

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang diakibatkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi.¹ Infeksi yang ditimbulkan oleh sepsis bersifat sistemik. Infeksi ini ditandai dengan adanya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS).^{2,3} SIRS ditandai oleh beberapa variabel yakni : temperatur, denyut nadi, frekuensi pernapasan, dan temperatur.⁴ Beratnya respon SIRS yang terjadi sejalan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis. Kegagalan organ pada pasien sepsis dinilai dengan menggunakan *sequential (sepsis-related) organ failure assessment* (qSOFA) bernilai ≥ 2 atau *pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD-2) bernilai ≥ 11 (≥ 7 untuk RS tipe B-C), dengan tingkat mortalitas lebih dari 10% di rumah sakit.^{3,4} Disfungsi organ yang terjadi pada pasien sepsis pada umumnya terjadi secara multi organ, dimana ketika satu organ mengalami disfungsi maka organ lainnya juga memiliki resiko yang serupa. Disfungsi multi organ ini ditandai oleh *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).⁵ Organ paru, jantung, dan ginjal merupakan organ yang cenderung mengalami kerusakan pada pasien sepsis, dimana kerusakan yang terjadi sejalan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis.⁵ Hingga saat ini sepsis masih merupakan salah satu penyebab utama serta mortalitas di *intensive care unit* (ICU),⁶ dan mereka yang selamat dari sepsis cenderung memiliki cacat fisik, psikologis, dan kognitif jangka panjang.⁷

Laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016, dari 5,9 juta kematian anak tahun 2015, di dapatkan beberapa penyebab utama kematian diantaranya *pneumonia* (17 %), *preterm birth complications* (16 %), *intrapartum neonatal-related complications* (11 %), *diarrhoea* (8 %), *neonatal sepsis* (7 %), dan *malaria* (5 %).⁸ Dari data tersebut didapatkan 413.000 anak dari 5,9 juta anak secara global terdiagnosa mengalami sepsis, dan dinyatakan meninggal dunia pada tahun 2015. Sedangkan Berdasarkan data hasil penelusuran Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) terhadap rekam medik internal divisi Pediatrik Gawat Darurat (PGD) di Rumah Sakit Cipto

Mangunkusumo (RSCM) tahun 2009, menemukan persentase kejadian sepsis 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSCM dengan angka mortalitas 10%.⁹ Laporan lainnya yang berdasarkan kepada data yang diperoleh peneliti dalam rentang waktu 4 tahun terakhir di RSUD Dr. Pirngadi kota Medan, terhitung 584 pasien anak terdiagnosa sepsis dan 194 pasien anak diantaranya meninggal dunia.

Dalam upaya pencegahan progresifitasnya, diagnosis terhadap sepsis harus dilakukan sedini mungkin, sehingga upaya penanganan dapat segera dilakukan dan angka kematian dapat ditekan. Sepsis juga dapat ditegakkan diagnosanya berdasarkan minimal terdapat dua kriteria SIRS dan bukti infeksi oleh hasil kultur darah,¹⁰ dimanadefenisi ini dapat dipakai sebagai kriteria awal diagnosa dan merupakan definisi yang dipakai dalam penelitian ini. Pada sebuah penelitian yang dilakukan di Australia dan Selandia Baru terhadap anak dengan sepsis selama masa rawatan 1 jam pertama di ICU, didapatkan hasil yang menunjukkan selama masa rawatan 1 jam pertama di ICU ditemukan bahwa kekacauan konsentrasi laktat, disregulasi sistem kardiovaskularsertadisregulasi pernapasan memiliki resiko yang lebih tinggi terhadap mortalitas anak dengan sepsis.¹¹ Dari data epidemiologi lainnya, dinyatakan bahwa disregulasi respirasi yang terjadi pada pasien sepsis dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) memiliki tingkat mortalitas yang tinggi, sehingga dapat dijadikan sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis, kemudian diikuti dengan adanya kerusakan pada organ jantung dan ginjal.¹² ARDS di diagnosa berdasarkan kepada penilaian oksigenasi pasien dan beberapa gejala klinis yang terdiri dari takipnea, takikardi, demam, hipotermi, dan asidosis metabolik. Kerusakan pada jantung pada umumnya dimulai dengan terjadinya hipotensi, sedangkan kerusakan pada ginjal pada mulanya ditandai dengan adanya peningkatan ureum dan kreatinin.^{5,13}

Berdasarkan kepada latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut terhadap prediktor-prediktor mortalitas terhadap anak dengan sepsis dalam lam rawatan 24 jam pertama di Unit Perawatan Intensif Anak RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

1.2. Rumusan Masalah

Sepsis masih merupakan salah satu penyebab utama mortalitas pada anak. Apa saja prediktor mortalitas yang dapat digunakan dalam lama rawatan 24 jam pertama di Unit Perawatan Intensif Anak terhadap mortalitas pasien anak dengan sepsis di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan ?

1.3. Hipotesis Penelitian

Disfungsi organ paru, jantung, ginjal, dan variabel SIRS dapat dijadikan sebagai prediktor mortalitas anak dengan sepsis dalam lama rawatan 24 jam pertama di Unit Perawatan Intensif Anak RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

1.4. Tujuan Penelitian

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui prediktor-prediktor mortalitas yang dapat digunakan dalam lama rawatan 24 jam pertama pasien anak dengan sepsis di Unit Perawatan Intensif Anak.

1.5. Manfaat Penelitian

a. Bidang Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi ilmiah mengenai prediktor mortalitas anak dengan sepsis selama perawatan 24 jam pertama di Unit Perawatan Intensif Anak.

b. Bidang Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipertimbangkan sebagai acuan dalam penanganan anak dengan sepsis selama lama rawatan 24 jam pertama di Unit Perawatan Intensif Anak.

c. Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan masyarakat umum mengenai sepsis, memahami prognosis buruk yang dapat ditimbulkan oleh sepsis, dan dapat berpartisipasi aktif dalam upaya promotif, preventif, kuratif, serta rehabilitatif sepsis di masyarakat.

d. Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai wadah untuk menuangkan ilmu pendidikan kedokteran yang diperoleh oleh peneliti, sebagai wadah untuk menambah wawasan peneliti terhadap sepsis yang terjadi pada anak, sertamendapatkan pengalaman lebih dalam melakukan penelitian ilmiah di bidang kesehatan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

2.1.1. Defenisi dan Epidemiologi Sepsis

Berdasarkan konsensus internasional ketiga tentang defenisi sepsis dan syok sepsis, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang diakibatkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi.¹Laporan WHO pada tahun 2016, dari perkiraan 5,9 juta kematian anak tahun 2015, di dapatkan beberapa penyebab utama kematian diantaranya *pneumonia* (17 %), *preterm birth complications* (16 %), *intrapartum neonatal-related complications* (11 %), *diarrhoea* (8 %), *neonatal sepsis* (7 %), dan *malaria* (5 %).⁸Dari data tersebut didapatkan 413.000 anak dari 5,9 juta anak secara global terdiagnosa mengalami sepsis, dan dinyatakan meninggal dunia pada tahun 2015. Insiden sepsis lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi <1 tahun

dibandingkan dengan usia >1-18 tahun (9,7 versus 0,23 kasus per 1000 anak).¹⁰ Sedangkan berdasarkan data hasil penelusuran Departemen IKA terhadap rekam medik internal divisi PGD di RSCM tahun 2009, menemukan persentase kejadian sepsis 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat di PICU RSCM dengan angka mortalitas 10%.⁹ Selain data epidemiologi tersebut, berdasarkan sebuah data hasil penelitian yang dilakukan di 128 lokasi di 26 negara di dapatkan dari 6.925 pasien sepsis pada anak, 569 orang terdiagnosa *severe sepsis* dengan usia rata-rata 3 tahun. Di rumah sakit diperoleh angka kematian 25%, 67% mengalami disfungsi multi organ, dan 17% dari yang selamat mengalami cacat sedang.¹⁴

2.1.2. Etiologi dan Faktor Resiko Sepsis

Sepsis disebabkan oleh disregulasi respon imun tubuh yang dipicu oleh terjadinya infeksi.¹⁵ Pada umumnya infeksi lokal ataupun infeksi sistemik dapat berkembang menjadi sepsis sebagai komplikasinya. Infeksi yang terjadi diakibatkan oleh perkembangan invasi dari bakteri, riketsia, virus, fungi, ataupun protozoa di dalam tubuh. Organ tersering yang merupakan infeksi primer adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen. Invasi ini kemudian akan menimbulkan SIRS yang dapat menyebabkan disfungsi organ, syok, dan kematian. Usia infant, anak dengan cedera serius, anak dengan riwayat terapi antibakterial, anak kurang gizi, anak dengan penyakit kronik, dan anak dalam kondisi penurunan imun maupun *congenital immune deficiencies* memiliki faktor resiko tinggi terjadinya sepsis. Pada neonatal, streptococcus grup B, kuman gram negatif *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, dan *Haemophilus influenzae*, serta pada golongan virus yakni *Enteroviruses*, dan Herpes simplex virus merupakan patogen yang paling sering ditemui, sedangkan pada usia anak yang lebih tua, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, dan *Staphylococcus aureus* adalah penyebab infeksi yang paling sering ditemukan.^{10,16,17}

2.1.3. Patogenesis Sepsis

Seperti yang telah di tuliskan di atas, sebagian besar mikroorganisme penyebab sepsis adalah kuman gram negatif. Respon inflamasi yang pertama terjadi saat invasi dari kuman ini adalah dengan melepaskan lipopolisakarida (LPS). LPS merupakan suatu endotoksin kuman gram negatif yang berasal dari dinding sel yang dilepaskan saat lisis sel. Pada saat LPS dilepaskan tubuh akan mengaktifasi sel imun non spesifik (*innate immunity*) yakni sel-sel fagosit mononuklear. LPS di dalam sirkulasi akan diikat oleh protein dan akan membentuk suatu kompleks yang mengikat CD14, makrofag, dan monosit, kemudian berikatan dengan *Toll Like Receptors* (TLR), sehingga terjadi aktivasi regulasi protein (*Nuclear factor Kappa/NFkB*). Hal ini akan merangsang sekresi dari *tumor necrosis factor* (TNF), *interleukin* (IL) 1, 6, 8, 12, dan *interferon* (IFN). Melalui mediator sekunder sitokin-sitokin yang terlepas ini dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi fungsi organ. Mediator sekunder ini terdiri dari *nitric oxide* (NO), tromboksan, leukotrien, *platelet activating factor* (PAF), prostaglandin serta komplemen.¹⁸ Mediator-mediator proinflamasi inilah yang akan memulai terjadinya sepsis dengan mengaktifasi berbagai jenis sel dan akan menyebabkan kerusakan pada endotel.¹⁹⁻²¹

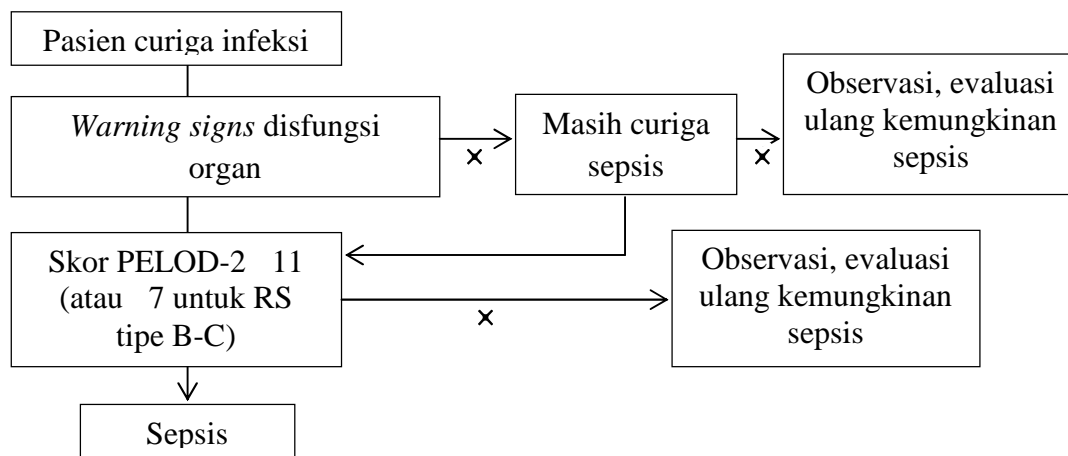
Kerusakan pada sel endotel akan menyebabkan granulosit dan konstituen plasma memasuki jaringan inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan organ. NO yang dilepaskan saat inflamasi ini akan menyebabkan vasodilasi pembuluh darah yang akan menimbulkan respon berupa hipotensi. Hipotensi berat yang dijumpai pada pasien sepsis disebabkan oleh produksi NO yang berlebihan, serta pelepasan bradikinin, serotonin, dan ekstrasvasi cairan ke ruang interstisial akibat kerusakan sel endotel.^{18,19,22}

Sitokin proinflamasi akan mengaktifasi jalur klasik dan alternatif sistem komplemen. Sistem komplemen adalah bagian dari *innate immunity*, namun bila hal ini terjadi secara berlebihan maka hal ini juga akan menyebabkan kerusakan sel endotel. Produk-produk dari sistem komplemen ini akan menimbulkan kemotaksis neutrofil, fagositosis dengan pelepasan enzim lisosom, sintesis leukotrien, peningkatan agregasi dan adhesi trombosit dan neutrofil, serta degranulasi dan produksi oksigen radikal toksin. Aktivasi sistem komplemen juga menghasilkan pelepasan histamin dari sel mast,

peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan kadar albumin, menyebabkan perembesan cairan ke ruangan interstisial. Hal ini juga yang akan memicu terjadinya hipotensi, vasokonstriksi pembuluh darah paru, neutropenia, dan kebocoran vaskular yang disebabkan oleh kerusakan endotel.^{18,19,22}

2.1.4. Diagnosis Sepsis

Diagnosis sepsis dapat ditegakkan bila ditemukan : (1) Infeksi (faktor predisposisi infeksi, bukti infeksi yang sedang berlangsung, dan respon inflamasi) dan (2) tanda disfungsi/gagal organ.¹⁰



Bagan 1. Alur penegakkan diagnosis sepsis

Faktor-faktor predisposisi infeksi meliputi : faktor genetika, usia, status nutrisi, status imunisasi, kormobiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (antibiotik, kortikosteroid, dan tindakan invasif).¹¹ Pembuktian infeksi dilakukan berdasarkan gejala klinis dan laboratoris.¹⁰ Secara konvensional, diagnosis sepsis sangat bergantung kepada SIRS dan onset yang ditimbulkan oleh infeksi dan disfungsi organ yang terjadi.²³ Walaupun demikian, konsep ini sudah tidak digunakan karena SIRS dianggap tidak cukup spesifik dan dapat ditimbulkan oleh keadaan non infeksi.

Perlu diketahui bahwa inflamasi tidak selalu disebabkan oleh infeksi. Secara klinis respon inflamasi terdiri dari :

1. Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau suhu aksila $>37,9^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $<36^{\circ}\text{C}$).
2. Takikardia: rerata denyut jantung di atas normal 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.
3. Bradikardia (pada anak <1 tahun): rerata denyut jantung di bawah normal sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, β -blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam.
4. Takipneu: rerata frekuensi nafas di atas normal.

Selain kepada gejala klinis dan temuan di atas, berdasarkan hasil dari deteksi asam nukleat melalui *polymerase chain reaction* (PCR) ditemukan beberapa *biomarker* yang dapat dipakai untuk mendiagnosa respon inflamasi pada sepsis, yakni :

a. *C-reactive protein* (CRP)

CRP merupakan protein fase akut yang dilepaskan oleh hepar saat terjadi rangsangan terhadap IL-6 dan sitokin lainnya. Nilai normal CRP adalah 0-10 mg/L.²⁴ Peningkatan CRP dari batas normal pada hari pertama masa rawatan di ICU pada pasien dengan riwayat infeksi dapat digunakan sebagai salah satu *biomarker* sepsis.²⁵ Penurunan kadar CRP akan terjadi dalam 48 jam setelah terapi antimikroba.²⁶

b. *Procalcitonin* (PCT)

PCT merupakan prohormon kalsitonin yang diproduksi di sel C kelenjar tiroid. Pada keadaan normal seluruh PCT akan di pecah menjadi kalsitonin dan hanya terdapat < 1 ng/ml di dalam darah. Keadaan ini akan berubah selama infeksi terjadi.²³ PCT akan dilepaskan secara besar-besaran ke dalam pembuluh darah pada keadaan infeksi, dimana hal ini sangat bergantung kepada tingkat keparahan sepsis yang terjadi.²⁷ Peningkatannya di dalam darah akan terjadi dalam 6 sampai 24 jam setelah infeksi terjadi.²⁸ Berdasarkan kepada penelitian sebelumnya, peningkatan PCT sejalan dengan peningkatan mortalitas pasien sepsis sehingga dapat dijadikan sebagai prediktor mortalitas.²⁹

c. *Interleukin-6 (IL-6)*

IL-6 diinduksi secara langsung oleh sitokin primer sepsis yakni TNF dan IL-1. IL-6 akan muncul secara cepat, dan dalam waktu 2 jam akan mencapai puncaknya setelah rangsangan infeksi. Hal ini dipengaruhi oleh tingkat keparahan sepsis yang terjadi. IL-6 bertahan lebih lama di dalam darah dibandingkan dengan TNF dan IL-1.²³

d. sTREM-1

Reseptor sTREM-1 merupakan bagian dari imunoglobulin yang akan dilepaskan dan menjadi *marker* disregulasi fagositosis setelah terjadi rangsangan terhadap bakteri dan jamur. Selama terjadi sepsis, reseptor ini ditemukan di dalam plasma darah. Level sTREM-1 ditemukan lebih tinggi pada pasien sepsis yang tidak selamat dibandingkan dengan pasien sepsis yang selamat.³⁰

e. *Lipopolysaccharide-binding protein (LBP)*

LBP merupakan reaktan fase akut yang akan membentuk suatu kompleks bersama dengan LPS. Kompleks LPS-LBP ini akan berikatan dengan CD14 dan akan menghasilkan transkripsi sitokin dan mediator pro-inflamasi lainnya. Di dalam serum manusia LBP berada dalam konsentrasi 5-10 µg/ml. Selama sepsis, konsentrasi ini akan meningkat dengan nilai rata-rata 30-40 µg/ml dalam 24 jam pertama setelah infeksi.²⁰

f. suPAR

Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) merupakan protein berbasis membran yang terdapat diberbagai cairan tubuh termasuk darah. Peningkatan level suPAR terdapat pada kanker dan sebagai respon terhadap infeksi dan penyakit menular.³¹

Kecurigaan adanya disfungsi organ (*warning sign*) pada pasien sepsis bila salah satu dari ketiga tanda klinis ini ditemukan, yakni : penurunan kesadaran (AVPU), gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer, atau tekanan arterial rerata), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan *work of breathing*, sianosis).¹⁰ Terdapat lima sistem organ yang memiliki sensitivitas dan spesifitas baik sebagai penanda disfungsi organ adalah kardiovaskular, respiratorik, hematologis, renal,

dan hepatic.³² Dari kelima sistem organ tersebut, sistem organ yang memiliki hubungan kuat terhadap mortalitas pasien sepsis adalah sistem saraf pusat, respirasi, dan kardiovaskular.³³ Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2 (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*) dengan skor 11 (atau 7).^{10,33}

2.1.5. Komplikasi dan Prognosis Sepsis

Seperti yang telah dijelaskan pada bagian sebelumnya, sepsis dapat menyebabkan kurangnya aliran darah menuju organ-organ vital baik otak, ginjal, ataupun jantung akibat respon inflamasi yang diakibatkan oleh invasi mikroorganisme di dalam tubuh. Hilangnya aliran darah ini dapat memicu terjadinya penggumpalan bahkan perdarahan yang dapat menyebabkan kegagalan organ, gangren, bahkan kematian pada sebagian banyak kasus.^{4,11,14}

Pada dasarnya prognosis sepsis sangat bergantung kepada seberapa cepat sepsis terdiagnosa serta seberapa cepat pengobatan yang diberikan, namun pada umumnya buruk. Luaran pasien sepsis juga sangat bergantung kepada usia, imunitas, penyebab awal infeksi, serta kegagalan organ yang terjadi. Berdasarkan data yang telah dipaparkan pada bagian sebelumnya, sebagian besar pasien sepsis berakhir dengan disfungsi multi organ yang secara progresif berkembang menjadi disfungsi organ lainnya, dan mengalami kecacatan.¹⁴ Dari data hasil penelitian lainnya juga diperoleh data bahwa mereka yang selamat dari sepsis cenderung mengalami cacat fisik, psikologis, dan kognitif jangka panjang.⁷

2.2. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) pada pasien Sepsis*

MODS dapat diidentifikasi sebagai sebuah spektrum disfungsi organ ringan hingga gagal organ yang bersifat *irreversible*.⁵ MODS merupakan salah satu penyebab mayor kematian di ICU, yang pada umumnya disebabkan oleh infeksi, luka bakar, trauma berat, dan berbagai keadaan inflamasi yang bersifat non-infeksi lainnya. Penilaian terhadap MODS dilakukan dengan menggunakan sistem penilaian PELOD-2, dimana pada sistem penilaian ini terdiri dari sistem kardiovaskular, sistem saraf, fungsi hati, koagulasi, respirasi, dan ginjal.^{5,33} Namun pada beberapa sumber referensi penilaian ini menggunakan sistem penilaian qSOFA, dimana sistem penilaian ini terdiri atas sistem

respirasi, kardiovaskular, hepar, koagulasi, renal, dan saraf.⁴ Walaupun patofisiologi MODS belum diketahui secara pasti, diduga bahwa respon imun yang tidak teratur atau imunoparalisis terhadap inflamasi tidak terkontrol, sehingga menyebabkan tubuh kehilangan homeostasis normalnya.⁵ Pada sepsis, keadaan ini dipicu oleh respon imun yang tidak teratur terhadap infeksi.

Sesuai dengan patogenesis yang telah dipaparkan pada bagian sebelumnya, pada keadaan ini kerusakan pada sel endotel akan menyebabkan granulosit dan konstituen plasma memasuki jaringan inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan pada organ. Seiring dengan kegagalan organ yang terjadi serta respon inflamasi yang bersifat sistemik, organ lainnya juga dapat terkena hal serupa. Resusitasi awal yang dilakukan pada kondisi ini belum dapat menunjukkan perbaikan yang signifikan terhadap pasien sepsis.

Pada umumnya paru-paru merupakan organ pertama yang terlibat baik pada pasien dewasa maupun anak-anak, mulai dari disfungsi ringan hingga sindrom gagal nafas akut, kemudian diikuti oleh sistem kardiovaskular, dan sistem saraf.⁵ Kebocoran kapiler, *alveolar flooding*, dan deaktivasi surfaktan merupakan penyebab awal terjadinya disfungsi paru. Disfungsi sistem kardiovaskular awalnya dipicu oleh elevasi produksi NO, sedangkan disfungsi pada sistem saraf awalnya dipicu oleh gangguan yang terjadi pada sawar darah otak.

Terdapat beberapa temuan laboratoris pada pasien sepsis dengan MODS. Hiperqlikemia merupakan salah satu temuan laboratoris yang sering ditemui, hal ini terjadi akibat meningkatnya produksi glukosa di hepar serta resistensi insulin perifer.³⁴ Trombositopenia dan anemia normositik juga sering ditemukan pada pasien MODS. Trombositopenia pada pasien sepsis juga diikuti oleh peningkatan desialilasi trombosit.³⁵ Hiperlipidemia dalam bentuk hipertrigliseridemia juga sering ditemukan, hal ini diakibatkan oleh peningkatan lipolisis dan daur ulang asam lemak.³⁶ Hiperlaktatemia juga terjadi akibat *tissue dyxosia*, serta juga dapat terjadi akibat stimulasi epinefrin terhadap peningkatan produksi asam laktat di otot.³⁷ Sebagai tambahan, penurunan masa tubuh pada pasien sepsis dengan MODS diakibatkan karena pada keadaan ini tubuh akan memasuki keadaan katabolik, sehingga terjadi kerusakan pada otot skeletal.⁵

Seperti yang telah disampaikan pada bagian sebelumnya, terdapat banyak hal yang berhubungan terhadap luaran pasien sepsis. Berdasarkan kepada referensi yang diperoleh, tiga keadaan yang memiliki hubungan erat terhadap mortalitas anak sepsis adalah *ventilator-associated pneumonia* (VAP), *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan hipotensi sebagai penanda klinis gangguan kardiovaskular yang dialami oleh pasien sepsis.

2.2.1. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)

ARDS adalah salah satu komplikasi berat dari sepsis. Sepsis dan ARDS memiliki mekanisme mendasar yang relatif sama, dimana kedua hal ini sama-sama ditemukannya inflamasi serta disfungsi lapisan endotel.³⁸ Pasien sepsis dengan ARDS dinyatakan memiliki tingkat mortalitas yang cukup tinggi di ICU.¹²

Berdasarkan kepada konsensus *European Society of Intensive Care Medicine* pada tahun 2013 di Berlin,¹³ definisi ARDS berpedoman pada tabel berikut :

Tabel 1. Defenisi ARDS

<i>Acute Respiratory Distress Sindrome</i>	
<i>Timing</i>	<i>Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms</i>
<i>Chest imaging</i>	<i>Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules</i>
<i>Origin of edema</i>	<i>Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present</i>
<i>Oxygenation</i>	
<i>Mild</i>	<i>200 mm Hg < PaO₂/FIO₂ 300 mm Hg with PEEP or CPAP 5 cm H₂O</i>
<i>Moderate</i>	<i>100 mm Hg < PaO₂/FIO₂ 200 mm Hg with PEEP 5 cm H₂O</i>

<i>Severe</i>	<i>PaO₂/FIO₂ 100 mm Hg with PEEP 5 cm H₂O</i>
---------------	--

ARDS merupakan sindrom heterogen yang ditandai oleh peningkatan permeabilitas sel endotel kapiler paru dan sel epitel alveolar. Penyebab cedera pada ARDS dapat terjadi secara langsung (misal : pneumonia dan aspirasi lambung) atau tidak langsung ke paru-paru (misal : sepsis dan trauma non-paru), walaupun pada beberapa kasus hal ini sangat sulit untuk dibedakan (misal : sepsis pneumonia).³⁸

Secara klinis ARDS dapat dikenali dengan adanya takipnea, takikardi, demam, ataupun hipotermi.³⁹ Gejala klinis yang ditimbulkan oleh ARDS ini pada umumnya diperberat oleh asidosis metabolik yang dialami oleh pasien sepsis.⁴⁰

2.2.2. Hipotensi

Berdasarkan kepada patogenesisnya, hipotensi yang terjadi pada sepsis dipicu oleh NO yang dikeluarkan saat terjadinya inflamasi. NO akan menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah dan memicu terjadinya respon berupa hipotensi. Untuk mengetahui tekanan darah pada anak tidak sama terhadap orang dewasa. Tekanan darah pada orang dewasa pada umumnya statis, dimana hipertensi dinyatakan pada 140/90 mmHg dan hipotensi 90/60 mmHg. Sedangkan pada anak tekanan darah sangat tergantung kepada jenis kelamin, usia, dan tinggi persentil. Pada penelitian ini, peneliti menggunakan grafik *task force* untuk menilai hipotensi yang terjadi pada anak, data hasil pengukuran tekanan darah dalam penelitian ini tetap berdasarkan kepada data yang tertera di dalam lembar rekam medik pasien.

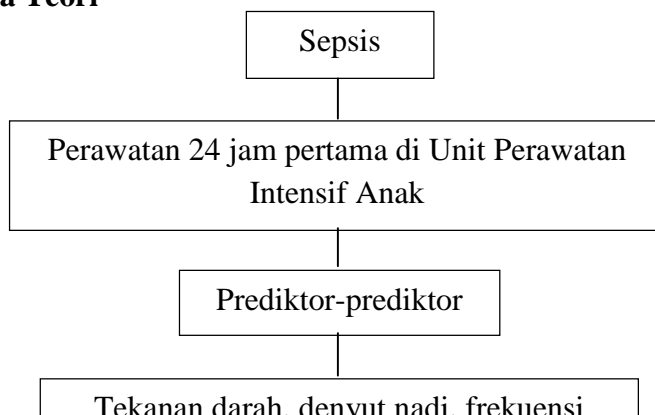
Hipotensi pada sepsis merupakan salah satu tanda awal disfungsi organ kardiovaskular, dimana berdasarkan kepada patogenesisnya, bila hipotensi ini terus terjadi serta diikuti oleh perdarahan dan penurunan *urine output* akibat kerusakan endotel, hal ini akan memicu terjadinya syok pada pasien sepsis dan memungkinkan terjadinya *cardiac arrest*.

2.2.3. Gagal ginjal akut

Penurunan tekanan darah pada pasien sepsis ataupun syok sepsis mempengaruhi seluruh aliran darah di dalam tubuh, dimana darah tidak dapat terdistribusi dengan cepat secara fisiologis sehingga nutrisi yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh dan organ tidak dapat diperoleh secara optimal. Pada waktu yang sama, darah akan mengalami koagulasi. Obstruksi yang terjadi di dalam aliran darah akan memperparah penyumbatan yang terjadi.^{5,41} Hal ini merupakan faktor pencetus utama terjadinya kerusakan terhadap ginjal pada pasien sepsis maupun syok sepsis.

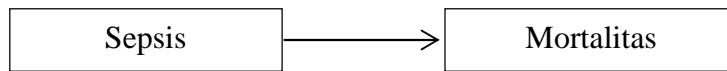
Secara klinis gagal ginjal akut ditandai dengan terjadinya penurunan *urine output*. Temuan klinis lainnya dapat berupa edema, peningkatan frekuensi pernapasan, penurunan kesadaran, muntah, kejang dan koma. Sedangkan berdasarkan kepada pemeriksaan penunjang, gagal ginjal akut pada mulanya ditandai dengan adanya peningkatan kadar kreatinin dan ureum pasien.⁴¹ Pada penelitian ini peneliti menggunakan volume *urine output*, kadar kreatinin, dan ureum sebagai prediktor-prediktor terhadap fungsi ginjal yang dapat memprediksi mortalitas pasien sepsis.

2.3. Kerangka Teori



Bagan 2. Kerangka teori

2.4. Kerangka Konsep



Bagan 3. Kerangka konsep

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif terhadap rekam medik pasien dan diukur sekali dalam waktu yang bersamaan untuk melihat prediktor-prediktormortalitas pasien anak dengan sepsis dalam lama rawatan 24 jam pertama di Unit Perawatan Intensif Anak RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Oktober 2017.

3.2.2. Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di bagian rekam medik Unit Perawatan Intensif Anak RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

3.3. Populasi Penelitian

Populasi dari penelitian ini adalah pasien anak yang meninggal dunia akibat sepsis di Unit Perawatan Intensif Anak RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan bulan Januari 2013-April2017.

3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel dari penelitian ini adalah pasien anak yang meninggal dunia akibat sepsis berumur 1 bulan-18 tahun di Unit Perawatan Intensif Anak RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan pada bulan Januari 2013-April2017. Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *total sampling*, dimana seluruh populasi yang ada digunakan sebagai sampel penelitian.

3.5. Prosedur Kerja



Bagan 4. Prosedur Penelitian

3.6. Identifikasi Variabel

a. Variabel Independen

Tekanan darah, denyut nadi, frekuensi pernapasan, AGDA, tekanan parsial O₂ dalam darah (pO₂), ureum, kreatinin, *urine output*, hemoglobin, prokalsitonin, albumin, dan kadar gula darah.

b. Variabel Dependen

Mortalitas Sepsis.

3.7. Defenisi Operasional

Tabel 2. Defenisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Tekanan darah	Jumlah tenaga darah yang ditekan pada dinding arteri saat jantung memompakan darah	Rekam medik	Observasi	Berdasarkan nilai normal yang dikeluarkan oleh WHO : 1. Normal : 80-110/50-80 mmHg (usia 1-4 thn) 80-110/50-80 mmHg (usia 3-5 thn) 85-120/55-80 mmHg (usia 6-13 thn) 95-140/60-90 mmHg (usia 13-18 thn) 1. Hipotensi :	Rasio

				<p>Tekanan darah dibawah normal</p> <p>2. Hipertensi : Tekanan darah diatas normal</p>	
Denyut Nadi	Pengisian arteri akibat penyemprotan darah ke aorta dan selanjutnya ditransmisikan ke seluruh tubuh	Rekam medik	Observasi	<p>Berdasarkan nilai normal yang dikeluarkan oleh WHO :</p> <p>Normal : 80-130 x/i (usia 1-3 thn) 80-120 x/i (usia 3-5 thn) 70-110 x/i (usia 6-10 thn) 60-105 x/i (usia 11-14 thn) 60-100 x/i (usia 15-20 thn)</p> <p>Bradikardi : denyut nadi dibawah normal</p> <p>Takikardi : denyut nadi diatas normal</p>	Rasio
Frekuensi Pernapasan	Intensitas keluar masuknya udara per menit didalam tubuh	Rekam medik	Observasi	<p>Berdasarkan nilai normal yang dikeluarkan oleh WHO :</p> <p>Normal : 20-30 x/i (usia 1-3 thn) 20-30 x/i (usia 3-5 thn) 15-30 x/i (usia 6-10 thn) 12-20 x/i (usia 11-14 thn) 12-30 x/i (usia 15-20 thn)</p>	Rasio

				<p>Menurun : frekuensi pernapasan dibawah normal</p> <p>Meningkat : frekuensi pernapasan diatas normal</p>	
AGDA (analisa gas darah)	Alat diagnosis serta penatalaksanaan terhadap status oksigenasi dan keseimbangan asam basa didalam darah	Rekam medik	Observasi	<p>Normal : pH : 7,35-7,45 PaCO₂ : 35-45 HCO₃ : 22-26</p> <p>Tanpa kompensasi : Asidosis respiratorik (pH menurun, PaCO₂ meningkat, HCO₃ normal) Alkalosis respiratorik (pH meningkat PaCO₂ menurun, HCO₃ normal) Asidosis metabolik (pH menurun, PaCO₂ normal, HCO₃ menurun) Alkalosis metabolik (pH meningkat, PaCO₂ normal, HCO₃ meningkat)</p> <p>Kompensasi sebagian : Asidosis respiratorik (pH menurun,</p>	Rasio

				<p>PaCO₂ meningkat, HCO₃ meningkat) Alkalosis respiratorik (pH meningkat, PaCO₂ menurun, HCO₃ menurun) Asidosis metabolik (pH menurun, PaCO₂ menurun, HCO₃ menurun) Alkalosis metabolik (pH meningkat, PaCO₂ meningkat, HCO₃ meningkat)</p> <p>Kompensasi penuh : Asidosis respiratorik (pH <7,40, PaCO₂ meningkat, HCO₃ meningkat) Alkalosis respiratorik (pH >7,40, PaCO₂ menurun, HCO₃ menurun) Asidosis metabolik (pH <7,40, PaCO₂ menurun, HCO₃ menurun) Alkalosis metabolik (pH >7,40, PaCO₂ meningkat,</p>	
--	--	--	--	--	--

				HCO ₃ meningkat)	
PaO ₂	Tekanan parsial O ₂ didalam darah	Rekam medik	Observasi	Normal : 80-100 mmHg Hipoksemia ringan : 70-80 mmHg Hipoksemia sedang : 60-70 mmHg Hipoksemia berat : <60 mmHg	Rasio
Ureum	Hasil akhir metabolisme protein	Rekam medik	Observasi	Normal : 15-40 mg/dl Menurun : nilai ureum dibawah normal Meningkat : kadar ureum diatas normal	Rasio
Kreatinin	Hasil akhir metabolisme kreatin	Rekam medik	Observasi	Normal : 0,1-1,1 mg/dl Menurun : nilai kreatinin dibawah normal Meningkat : nilai kreatinin diatas normal	Rasio
<i>Urine output</i>	Urin yang keluar dalam 24 jam	Rekam medik	Observasi	Menurun : <400 ml/24 jam Normal : >400 ml/24 jam	Rasio
Hemoglobin	Metaloprotein didalam eritrosit yang berfungsi sebagai	Rekam medik	Observasi	Anemia : <12 g/dL Normal : >12 g/dL	Rasio

	pengangkut oksigen				
Prokalsitonin	Suatu protein fungsional yang terdiri dari 114 sampai 116 asam amino yang merupakan prekursor hormon kalsitonin yang disintesis secara fisiologis oleh sel C kelenjar tiroid	Rekam medik	Observasi	Infeksi ringan : 0,15-2 ng/mL Respon sepsis/keadaan kritis : >2 ng/mL	Rasio
Albumin	Protein utama yang terdapat di dalam tubuh manusia	Rekam medik	Observasi	Normal : 3,4-5,4 g/dL Menurun : kadar albumin dibawah normal Meningkat : kadar albumin diatas normal	Rasio
KGD	Kandungan gula yang terdapat didalam sirkulasi darah didalam tubuh	Rekam medik	Observasi	Hipoglikemia : <80 mg/dL Hiperglikemia : >200 mg/dL	Rasio

3.8. Analisa Data

a. Analisis Univariat

Analisis data univariat dalam penelitian ini dilakukan untuk memperoleh gambaran distribusi proporsi usia dan jenis kelamin pasien anak dengan sepsis di RSUD Dr. Pirngadi kota Medan yang digunakan sebagai sampel dalam penelitian ini.

b. Analisis Bivariat

Analisis data bivariat dalam penelitian ini dilakukan terhadap hubungan setiap variabel independen yang diperoleh dalam 24 jam pertama lama rawatan terhadap mortalitas pasien anak dengan sepsis dengan menggunakan uji spearman dengan nilai kemaknaan 0,05.

c. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dalam penelitian ini dilakukan untuk melihat variabel independen yang paling kuat hubungannya terhadap mortalitas pasien anak dengan sepsis. Analisis multivariat yang digunakan adalah regresi linear.

Variabel yang dimasukkan dalam analisis ini merupakan variabel yang pada analisis bivariat mempunyai nilai $p < 0,25$. Metode analisis multivariat yang digunakan adalah dengan metode *backward*, dimana pada metode ini akan terlihat secara bertahap variabel yang tidak berpengaruh akan dikeluarkan dari analisis.