

BAB 1

PENDAHULUAN

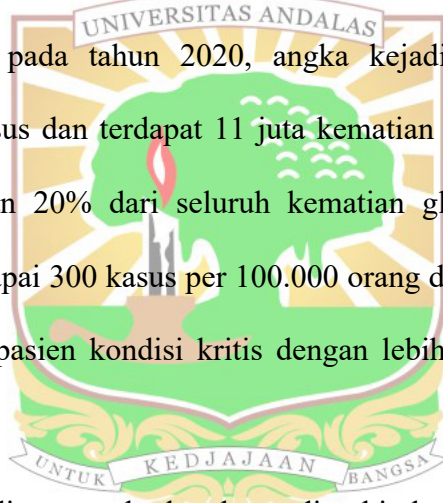
1.1 Latar Belakang

Critical illness adalah kondisi penyakit yang mengancam jiwa atau berpotensi mengancam jiwa dan dapat mengakibatkan kematian dan morbiditas yang signifikan, serta memerlukan perawatan medis intensif. Pasien dengan *critical illness* merupakan pasien dengan keadaan yang berpotensi terjadinya disfungsi reversibel pada salah satu atau lebih organ yang mengancam kehidupan dan memerlukan perawatan di *intensive care unit* (ICU). Studi populasi di negara maju menunjukkan bahwa beban *critical illness* lebih tinggi daripada yang dilaporkan secara umum dan akan meningkat seiring bertambahnya usia populasi.^{1,2}

Perawatan pasien dengan *critical illness* menuntut sumber daya manusia dan pendanaan yang tinggi. Berdasarkan data di Amerika Serikat, biaya perawatan pasien kritis setiap hari berkisar 3500 USD dan menyumbang 13% dari biaya rumah sakit. Hasil penelitian Garland *et al* (2013) di Kanada menunjukkan angka kebutuhan ICU akibat *critical illness* mencapai 9,8 per 100.000 penduduk. *The Intensive Care Over Nations* (ICON) juga melaporkan beban pemakaian ICU pada pasien dengan *critical illness* cukup besar dan menemukan bahwa sepsis merupakan masalah utama di seluruh dunia pada pasien kritis. *Critical illness* meliputi seluruh pasien penyakit kritis yang membutuhkan perawatan intensif diantaranya sepsis, syok sepsis, stroke, infark miokard akut, gagal jantung, dan trauma kepala berat. Berdasarkan penelitian Annane *et al* (2017), kondisi *critical illness* yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia adalah sepsis.^{3,4,5}

Sepsis adalah disfungsi organ mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons penjamu terhadap infeksi. Patofisiologi sepsis merupakan sesuatu yang sangat kompleks meliputi proses inflamasi, anti inflamasi, reaksi humoral dan selular serta kelainan sirkulasi. Manifestasi klinis sepsis pada keadaan awal ditandai dengan respons inflamasi sistemik, yang apabila berkembang menjadi berat, akan menyebabkan syok sepsis, kegagalan multi organ bahkan kematian.⁶⁻⁸

Kondisi sepsis sangat berpengaruh terhadap morbiditas, mortalitas, dan biaya kesehatan yang besar di seluruh dunia. Kejadian sepsis diperkirakan terjadi dua kali lipat lebih banyak dari yang dilaporkan. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2020, angka kejadian sepsis diperkirakan mencapai 48,9 juta kasus dan terdapat 11 juta kematian terkait sepsis di seluruh dunia, yang merupakan 20% dari seluruh kematian global. Insiden sepsis di Amerika Serikat mencapai 300 kasus per 100.000 orang dan merupakan penyebab utama kematian pada pasien kondisi kritis dengan lebih dari 210.000 kematian setiap tahun.^{9,10}



Insiden sepsis di negara berkembang diperkirakan lebih dari 1 per 1000 penduduk setiap tahunnya. Delapan puluh lima persen kasus sepsis dan 84,8% kematian terkait sepsis terjadi di negara berkembang, terutama sub-Sahara dan Asia Tenggara. Data kejadian sepsis di Indonesia belum ada hingga saat ini, namun berdasarkan data Koordinator Pelayanan Masyarakat Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Cipto Mangunkusomo, jumlah pasien yang dirawat dengan diagnosis sepsis sebesar 10,3 % dari keseluruhan pasien yang dirawat di ruang rawat penyakit dalam. Insiden sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang juga

meningkat hampir 50% per tahunnya dari tahun 2010-2013, yaitu sebanyak 351 pasien, 512 pasien, 757 pasien memiliki diagnosis utama sepsis.^{9,11,12-15}

Berbagai jenis stres akut maupun kronis, termasuk inflamasi, infeksi dan sepsis, dapat mencetuskan serangkaian respons fisiologis untuk mempertahankan homeostasis. Salah satu komplikasi sistemik yang penting pada sepsis dan syok sepsis adalah gangguan aksis *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA) yang berperan penting terhadap sekresi berbagai hormon regulator seperti *corticotropin releasing hormone* (CRH), *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), dan kortisol. Pada kondisi sepsis, berbagai mediator inflamasi terutama interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) mengaktifkan aksis HPA di tingkat hipotalamus, hipofisis dan adrenal sedemikian rupa sehingga pola pulsasi dan variabilitas sirkadian sekresi kortisol hilang.

Respons normal terhadap tekanan psikologis, ketegangan fisik, kerusakan jaringan atau infeksi terdiri dari peningkatan kortisol sistemik, yang dibuktikan dengan peningkatan konsentrasi serum kortisol total dan kortisol bebas. Berdasarkan berbagai penelitian, tingkat keparahan stres pada pasien trauma atau infeksi berkorelasi positif dengan derajat hiperkortisolisme pada pasien sakit kritis yang dirawat di unit perawatan intensif. Namun, pada banyak pasien kritis, sering terjadi disfungsi sistem aksis HPA. Hal ini ditandai dengan adanya gangguan antara rangsangan dan respons terhadap stres yang dihasilkan dan menyebabkan kondisi insufisiensi adrenal.^{5,16}

Insufisiensi adrenal yang terjadi akibat penyakit kritis dikenal dengan *critical illness-related corticosteroid insufficiency* (CIRCI). Kondisi CIRCI didefinisikan sebagai aktivitas kortikosteroid seluler yang tidak memadai terhadap

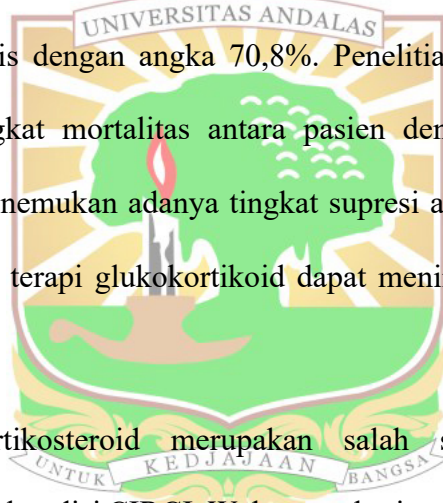
tingkat keparahan penyakit kritis, yang bermanifestasi dengan penurunan regulasi faktor transkripsi proinflamasi dan dimediasi oleh reseptor glukokortikoid. Istilah CIRCI mulai diperkenalkan pada tahun 2008 oleh Marik *et al* dalam *Consensus Statements from An International Task Force* yang diadakan oleh *the American College of Critical Care Medicine*, namun pedoman kriteria diagnosis dan pengobatan baru dipublikasikan pada tahun 2017.¹⁷

Diagnosis CIRCI masih menjadi tantangan sampai hari ini. Beberapa ahli memiliki pedoman yang berbeda dalam menentukan kriteria diagnosis CIRCI. Pedoman yang paling umum digunakan saat ini adalah menurut *The Society of Critical Care Medicine* (SCCM) dan *the European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) merekomendasikan kadar kortisol serum total kurang dari 10 µg/dL atau perubahan kadar kortisol kurang dari 9 µg/dL setelah pemberian *Cosyntropin* 250 µg sebagai diagnosis dari CIRCI. Di sisi lain, pedoman sepsis di Filipina yang merepresentasikan negara berkembang menambahkan bahwa kadar kortisol 10-34 µg/dL tidak dapat mengeksklusi pasien mengalami CIRCI dan tidak menunda tatalaksana CIRCI bila ditemukan syok yang refrakter terhadap resusitasi cairan dan peningkatan kebutuhan vasopresor. Tanda ini dapat menjadi dasar pemberian kortikosteroid pada pasien yang dicurigai CIRCI.^{18,19}

Kondisi CIRCI dapat terjadi pada beberapa kondisi berat seperti sepsis, syok sepsis, gagal napas, dan kondisi inflamasi sistemik yang tidak berhubungan dengan sepsis seperti trauma, henti jantung, dan pasca operasi berat. Gejala dan tanda CIRCI merupakan hal yang masih kontroversial. Berbagai penelitian dan pedoman sudah diterbitkan untuk menentukan gejala dan tanda yang ditemukan pada pasien CIRCI, namun hingga saat ini belum ada keseragaman dan kesepakatan yang jelas.

CIRCI merupakan kondisi yang meningkatkan risiko kematian jika tidak segera ditangani secara optimal.^{5,20,21}

Insiden CIRCI pada pasien dengan penyakit kritis ialah sekitar 30-70%, dengan insiden tertinggi mencapai 77% pada pasien dengan sepsis. Berdasarkan penelitian Annane *et al* (2017), sekitar 60% pasien sepsis memenuhi kriteria insufisiensi adrenal dengan kadar kortisol kurang dari 8 µg/dL. Penelitian ini juga menemukan bahwa pasien sepsis dengan insufisiensi adrenal lebih sering dependen vasopresor dibandingkan dengan pasien tanpa insufisiensi adrenal. Sejalan dengan penelitian tersebut, Burry *et al* menemukan tingkat kejadian CIRCI yang tinggi pada pasien syok sepsis dengan angka 70,8%. Penelitian ini menemukan tidak adanya perbedaan tingkat mortalitas antara pasien dengan dan tanpa CIRCI. Penelitian lain juga menemukan adanya tingkat supresi adrenal yang lebih tinggi pada pasien sepsis dan terapi glukokortikoid dapat meningkatkan harapan hidup pasien.^{22,23,24}



Pemberian kortikosteroid merupakan salah satu tatalaksana yang direkomendasikan pada kondisi CIRCI. Waktu pemberian, dosis optimal dan durasi pemberian kortikosteroid dalam tatalaksana sepsis masih kontroversial hingga saat ini. Berdasarkan *Surviving Sepsis Campaign Guideline*, pemberian steroid berupa hidrokortison 200 mg per hari pada kondisi syok sepsis yang sudah membutuhkan vasopresor berupa norepinefrin dengan dosis >0,25 µg/kg/menit. Beberapa penelitian menunjukkan pemberian hidrokortison pada pasien yang telah jatuh ke kondisi syok sepsis, tidak memberikan efek yang bermakna terhadap mortalitas. Sebuah studi multisenter yaitu *CORTICUS study*, menemukan tidak ada perbedaan mortalitas dan tingkat kejadian syok kembali antara pasien yang mendapatkan

hidrokortison dosis rendah dengan plasebo. Sebaliknya, *The HYPRESS Randomized Clinical Trial* (2016) sudah melakukan pemberian hidrokortison pada pasien *severe sepsis* dan menemukan bahwa syok sepsis lebih banyak terjadi pada pasien yang diberi plasebo dibandingkan yang mendapatkan hidrokortison, sehingga peneliti menyimpulkan bahwa waktu pemberian steroid lebih dini yang tepat dapat memperbaiki *outcome* pada pasien sepsis.⁶

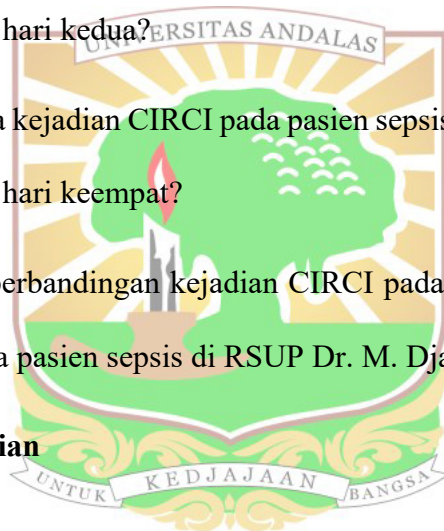
Penentuan waktu pemberian steroid sebagai tatalaksana CIRCI pada pasien sepsis merupakan hal yang sangat penting. Dengan mengetahui onset waktu kejadian CIRCI, terapi kortikosteroid dapat diberikan lebih awal dan tepat. Goodman *et al* menemukan adanya penurunan kadar kortisol pada 23,5% pasien dengan sepsis. Penurunan tersebut terjadi pada hari ke-2 setelah pasien didiagnosis dengan sepsis. Penelitian ini juga menyatakan bahwa pasien sepsis dengan insufisiensi adrenal memiliki hari rawatan ICU dan rumah sakit yang lebih panjang dibandingkan dengan pasien sepsis dengan kadar kortisol normal. Penelitian lain oleh Dyck *et al* (2022), menyatakan bahwa sudah terjadi CIRCI pada sepsis di hari rawatan keempat. Selain itu, Alzahrani *et al* (2021) mengukur kadar kortisol pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19 di Arab Saudi. Berdasarkan penelitian tersebut, pada hari ke 1-2 terdapat kortisol yang rendah pada 64,3% pasien dan setelah dilakukan pengulangan pada hari ke 3-5, kortisol yang rendah didapatkan pada 45% pasien.^{25,26}

Penelitian tentang CIRCI yang sudah dilakukan saat ini masih sebatas menilai kejadian CIRCI pada kondisi kritis tertentu ataupun pengaruh pemberian kortikosteroid terhadap pasien CIRCI. Hingga saat ini belum ada penelitian di Indonesia yang menilai gambaran waktu kejadian CIRCI pada pasien sepsis selama

hari rawatan, sehingga waktu pemberian kortikosteroid semakin sulit untuk ditentukan. Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti perbandingan kejadian *critical illness-related corticosteroid insufficiency* pada pasien sepsis berdasarkan hari rawatan di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana rerata kadar kortisol pada hari rawatan 0,2,4 pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
2. Berapa angka kejadian CIRCI pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada hari kedua?
3. Berapa angka kejadian CIRCI pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada hari keempat?
4. Bagaimana perbandingan kejadian CIRCI pada hari rawatan kedua dan keempat pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang?



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kejadian CIRCI pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar kortisol pada hari rawatan 0,2,4 pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui angka kejadian CIRCI pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada hari kedua.

3. Mengetahui angka kejadian CIRCI pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada hari keempat.
4. Mengetahui perbandingan kejadian CIRCI pada hari rawatan kedua dan keempat pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang kejadian CIRCI pada pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

2. Manfaat untuk klinisi

Penelitian ini dapat memberikan gambaran pada klinisi mengenai waktu kejadian CIRCI pada pasien sepsis.

3. Manfaat untuk kepentingan masyarakat

Memberikan pelayanan dan tatalaksana yang lebih baik pada pasien sepsis yang mengalami CIRCI.

