamycin

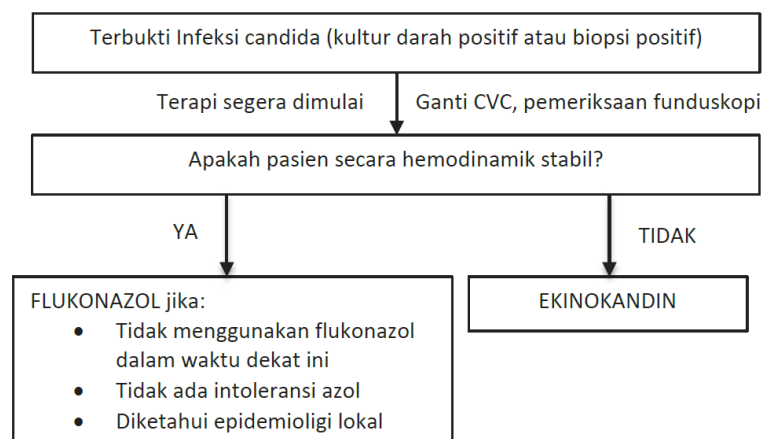
Sumber : Hadinegoro, *et al*, 2016

Pasien dengan predisposisi infeksi jamur sistemik diukur melalui skor kandidia (tabel 6) dan menggunakan algoritma pemberian antijamur seperti pada gambar 3, apabila didapatkan skor Kandida ≥ 3 dan kadar prokalsitonin $>1,3$ ng/mL maka pasien memerlukan terapi anti-jamur. Penggunaan anti-jamur pada sepsis disesuaikan dengan data sensitivitas lokal. Bila tidak ada data, dapat diberikan lini pertama berupa: amphotericin B atau flukonazol, sedangkan lini kedua adalah mycafungin (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Tabel 6. Skor candida

Variabel	Kode	Skor Pengali
Kolonisasi spesies Kandida multifokal	0 = tidak ada 1 = ada	1
Pembedahan saat masuk rumah sakit	0 = tidak ada 1 = ada	1
Sepsis berat	0 = tidak ada 1 = ada	2
Nutrisi parenteral total	0 = tidak ada 1 = ada	1

Sumber : Hadinegoro, *et al*, 2016



Gambar 7. Algoritma pemberian anti jamur (Hadinegoro, et al, 2016)

B. Tata laksana disfungsi organ

- a. Pernafasan, meliputi pembebasan jalan nafas (non invasif dan invasif dan pemberian suplementasi oksigen).
- b. Resusitasi cairan dan tatalaksana hemodinamik, meliputi akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan dan pemberian obat-obatan vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek *fluid responsiveness* dan mengiindari kelebihan cairan >15% per hari.
- c. Transfusi darah
 - Transfusi *packed red cell*, diberikan bila saturasi vena cava superior ScvO₂ <70% atau Hb <7 gr/dl).
 - Transfusi konsentrat trombosit, profilaksis pada kadar trombosit <10.000/mm³ tanpa perdarahan aktif atau <20.000/mm³ dengan risiko bermakna perdarahan aktif, bila pasien akan menjalani pembedahan atau prosedur invasif, kadar trombosit dianjurkan >50.000/mm³. Terapi diberikan pada kadar trombosit <100.000/mm³ dengan perdarahan aktif.
 - Transfusi plasma.
- d. Kortikosteroid

Hidrokortison suksinat 50 mg/m²/hari diindikasikan untuk pasien syok refrakter katekolamin atau terdapat tanda-tanda insufisiensi adrenal.
- e. Kontrol glikemik

Gula darah dipertahankan 50-180 mg/dl. Apabila gula darah >180 mg/dl, *Glucose Infusion Rate* (GIR) diturunkan sampai 5 mg/kgbb/menit. Bila gula darah >180 mg/dl, dengan GIR 5 mg/kgbb/menit, GIR dipertahankan dan titrasi *rapid acting insulin* 0,05-0,1 IU/kg.

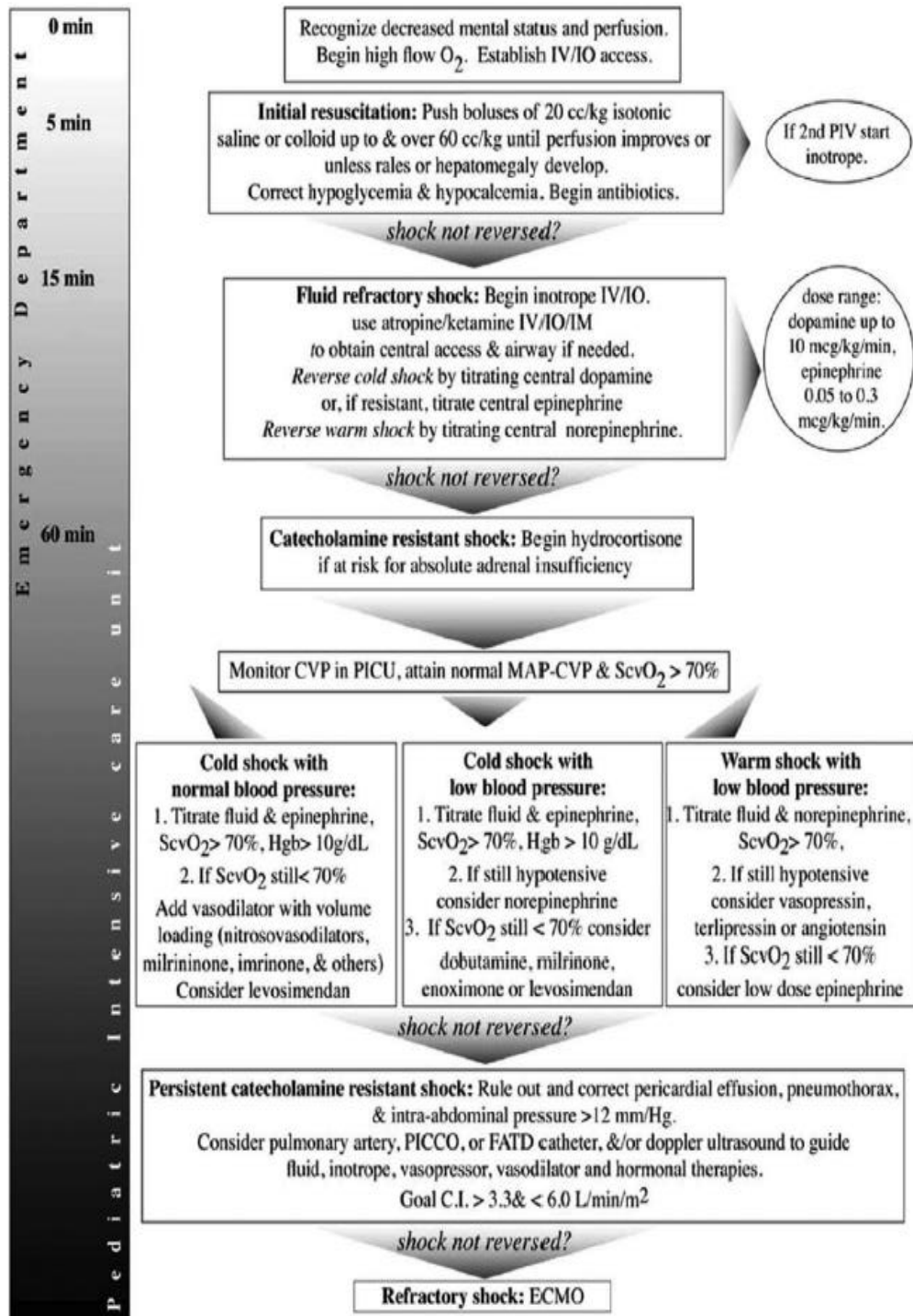
f. Nutrisi

Nutrisi diberikan setelah respirasi dan hemodinamik stabil, diutamakan secara enteral dengan kebutuhan fase akut 65 kcal/kg/hari.

g. Menghilangkan sumber infeksi

Melakukan *debridement*, mengeluarkan abses dan pus, membuka alat dan kateter yang berada dalam tubuh merupakan bagian dari eradikasi sumber infeksi.

(Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjadi, 2016).



Gambar 8. Algoritma syok sepsis The American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advance Life Support (ACCM-PALS) (Kawasaki, 2017)

Indikasi ventilasi mekanik pada pasien sepsis adalah gagal napas atau disfungsi organ lain (gangguan sirkulasi dan penurunan kesadaran). Modus ventilasi mekanik dapat menggunakan *Volume Controlled Ventilation (VCV)*, *Pressure Controlled Ventilation (PCV)*, atau *Pressure Controlled* dengan volume target. Tidal volume tidak boleh melebihi 10 ml/kg *Predicted Body Weight (PBW)*. Bila tidak ada pengukuran tekanan transpulmonal, direkomendasikan Pplateau maksimal 28 cmH₂O; atau 29-32 cmH₂O pada kasus yang disertai penurunan komplians dinding dada (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Untuk memperbaiki oksigenasi, diperlukan titrasi *Positive End Expiratory Pressure (PEEP)*. Target oksigenasi 92-97% pada PEEP optimal <10 cmH₂O, atau 88-92% pada PEEP optimal ≥10 cmH₂O. Pada PARDS sedang-berat direkomendasikan *permissive hypercapnia* dengan mempertahankan pH 7,15-7,30. Pasien yang gagal mencapai oksigenasi dan ventilasi optimal dengan Pplateau >28 cmH₂O pada ventilasi mekanik konvensional, serta tidak ada bukti penurunan komplians dinding dada, dapat beralih pada terapi *High Frequency Oscillation Ventilation (HFOV)* atau *Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)* (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Tata laksana hemodinamik meliputi: akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan, dan pemberian obat-obatan vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek *fluid-responsiveness* dan menghindari kelebihan cairan >15% per hari. Akses vaskular harus segera dipasang dalam waktu singkat melalui akses vena perifer atau intraosseus. Jenis cairan yang diberikan adalah kristaloid atau koloid. Cairan diberikan dengan bolus sebanyak 20 ml/kg selama 5-10 menit, menggunakan *push and pull* atau *pressure bag technique* (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Pemberian cairan dapat diulang dengan menilai respon terhadap cairan (*fluid-responsiveness*), yaitu menggunakan:

- 2.1.8.1 *Fluid challenge*
- 2.1.8.2 *Passive leg raising* (kenaikan *cardiac index* $\geq 10\%$)
- 2.1.8.3 Ultrasonografi
 - 2.1.8.3.1 Pengukuran diameter vena cava inferior
 - 2.1.8.3.2 *Ultrasound Cardiac Output Monitoring (USCOM): Stroke Volume Variation (SVV) $\geq 30\%$*
- 2.1.8.4 *Arterial waveform: Systolic Pressure Variation (SPV) atau Pulse Pressure Variation (PPV) $\geq 13\%$*
- 2.1.8.5 *Pulse contour analysis: Stroke Volume Variation (SVV) $\geq 13\%$*

Resusitasi cairan dihentikan bila target resusitasi tercapai atau bila terjadi refrakter cairan. Tahap lanjut dari resusitasi cairan adalah terapi cairan rumatan. Penghitungan cairan rumatan saat awal adalah menggunakan formula Holliday-Segar (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016). Pencatatan jumlah cairan yang masuk dan keluar dilakukan setiap 4-6 jam dengan tujuan mencegah terjadinya kondisi hipovolemia atau hipervolemia (*fluid overload*) $>15\%$. Transfusi *packed red cell* (PRC) diberikan berdasarkan saturasi vena cava superior ($ScvO_2$) $<70\%$ atau Hb <7 g/dL. Pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil dan $ScvO_2$ $<70\%$, disarankan tercapai kadar hemoglobin >10 g/dL. Setelah syok teratasi, kadar Hb <7 g/dL dapat digunakan sebagai ambang transfusi (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

Kontrol glikemik diperlukan dengan mempertahankan gula darah 50-180 mg/dL. Bila gula darah >180 mg/dL, *glucose infusion rate* (GIR) diturunkan sampai 5 mg/kg/menit. Bila gula darah >180 mg/dL, dengan GIR 5 mg/kg/menit, GIR dipertahankan dan titrasi *rapid acting insulin* 0,05-0,1 IU/kg. Hidrokortison suksinat 50 mg/m²/hari diindikasikan untuk pasien syok refrakter katekolamin atau terdapat tanda-tanda insufisiensi adrenal (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

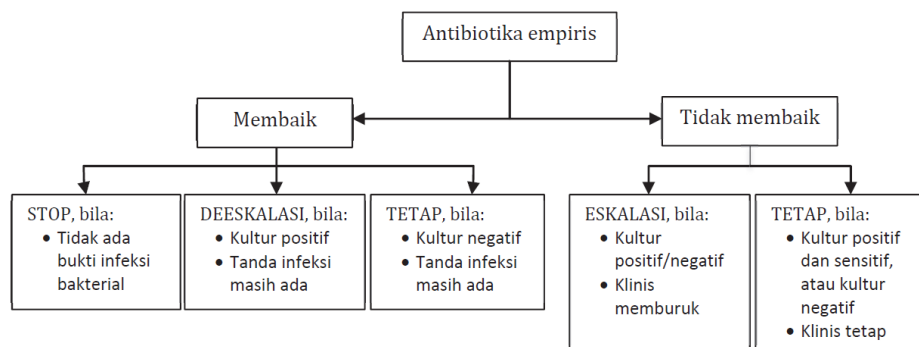
Eradikasi sumber infeksi diperlukan dengan cara melakukan debridemen, mengeluarkan abses dan pus, membuka alat dan kateter yang berada dalam tubuh (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016). Selain itu Nutrisi juga penting diberikan setelah respirasi dan hemodinamik

stabil, diutamakan secara enteral dengan kebutuhan fase akut 57 kCal/kg/hari dan protein 60% dari total kebutuhan protein (0-2 tahun: 2– 3 g/kg/hari; 2-3 tahun: 1,5 – 2 g/kg/hari; 3-18 tahun: 1,5 g/kg/hari) (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

C. Evaluasi penggunaan antibiotika dan anti-jamur

Pemberian antibiotika dan anti-jamur dievaluasi berkala secara klinis dan laboratoris (leukosit, granula toksik, *Dohle body*, vakuola sitoplasma, rasio netrofil:limfosit, perubahan kadar CRP, dan prokalsitonin) (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016). Prinsip penggunaan antibiotik dan anti-jamur empirik adalah melakukan deeskalasi apabila etiologi sepsis telah diketahui dan terdapat perbaikan klinis. Cara deeskalasi antibiotika dapat dilihat pada gambar 5 (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016). Evaluasi perbaikan disfungsi organ dan prognosis dinilai dengan skor PELOD 2 dan prokalsitonin, menggunakan panduan derajat keparahan penyakit (Hadinegoro, Chairulfatah, Latief, & Pudjiadi, 2016).

- Derajat ringan: skor PELOD2 nilai 0-3 dan kadar PCT 0,5-1,99 ng/ml
- Derajat sedang: skor PELOD2 nilai >3-9 dan kadar PCT 2,0-9,99 ng/ml
- Derajat berat: skor PELOD2 nilai >9 dan kadar PCT 10 ng/ml



Gambar 9. Algoritme deskalasi antibiotik berdasarkan respon pasien (Hadinegoro, et al, 2016)

2.2 Zinc

2.2.1 Definisi

Zinc (Zn) merupakan mineral mikro (*trace element*), merupakan zat yang esensial dan berperan dalam reaksi yang luas dalam metabolisme tubuh, terdapat di hampir semua sel tubuh terutama tulang dan otot (Leon et al, 2019). Peran penting zat ini untuk pertumbuhan normal dan Kesehatan manusia telah diteliti sejak tahun 1930-an oleh Mc Lance dan Widdowson yang melakukan penelitian tentang metabolisme Zn. Di Indonesia, defisiensi Zn merupakan salah satu masalah gizi pada balita disamping kurang energi protein serta kekurangan zat gizi yang lain seperti vitamin A, zat besi, dan iodium (Leon et al, 2019).

2.2.2 Sumber Zinc

Zinc merupakan mineral mikro yang paling penting setelah besi. Mineral mikro adalah mineral yang dibutuhkan tubuh dalam jumlah 100 mg atau kurang setiap harinya. Zinc pada makanan banyak dijumpai pada daging, susu, dan beberapa makanan laut, yang berasal dari sumber hewani diserap lebih baik daripada sumber nabati. Zinc dalam makanan berkorelasi dengan besi dan tembaga. Makanan dengan kadar besi tinggi akan menurunkan penyerapan zinc. Tubuh membutuhkan zinc 4-6 mg per hari berdasarkan Angka Kecukupan Gizi (AKG) yaitu untuk bayi 5 mg per hari, usia 1-10 tahun 10 mg per hari, dan untuk usia diatas 10 tahun adalah 15 mg per hari. Di Indonesia, angka kecukupan zinc yang ditetapkan berdasarkan Ikatan Dokter Anak Indonesia adalah 10 mg per hari pada anak kurang dari 6 bulan dan 20 mg per hari untuk anak usia lebih dari 6 bulan (Leon et al, 2019).

2.2.3 Penyerapan dan Metabolism Zinc

Penyerapan dan metabolisme zinc mempunyai penyerapan dan metabolisme besi. Penyerapan terjadi di duodenum, bila kadar di dalam darah rendah maka zinc lebih banyak diserap. Namun apabila asupan zinc tinggi dan kadar yang diserap tinggi, maka di dalam sel mukosa dinding usus halus terbentuk protein metalotionein yang akan mengikat zinc dan

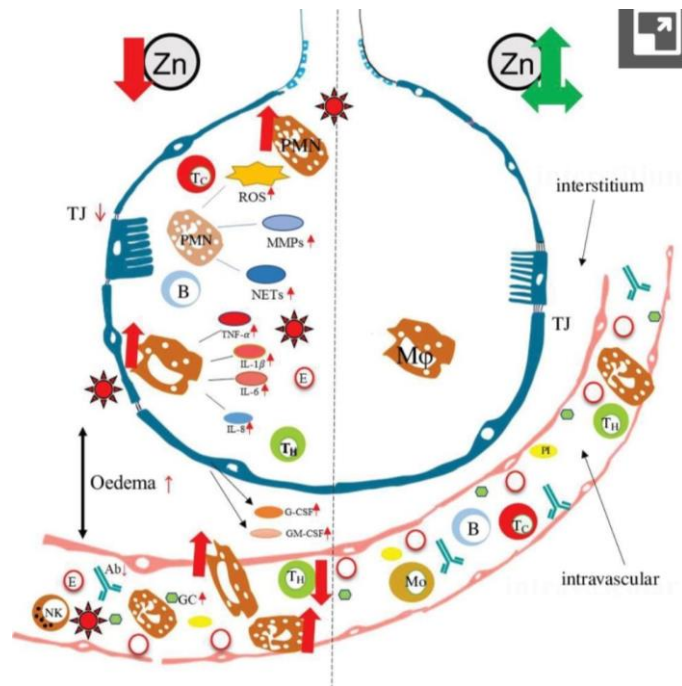
masuk ke aliran darah. Zinc yang diserap dibawa oleh albumin dan transferrin ke hati. Tubuh manusia mengandung 2-2.5 gram zinc yang tersebar di hampir semua sel seperti hati, pancreas, ginjal, otot dan tulang. Porsi terbesar terdapat dalam tulang dan otot sekitar 65%. Konsentrasi zinc serum yang normal sekitar 80-140 ug/dl, ekskresi terutama melalui cairan pancreas, intestinal dan keluar bersama feses. Pengeluaran melalui saluran cerna 50%, melalui urin 500 ug/hari dan melalui kulit, sel dinding usus, cairan haid, dan sperma (Leon et al, 2019).

2.2.4 Peran Zinc

Zinc memegang peran esensial dalam banyak fungsi tubuh,

1. Bagian integral dari enzim dan sebagai kofaktor enzim. Zinc berperan sebagai bagian dari 70-200 enzim, yang sebagian besar termasuk kelompok metalloenzymes.
2. Berperan sebagai kofaktor enzim DNA polimerase dan RNA polimerase, yang diperlukan dalam sintesis DNA, RNA, dan protein. Peran Zinc dalam pertumbuhan jaringan terutama berhubungan dengan fungsi dalam pengaturan sintesis protein.
3. Berperan dalam sintesis dan degradasi kolagen. Zinc dibutuhkan dalam pembentukan kulit, metabolisme jaringan ikat, dan penyembuhan luka.
4. Berperan dalam produksi hormon pertumbuhan (*Growth Hormone/GH*). Pada defisiensi Zinc akan terjadi gangguan pada reseptor GH, produksi GH yang resisten, berkurangnya sintesis *Liver Insulin Growth Factor (LIGF)-I* dan protein yang membawanya/ *binding protein (BP)* yaitu IGFBP-3. Peran Zinc dalam produksi hormon pertumbuhan akan menyebabkan terjadinya perubahan pada GH axis.
5. Memobilisasi vitamin A dari hati untuk menjaga konsentrasi yang normal dalam sirkulasi darah.

6. Berperan dalam fungsi imunitas, zinc diperlukan untuk fungsi sel T dan pembentukan antibodi oleh sel B. Defisiensi Zinc menyebabkan atrofi timus, berkurangnya produksi limfokin, hormon yang diproduksi oleh timus, natural killer cell, aktivitas limfosit, dan reaksi hipersensitifitas tipe lambat. Hubungan antara Zinc dengan imunitas tubuh ini telah banyak diketahui. Shankar dan Prasad menyatakan bahwa Zinc berperan dalam aktivasi limfosit T, produksi Th-1, dan fungsi limfosit B. Fraker dkk di Amerika Serikat, mendapatkan hasil bahwa terdapat rangkaian yang dinamis antara status imunitas dengan status zinc.
7. Defisiensi Zinc juga berhubungan dengan hipogeusia atau kehilangan indera pengecap/rasa.
8. Sebagai antioksidan. Infeksi pada anak menyebabkan angka morbiditas meningkat. Infeksi akan menghasilkan radikal bebas yang merupakan molekul reaksi cepat, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan tubuh. Sebagai antioksidan yang berguna untuk menghancurkan radikal bebas, Zinc merupakan unsur intrinsik yang sangat penting dari enzim superoksid dismutase (penghancur utama radikal bebas), yang terdapat pada berbagai jenis sel dan di ekstraselular.
9. Faktor esensial dalam stabilisasi struktur membran sel, fungsi testikular dan spermatogenesis.



Gambar 10. Perbandingan keadaan sistem imun pasien dengan kadar zinc normal dan defisiensi zinc (Winny et al, 2021)

2.2.5 Mekanisme Kerja Zinc

a. Imunitas bawaan

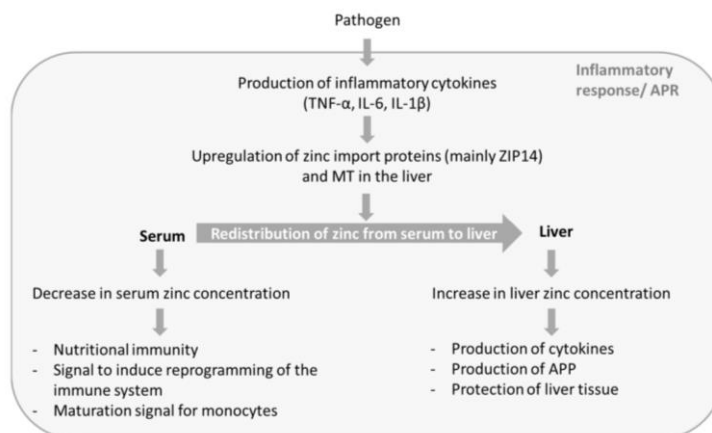
Elemen utama imunitas bawaan adalah sel *natural killer* (NKC), sel dendritik, makrofag, sel mast, granulosit, dan komponen pelengkap. Zinc menurunkan aktivitas litik NKC, mengurangi sitotoksitas sel T pembunuh alami, jalur imun neuroendokrin, dan mengubah produksi sitokin pada sel mast.

b. Imunitas adaptif

Imunitas adaptif terdiri dari dua kelompok limfosit. Sel B menghasilkan sel plasma, yang memicu kekebalan humoral. Sel T dari imunitas yang diperantarai sel menginduksi fungsi sel T sitotoksik dan sel T pembantu. Kelenjar timus sangat penting untuk pematangan sel B dan T. Hormon timulin spesifik dengan urutan asam amino membutuhkan zinc sebagai kofaktornya. Zinc berikatan dengan timulin dalam stoikiometri 1:1 melalui rantai

samping asparagin dan gugus hidroksil dari dua serin. Perubahan konformasi membentuk timulin menjadi bentuk aktif yang mengikat zinc ke peptida. Kekurangan zinc menyebabkan perubahan pada ekspresi gen sel T yang menyebabkan ketidakseimbangan T-helper 1 (Th1) dan T-helper 2 (Th2) serta penurunan kadar IFN- γ , IL-2, dan TNF- α . Sebaliknya, IL-12 disintesis oleh makrofag dan monosit. Secara keseluruhan, proses ini terlibat dalam fagositosis mikroba yang menyerang. Sebaliknya, IL-10 meningkat pada defisiensi zinc. Hal ini berdampak buruk pada fungsi sel Th2. Oleh karena itu, keseimbangan sel Th1 dan Th2 terganggu dan menghasilkan peningkatan produksi IL-1 β , IL-8 dan TNF- α .

Zinc memediasi pembentukan sitokin proinflamasi oleh monosit, presentasi molekul kompleks histokompatibilitas utama (MHC) kelas II pada permukaan sel dendritik, pembentukan jebakan ekstraseluler neutrofil oleh granulosit neutrofil, atau proliferasi sel-T. Pentingnya zinc bagi sistem kekebalan tubuh didasarkan pada berbagai mekanisme yang berbeda, yang masing-masing penting untuk memastikan fungsi sistem kekebalan tubuh dan proses respons imun yang akurat, terutama untuk proses inflamasi.



Gambar 11. Efek zinc terhadap mekanisme imunitas tubuh (Winnie et al, 2021)

2.2.6 Toksisitas Zinc

Toksisitas zinc jarang dilaporkan pada anak-anak. Asupan akut yang berlebihan telah dikaitkan dengan mual, muntah, nafsu makan yang buruk, diare, dan sakit kepala. Sebuah studi pada tahun 2003 menemukan bahwa anak-anak prasekolah memiliki asupan zinc yang melebihi asupan referensi makanan, dan 36% anak-anak dalam penelitian tersebut memiliki makanan yang mengandung zinc yang melebihi tingkat asupan atas yang ditetapkan. Di Amerika Serikat, kombinasi peningkatan ketersediaan makanan yang diperkaya zinc ditambah dengan peningkatan penggunaan suplementasi zinc mungkin dapat menyebabkan asupan yang berlebihan di antara anak-anak. Kekurangan tembaga yang diinduksi oleh zinc telah dilaporkan karena adanya persaingan tembaga untuk tempat penyerapan yang sama. Asupan zinc oral yang tinggi menginduksi produksi metallothionein, yang mengikat tembaga oral dan mengeluarkannya dari tubuh (Willoughby et al, 2014).

Suplemen zinc juga dapat mempengaruhi metabolisme lipoprotein, termasuk kolesterol, lipoprotein densitas tinggi, dan kadar lipoprotein densitas rendah. Kadar trigliserida tidak bervariasi secara signifikan. Suplementasi zinc yang berlebihan juga telah terbukti menyebabkan gangguan respons imun dan dapat mengganggu berbagai pengobatan, termasuk antibiotik kuinolon dan tetrasiklin, penisilin, dan diuretik seperti tiazid (Willoughby et al, 2014).

2.2.7 Peranan Zinc terhadap Sepsis

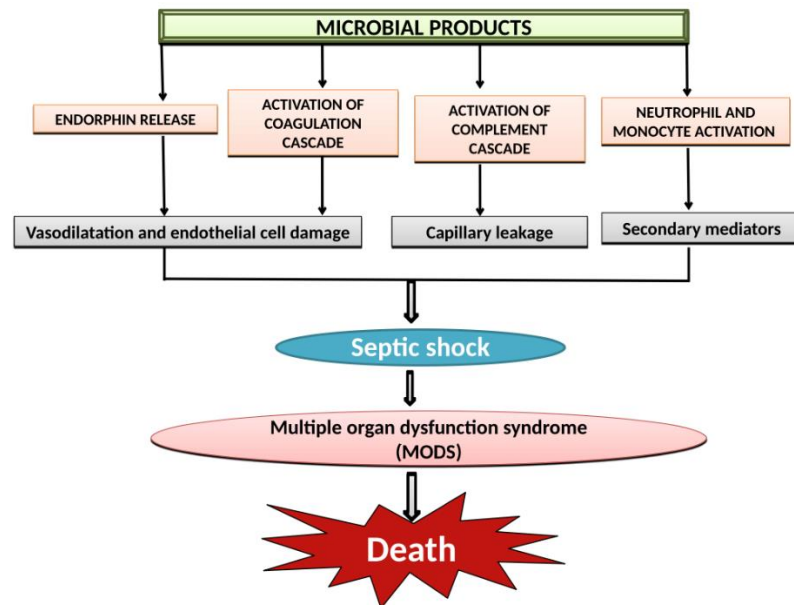
Sepsis terjadi ketika respons kekebalan tubuh inang terhadap patogen yang menyerang meningkat dan disregulasi menyebabkan ketidakseimbangan sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi. Insiden sepsis terus meningkat seperti yang ditunjukkan oleh data yang diungkapkan oleh beberapa penelitian. Insiden septikemia dan meningitis di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah

masing-masing adalah 23 dan 3 per 1000 kelahiran hidup (Inga et al, 2021).

Etiologi mikroba dari sepsis neonatal terus berubah selama bertahun-tahun di seluruh dunia. Di India, gram negatif umumnya bertanggung jawab atas sepsis dibandingkan dengan gram positif. Saat ini di India, kejadian infeksi jamur meningkat. Organisme yang umum adalah *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus*. Organisme yang kurang umum adalah *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella* dan *Streptococcus* grup B dan D. Meningitis neonatal merupakan masalah serius di negara-negara berkembang, dengan angka kematian 33%-48% (Willoughby et al, 2014).

Sistem imun bawaan memainkan peran kunci dalam inisiasi patogenesis sepsis. Setelah inisiasi interaksi inang-mikroba, terjadi aktivasi respons imun bawaan yang luas yang melibatkan komponen humoral dan seluler. Sebagai respons terhadap produk mikroba, terjadi reaksi proinflamasi sistemik yang berlebihan. Mayoritas kematian pada sepsis tidak berhubungan dengan peradangan primer, tetapi disebabkan oleh masa rawat inap yang lebih lama di rumah sakit serta perkembangan infeksi sekunder dan nosokomial. Hal ini terjadi karena immunosupresi setelah fase proinflamasi awal, di mana tubuh tidak dapat mengatasi infeksi sekunder (Banupriya et al, 2021).

Sitokin proinflamasi klasik IL-1, IL-6, dan TNF- α bersama dengan sitokin lain termasuk IL-12, IL-15, dan IL-18 dilepaskan oleh sel mononuklear. Disregulasi dalam pelepasan sitokin menyebabkan disfungsi endotel yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Akhir-akhir ini, telah dilaporkan bahwa fase awal hiperinflamasi terjadi diikuti oleh fase imunoparalisis yang berkepanjangan. Hal ini menyebabkan cedera jaringan, kegagalan organ, dan akhirnya kematian (Winny et al, 2021).



Gambar 12. Efek zinc terhadap sepsis (Winny et al, 2021)

Sepsis merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada pasien yang sakit kritis dengan pilihan manajemen yang terbatas di luar antibiotic. Data yang dilaporkan dari berbagai rumah sakit dan penelitian berbasis komunitas menyiratkan bahwa penyebab paling umum kematian neonatal adalah septikemia, meningitis, infeksi saluran pernapasan, diare, dan tetanus neonatorum (32%), diikuti oleh asfiksia lahir, cedera (29%), dan prematuritas (24%) dimana didapatkan kekurangan zinc karena kehilangan endogen, ketidakmampuan untuk menyerap, dan mempertahankan zat gizi dan perkembangan yang belum matang. Dengan demikian, defisiensi zinc yang berhubungan dengan penurunan kompetensi kekebalan tubuh menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Nutrisi memainkan peran utama dalam pertumbuhan dan perkembangan sel saraf. Protein rantai zinc terlibat dalam pembentukan struktur sel otak dan sebagai prekursor neurotransmitter. Homeostasis zinc yang berubah juga dapat digunakan sebagai penanda biologis untuk hasil pada sepsis (Banupriya et al, 2021).

Penelitian oleh Wong, et al menunjukkan bahwa pasien anak dengan syok septik yang meninggal dunia memiliki kadar serum zinc yang rendah yaitu 50-55 µg/dl. Mertens, dkk juga menunjukkan penurunan kadar zinc pada pasien septik di ruang perawatan intensif sebesar 3,1 (rentang 1,5-5,4 µM), dengan peningkatan tingkat stres oksidatif dan penanda inflamasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar zinc rendah pada anak-anak dengan sepsis baik sebelum ($28,7 \pm 11,7$ µg/dl) dan setelah suplementasi zinc ($40,5 \pm 18,3$ µg/dl). Suplementasi zinc diindikasikan dapat meningkatkan kadar zinc dan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh. Studi oleh Nowak, dkk melaporkan bahwa suplementasi zinc menunjukkan peran penting dalam mengurangi inflamasi, kerusakan organ, dan mortalitas pada hewan percobaan dengan sepsis selama 72 jam pemantauan. Penelitian lain oleh Terrin, dkk juga menunjukkan bahwa suplementasi zinc mengurangi angka kematian pada bayi prematur dengan berat badan lahir sangat rendah selama rawat inap di rumah sakit (26,8% vs 41,7%). Studi serupa yang dilakukan oleh Banupriya, dkk pada suplementasi zinc pada neonatus juga menunjukkan angka kematian yang lebih rendah pada kelompok suplementasi zinc. Suplementasi zinc intravena yang dilakukan pada anak yang sakit kritis oleh Cvijanovich, dkk menunjukkan peningkatan kadar zinc yang signifikan dari $41,8 \pm 16$ µg/dl menjadi $93,3 \pm 8,75$ µg/dl. Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan kadar serum zinc yang signifikan setelah suplementasi zinc meskipun belum mencapai kadar zinc yang normal.

Sebuah uji klinis yang dilakukan di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), JIPMER, Puducherry, mengungkapkan kemanjuran suplementasi zinc pada serum calprotectin, sitokin inflamasi, dan hasil pada neonatus dengan sepsis. Dosis yang diberikan adalah 3 mg/kg zinc sulfat monohidrat dua kali sehari secara oral selama 10 hari bersamaan dengan pengobatan antibiotik standar. Serum calprotectin dan sitokin

inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α ditemukan sangat menurun pada kelompok zinc dibandingkan dengan kontrol.

Efektivitas suplementasi zinc jangka pendek pada tingkat kematian dan hasil perkembangan saraf pada neonatus dengan sepsis dievaluasi pada usia 12 bulan setelah dikoreksi. Angka kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok zinc dibandingkan dengan kelompok kontrol (5 vs 13; $p = 0,04$). Bayi yang menerima zinc memiliki hasil perkembangan saraf yang lebih baik. Zinc yang diberikan selama 7 hari (3 mg/kg dua kali sehari), bersama dengan terapi antibiotik standar, memodulasi ekspresi relatif dari gen yang berhubungan dengan kekebalan tubuh yang terlibat dalam jalur sepsis neonatus. Temuan ini menunjukkan bahwa homeostasis zinc dikaitkan dengan perubahan tingkat genom, yang sebagian besar terjadi pada sepsis, sehingga memerlukan suplementasi terapeutik dengan zinc untuk hasil yang lebih baik.

Meligy et al mengeksplorasi status zinc pada anak-anak yang sakit kritis yang dirawat di PICU. Setelah pengecualian pasien dengan manifestasi defisiensi zinc. Untuk membuktikan bahwa defisiensi zinc berhubungan dengan penyakit kritis. Hasil penelitian menunjukkan kadar zinc serum yang rendah pada pasien yang dirawat di PICU dengan skor PRISM III >5 . Diamati bahwa kadar zinc yang rendah dikaitkan dengan limfopenia, karena defisiensi zinc yang sebenarnya menyebabkan atrofi timus dan gangguan kekebalan yang diperantarai oleh sel dan antibodi. Oleh karena itu, didapatkan korelasi positif yang signifikan antara kadar zinc dan TLC dan ALC pada penelitian tersebut.

Penelitian oleh Cvijanovich dkk menemukan korelasi negatif antara kadar zinc dan C-reactive protein secara signifikan, sejalan dengan zinc serum itu konsentrasi berkurang selama akut infeksi dan peradangan. Selain itu, hubungan terbalik antara tingkat zinc dan skor PRISM III gangguan fungsi penghalang mukosa, integritas sel epitel yang lebih rendah, kekebalan bawaan dan didapat yang lebih rendah, dan

respons stres oksidatif yang terganggu dikaitkan dengan kadar zinc serum yang lebih rendah pada anak-anak yang sakit kritis dan septik. Sejalan dengan penelitian Saleh dan Abo El Fotoh dimana sensitivitas dan spesifisitas penggunaan serum zinc 70,6 µg/dL sebagai batas akhir untuk memprediksi tingkat keparahan sepsis adalah 90,2% dan 59,2%. Hal ini sejalan dengan penelitian, yang menghasilkan cut-off 75µg/dL kadar zinc serum yang berkorelasi dengan prognosis sepsis neonatal onset dini. Serum zinc yang tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik.

2.3 Kerangka Teori

