

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan salah satu masalah kesehatan serius yang terjadi di masyarakat. Sepsis menjadi salah satu dari sepuluh penyebab kematian terbesar di dunia. Diagnosis awal sepsis seringkali sulit ditegakkan, karena klinis sepsis yang muncul sangat beragam. Jika sepsis tidak segera ditangani dapat mengakibatkan kegagalan fungsi organ yang dapat berujung pada kematian.¹

Sepsis adalah penyakit mengancam jiwa yang disebabkan oleh reaksi tubuh yang berlebihan terhadap infeksi. Sepsis merupakan respon host terhadap infeksi yang bersifat sistemik dan merusak. Sepsis dapat mengarah pada sepsis berat (disfungsi organ akut pada curiga infeksi) dan syok septik (sepsis ditambah hipotensi meskipun telah diberikan resusitasi cairan). Sepsis berat dan syok septik adalah masalah kesehatan utama, yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia setiap tahun, menewaskan satu dari empat orang (dan sering lebih).²

Sepsis terjadi sekitar 750.000 kasus setiap tahun di Amerika Serikat, meningkat dari 2,1% menjadi 4,3% pada pasien rawat inap, dan 11% dari seluruh perawatan di ICU (*Intensive Care Unit*). Dari tahun 1979 sampai tahun 2000, kasus sepsis meningkat setiap tahunnya sekitar 8,7%, dari 164.000 kasus (82,7 kasus per 100.000 penduduk) menjadi hampir 660.000 kasus (240,4 kasus per 100.000 penduduk). Sepsis menyebabkan angka kematian yang tinggi, dengan mortalitas 22-76% pada sepsis berat. Sepsis merupakan penyebab kematian ketiga dari 10 penyebab kematian terbesar secara keseluruhan di Amerika Serikat, setelah penyakit jantung

dan neoplasma ganas. Kejadian sepsis meningkat sesuai dengan bertambahnya usia, kondisi ini menunjukkan bahwa jumlah kasus akan meningkat di masa mendatang.^{3,4}

Sepsis secara umum terjadi pada sekitar 2% dari semua pasien rawat inap di negara maju. Sepsis dapat terjadi di antara 6-30% dari semua unit perawatan intensif pasien (ICU), dengan variasi yang cukup besar karena heterogenitas antara ICU. Di sebagian besar negara maju angka kejadian sepsis berat telah diidentifikasi antara 50-100 kasus per 100.000 orang dalam populasi. Sepertiga sampai setengah dari semua pasien sepsis meninggal dunia. Di negara berkembang, sepsis menyumbang 60-80% dari semua kematian. Ini membunuh lebih dari 6 juta bayi dan anak kecil, dan 100.000 ibu baru setiap tahunnya. Setiap 3-4 detik, seseorang di dunia meninggal karena sepsis.⁵

Terdapat kemajuan dalam penelitian klinis selama dekade terakhir, namun sepsis masih tetap memiliki komplikasi yang berpotensi mematikan. Selain itu, kejadian sepsis meningkat dua kali lipat selama dekade terakhir, seiring dengan bertambahnya usia pasien yang dirawat di rumah sakit dan meningkatkannya pasien dicurigai yang masuk ke IGD (Instalasi Gawat Darurat). Sepsis, sepsis berat dan syok sepsis merupakan komplikasi paling umum pada pasien di IGD dan ICU. Meskipun terapi antibiotik telah awal, tingkat kematian akibat sepsis tetap tinggi. Tingkat kematian terkait sepsis tetap tinggi, terutama pada kelompok sepsis berat dan syok sepsis. Mortalitas pada sepsis berat telah dilaporkan sekitar 25-56%.^{6,7}

Sebuah panel konsensus internasional pada tahun 1992 mendefinisikan sepsis sebagai respons inflamasi sistemik terhadap infeksi dan dapat muncul sebagai respon terhadap beberapa penyebab infeksi. Panel ini mengusulkan istilah "sepsis berat" untuk menggambarkan kasus dimana kondisi sepsis dengan adanya disfungsi organ akut, dan definisi "syok septik" sebagai sepsis berat ditambah adanya hipotensi yang

refrakter terhadap resusitasi cairan atau hiperlaktatemia. Pada tahun 2003, panel konsensus kedua mendukung sebagian besar konsep-konsep ini, dengan peringatan bahwa tanda-tanda respon inflamasi sistemik, seperti takikardia atau jumlah sel darah putih tinggi, terjadi pada berbagai kondisi infeksi dan tidak infeksi sehingga tidak membantu dalam membedakan sepsis dari kondisi-kondisi lain.^{1,8,9}

Sepsis bersifat dinamis, sindromnya beragam karena ketidakseimbangan dari proses inflamasi. Pada sepsis, setelah infeksi mikroba terjadi aktivasi respon imun sistemik dan aktivasi berlebihan dari sel-sel imunitas. Pengeluaran sitokin yang berlebihan akan menghasilkan efek yang merusak. Aktivasi TLR-4 penting dalam memicu respon inflamasi karena TLR-4 diekspresikan pada membran luar bakteri gram negatif, dan TLR-4 mampu membentuk kompleks reseptor dengan CD14 untuk melakukan mediasi pengenalan lipopolisakarida (LPS), sehingga memicu respon inflamasi.¹⁰

Infeksi bakteri merupakan penyebab terbanyak sepsis, tetapi bakteri penyebabnya sering tidak teridentifikasi. Kondisi bakteremia yang merupakan keberadaan bakteri dalam darah dapat ditemukan 50% pada sepsis berat atau syok sepsis, namun 20–30% di antaranya tidak ditemukan sumber bakteri penyebabnya. Kultur steril pasien sepsis dapat terjadi di dalam darah, dimana hanya ditemukan endotoksin maupun eksotoksin saja, sedangkan bakterinya berada di jaringan. Kultur darah biasanya positif hanya pada sepertiga kasus sepsis.¹¹

Bakteremia adalah adanya bakteri yang hidup dalam darah, keadaan ini hanya ditemukan sekitar 50% dari kasus sepsis berat dan syok septik, sedangkan 20-30% dari pasien ini tidak dijumpai mikroba sebagai penyebabnya yang diidentifikasi dari sumber manapun.¹²

Infeksi pada sepsis dapat disebabkan oleh bakteri gram negatif atau gram positif. *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae* merupakan gram positif yang paling umum ditemukan, sedangkan *Escherichia coli*, spesies *Klebsiella*, dan *Pseudomonas aeruginosa* mendominasi di antara gram negatif. Infeksi terutama terjadi pada saluran nafas (40-44%), diikuti oleh infeksi saluran genitourinarius (9-18%) dan infeksi intra abdominal (9-14%). Suatu studi epidemiologi sepsis yang dilakukan Angus *et al* (2013) yang melibatkan 14.000 pasien ICU di 75 negara, bakteri gram negatif diisolasi dari 62% pasien dengan sepsis berat yang memiliki kultur positif, bakteri gram positif dijumpai 47%, dan jamur pada 19%.^{1,13,14}

Pola kuman dari hasil Laboratorium Mikrobiologi RS. Dr. M. Djamil Padang periode Januari sampai Juli tahun 2014 ditemukan bahwa dari spesimen cairan tubuh (kuman gram negatif 86% dan kuman gram positif 14%), spesimen feces (kuman gram negatif 93% dan kuman gram positif 7%), spesimen urine (kuman gram negatif 92,5% dan kuman gram positif 7,5%), spesimen darah (kuman gram negatif 80% dan kuman gram positif 20%), spesimen pus (kuman gram negatif 65% dan kuman gram positif 35%), spesimen sputum (kuman gram negatif 55,2% dan kuman gram positif 44,8%), spesimen swab (kuman gram negatif 51% dan kuman gram positif 49%). Dari data ini dapat disimpulkan bahwa pola kuman di RS. Dr. M. Djamil Padang terbanyak adalah disebabkan oleh kuman gram negatif.

Pasien sepsis yang selanjutnya dapat berkembang menjadi sepsis berat atau syok sepsis harus sudah diidentifikasi pada penerimaan pertama pasien karena keterlambatan penilaian derajat sepsis dan pemberian antibiotik dikaitkan dengan peningkatan mortalitas di rumah sakit, sedangkan terapi yang diberikan sejak awal untuk pengobatan sepsis berat dan syok sepsis yang dimulai di IGD dapat mengurangi angka kematian.⁶

Penentuan sepsis dan identifikasi pasien sepsis berat atau syok sepsis pada saat penerimaan awal pasien di IGD secara signifikan dapat meningkatkan manajemen terapi sepsis. Saat ini penilaian diagnosis atau prognosis serta pemantauan sepsis dengan biomarker mengandalkan PCT (*Procalcitonin*). Namun PCT menunjukkan nilai yang terbatas untuk stratifikasi risiko dan ramalan sepsis.⁶

Presepsin atau sCD14-ST, baru-baru ini, diusulkan sebagai biomarker sepsis. Presepsin ini pertama kali dikenal pada tahun 2005 dan telah menjadi biomarker penting baru untuk diagnosis dan prognosis sepsis dalam beberapa tahun terakhir. Presepsin diidentifikasi sebagai protein berukuran 13 kDa, dimana kadarnya akan meningkat pada pasien sepsis. Presepsin dianggap sebagai biomarker yang lebih spesifik dan sensitif untuk diagnosis sepsis dibandingkan dengan interleukin-6 dan prokalsitonin (PCT). Konsentrasi Presepsin dalam darah meningkat lebih cepat daripada PCT dan CRP (*C-Reactive Protein*) pada pasien sepsis.¹⁵

Presepsin pada orang sehat, hanya ditemukan dalam konsentrasi yang sangat rendah. Kadar normal Presepsin pada dewasa sehat biasanya sangat rendah dengan nilai sekitar 320 pg/ml. Namun, pada pasien dengan sepsis, keterlibatan langsung LPS bakteri dan fagositosis, meningkatkan kadar Presepsin dimana sudah dapat ditemukan pada tahap yang sangat awal, bahkan sebelum dihasilkannya IL-6. Waktu paruh dari presepsin yang telah dilaporkan adalah 4-5 jam dan mekanisme produksinya terkait dengan fagositosis dan pembelahan dari CD14 yang ada di membran sel monosit atau makrofag.^{16,17,18}

CD14-subtype yang larut (sCD14-ST / *soluble CD14-subtype*), atau disebut Presepsin, diproduksi sehubungan dengan adanya infeksi dan secara khusus dinyatakan dalam sepsis. CD14 terdapat di membran sel makrofag, monosit, dan sel granulosit, yang bertanggung jawab untuk transduksi sinyal endotoksin intraseluler.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa nilai-nilai presepsin secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan infeksi lokal, sepsis, dan sepsis berat (dibandingkan dengan prokalsitonin, CRP atau IL-6) dibandingkan pada pasien tanpa infeksi.¹⁹

Ulla *et al* (2013) menyatakan bahwa presepsin adalah biomarker baru yang menjanjikan, hemat biaya dan mampu membedakan pasien sepsis dengan SIRS. Presepsin dapat digunakan di IGD untuk segera mengidentifikasi pasien SIRS karena infeksi berat. Korelasi erat antara nilai awal presepsin dan mortalitas di rumah sakit menunjukkan bahwa biomarker ini dapat digunakan untuk menilai stratifikasi risiko dini dan dapat diandalkan untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi.²⁰

Liu *et al* (2013) menyatakan bahwa Presepsin adalah biomarker yang lebih bermanfaat daripada PCT dalam diagnosis dini sepsis, dan presepsin dalam kombinasi dengan skor MEDS atau skor APACHE II secara signifikan meningkatkan akurasi prognostik pada pasien sepsis. Dalam penelitiannya bahwa kadar Presepsin berbeda secara signifikan antara kelompok pasien yang *survival* dan kelompok yang meninggal, dan antara kelompok sepsis, sepsis berat dan syok sepsis. Sehingga tampaknya Presepsin dapat menjadi biomarker yang menjanjikan dan lebih unggul dari IL-6, CRP dan PCT untuk diagnosis dini sepsis, stratifikasi risiko dan evaluasi prognosis risiko kematian 30 hari pada pasien sepsis di IGD.²¹

Zou *et al* (2014) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa Presepsin selain memiliki tingkat sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi untuk diagnosis, juga merupakan prediktor untuk prognosis sepsis.^{22,23}

Benovska *et al* (2015) menyatakan dalam penelitiannya bahwa seperti PCT, Presepsin adalah marker yang dapat digunakan untuk diagnosis, monitoring terapi dan prognosis sepsis. Pada penelitiannya dan pada penelitian lain yang terbaru Presepsin merupakan marker prognostik sepsis yang lebih superior dibandingkan PCT.^{24,25}

Behnes *et al* (2014) menyatakan bahwa pengukuran kadar presepsin memiliki nilai diagnostik dan prognostik independen pada pasien dengan sepsis berat dan syok septik selama minggu pertama pengobatan perawatan intensif. Kadar Presepsin memiliki nilai diagnostik yang berharga untuk diagnosis sepsis, sepsis berat dan syok septik pada perawatan ICU dibandingkan dengan PCT, IL-6, CRP dan WBC. Selain itu, presepsin memiliki kapasitas prognostik yang baik untuk memprediksi semua penyebab kematian jangka pendek dan jangka panjang bila dibandingkan dengan PCT, IL-6, CRP, WBC dan skor APACHE II.²⁶

Derajat keparahan sepsis dinilai dengan menggunakan sistem skoring. Sistem skoring banyak diterapkan untuk risiko stratifikasi dan prediksi prognosis pada pasien sepsis. Beberapa sistem prediksi kematian yang digunakan pada pasien dengan sepsis berat dan syok septik, yaitu skor APACHE II, skor SAPS II, skor SOFA, skor MEDS, dan skor REMS. Namun hanya beberapa sistem stratifikasi prognostik sepsis yang biasa dipakai yaitu APACHE II dan adanya skor baru dalam penilaian sepsis yaitu skor MEDS (*Mortality in Emergency Department Sepsis*).^{27,28}

Skor MEDS (*Mortality in Emergency Department Sepsis*) adalah skor mortalitas pada sepsis di *Emergency Department* yang dikembangkan untuk mengatasi kebutuhan alat stratifikasi risiko awal sepsis yang mudah digunakan dan berlaku di IGD. Skor MEDS merupakan sistem prediksi cepat dan sederhana untuk mengidentifikasi risiko kematian pada pasien sepsis. Skor dihitung berdasarkan sembilan variabel yang diambil dari profil pasien, gambaran klinis, dan pemeriksaan laboratorium awal. Skor MEDS dapat memprediksi rerata angka kematian 28 hari pada pasien emergensi dengan sepsis. MEDS bukan satu-satunya sistem penilaian klinis yang dikembangkan untuk digunakan dalam unit emergensi untuk memprediksi kematian, tetapi skor ini adalah yang paling relevan untuk pasien yang dicurigai sepsis

yang datang ke unit emergensi. Menurut Putra dkk (2013) kinerja skor MEDS telah divalidasi pada berbagai populasi dan tampaknya lebih baik dibandingkan beberapa laporan dengan skor klinis lain seperti APACHE II, CURB-65, dan mREMS.^{7,29,30}

Berdasarkan hal diatas, maka dilakukanlah penelitian tentang korelasi kadar Presepsin (sCD14-ST) dengan skor MEDS yang menggambarkan derajat keparahan sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di bagian Penyakit Dalam RS M. Djamil Padang.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar Presepsin (sCD14-ST) serum dengan skor MEDS yang menggambarkan derajat keparahan sepsis ?

1.3 Tujuan Penelitian

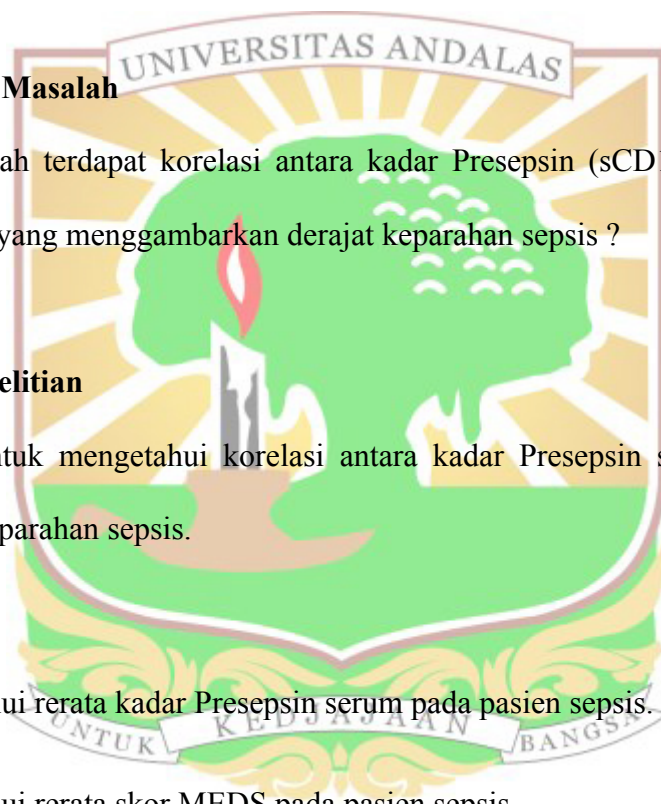
Umum : Untuk mengetahui korelasi antara kadar Presepsin serum dengan derajat keparahan sepsis.

Khusus :

- 1 Mengetahui rerata kadar Presepsin serum pada pasien sepsis.
- 2 Mengetahui rerata skor MEDS pada pasien sepsis.
- 3 Mengetahui korelasi antara kadar Presepsin serum dengan skor MEDS.

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi positif kadar presepsin serum dengan skor MEDS.

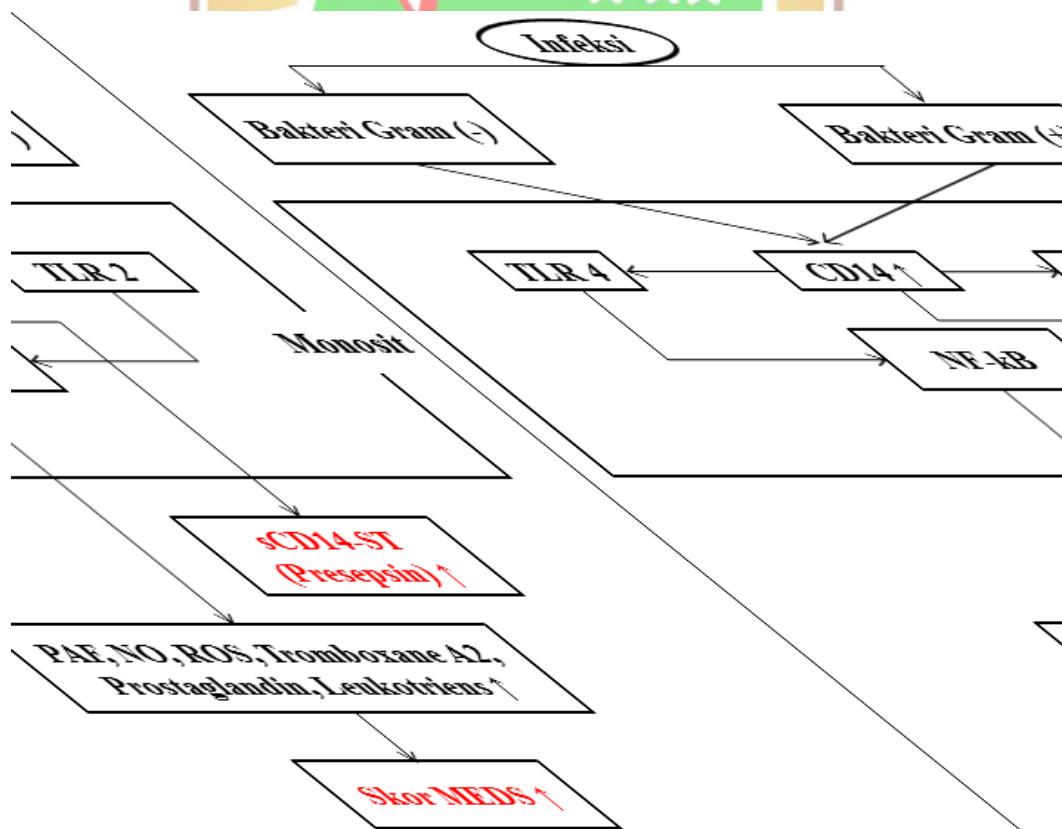


1.5 Manfaat Penelitian

1. Diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan tentang peranan Presepsin pada sepsis.
2. Sebagai sumber informasi mengenai hubungan kadar Presepsin dengan derajat keparahan sepsis.
3. Dapat menentukan beratnya derajat sepsis sehingga dapat digunakan dalam menentukan penatalaksanaannya.



1.6 Kerangka Konseptual



Keterangan Kerangka Konseptual

Sepsis merupakan proses infeksi dan inflamasi yang kompleks dimulai dengan rangsangan endotoksin atau eksotoksin terhadap sistem imunologi, sehingga terjadi aktivasi makrofag, sekresi berbagai sitokin dan mediator, aktivasi komplemen dan neutrofil, sehingga terjadi disfungsi dan kerusakan endotel, aktivasi sistem koagulasi dan trombosit yang menyebabkan gangguan perfusi ke berbagai jaringan dan disfungsi / kegagalan organ multipel.

Penyebab sepsis paling banyak adalah berasal dari stimulasi toksin baik dari endotoksin gram negatif ataupun eksotoksin gram positif. Selain itu sepsis dapat pula disebabkan oleh jamur, virus, parasit yang berperan sebagai superantigen, akan tetapi sangat jarang terjadi. Yang menjadi penyebab sepsis terbanyak adalah bakteri gram negatif dan bakteri gram positif. Pada sepsis, bakteri gram positif dan gram negatif memiliki molekul dinding sel yang unik yang dinamakan pola molekul terkait patogen yang berikatan dengan *Toll-Like Receptors* (TLRs) di permukaan sel-sel imun. Lipopolisakarida (LPS) dari bakteri gram negatif berikatan dengan LPB (*Lipopolysaccharide-binding protein*), membentuk kompleks dengan reseptor CD14 pada monosit. Peptidoglikan dari bakteri gram positif dan Lipopolisakarida dari bakteri gram negatif masing-masing berikatan dengan TLR-2 dan TLR-4.

Pengikatan dengan TLR-2 dan TLR-4 akan mengaktifkan jalur transduksi signal intraselular yang menyebabkan aktivasi dari Faktor Nuklear Cytosolic $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). NF- $\kappa\beta$ yang aktif berpindah dari sitoplasma ke nukleus, berikatan dengan daerah inisiasi transkripsi dan kemudian akan meningkatkan transkripsi sitokin proinflamasi

seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6. TNF- α merupakan mediator penting pada sepsis dan syok sepsis dimana TNF- α juga menstimuli IL-1, mengaktivasi endotel pembuluh darah menghasilkan *nitric oxide* (NO), meningkatkan permeabilitas kapiler, komplemen dan peningkatan suhu tubuh.

TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 yang merupakan mediator primer akan merangsang pelepasan mediator sekunder seperti prostaglandin E2 (PGE2), tromboksan A2 (TXA2), *Platelet Activating Factor* (PAF), peptida vasoaktif seperti bradikinin dan angiotensin, intestinal vasoaktif peptida seperti histamin dan serotonin di samping zat lain yang dilepaskan yang berasal dari sistem komplemen. NO diproduksi terutama oleh sel endotel berperan dalam mengatur tonus vaskular. Pada sepsis, produksi NO oleh sel endotel meningkat, menyebabkan gangguan hemodinamik berupa hipotensi. Sehingga timbul gejala sepsis. Perubahan-perubahan yang terjadi dinilai dengan menggunakan skor MEDS.

