

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan merupakan masalah kesehatan utama karena penyebab umum kematian rawatan intensif di Rumah Sakit. Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Sepsis *task force* mengusulkan definisi baru sepsis sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa, yang didefinisikan oleh skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 . Sepsis dapat berkembang menjadi kegagalan multiorgan atau *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) yang menyebabkan peningkatan angka mortalitas.^{1,2}

Sepsis associated liver dysfunction (SALD) merupakan salah satu komponen kunci *multiple organ dysfunction syndrome*, faktor risiko independen untuk disfungsi multiorgan, dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan mortalitas akibat sepsis. Lin *et al* (2021) mendapatkan bahwa terdapat korelasi signifikan peningkatan skor SOFA dengan SALD ($p < 0.001$).³ Konferensi Internasional Definisi Sepsis 2011 merekomendasikan penggunaan sistem penilaian, salah satunya dengan skor SOFA yang bertujuan untuk mengukur derajat disfungsi organ selama sepsis dan menggunakan bilirubin untuk menilai dan menentukan disfungsi hati. Bilirubin memiliki kelemahan spesifisitas rendah karena peningkatannya yang terlambat. Sementara disfungsi hati dini secara independen meningkatkan mortalitas dan melebihi efek mortalitas dari semua disfungsi organ ekstrahepatik tunggal.^{2,4,5,6,7}

Rudd *et al* (2020) melaporkan bahwa dari 49 juta kasus sepsis dengan 11 juta kematian akibat sepsis. Sepsis masih berkontribusi terhadap hampir 20% dari semua kematian setiap tahun di dunia, lebih dari 20 kematian setiap menit akibat sepsis. Insiden sepsis secara global sekitar 18 juta kasus per tahun dan angka kematian 28-40%. Penelitian terkini memperkirakan bahwa pada tahun 2029, jumlah kasus sepsis dapat meningkat sebanyak 50%. Sementara insiden SALD berkisar antara 34-46% dengan rata-rata insiden adalah 39,9%. Setelah pasien dengan sepsis mengalami disfungsi hati, angka kematian meningkat sekitar 54%-68% dibandingkan dengan komplikasi organ lainnya. Berdasarkan data Amerika memperkirakan kejadian sepsis sekitar 300 kasus/100.000 penduduk, dengan angka mortalitas sekitar antara 30% - 50%, sementara angka mortalitas meningkat sekitar 54,3% pada pasien sepsis berat dengan disfungsi hati. Fadrian *et al* (2023) melaporkan SALD tercatat 6 % di RSUP DR M. Djamil Padang Indonesia.^{4,8,9,10,11}

Data *Epidemiology of Sepsis* (EPISEPSIS) melaporkan dari 541 pasien dengan sepsis berat selama 24 jam pertama masuk ke *Intensive Care Units* (ICU) mengalami insiden disfungsi hati 46,6% dan gagal hati 6,3%. Hasil penelitian ini juga mendapatkan bahwa persistensi atau perkembangan gagal hati dalam periode 72 jam setelah timbulnya sepsis. Kramer *et al* (2007) mendapatkan bahwa dari 38.03 pasien sakit kritis dengan disfungsi hati dini memiliki peningkatan mortalitas signifikan 30,4% dibandingkan pasien tanpa disfungsi hati dini 16,4% di rumah sakit ($p < 0,001$). Raurich *et al* (2009) mendapatkan bahwa dari 181 pasien dengan syok septik, angka kematian pasien dengan hepatitis hipoksia adalah 84,0%. Wassem *et al* (2016) melaporkan hepatitis hipoksia tercatat 4 dari

setiap 10 rawat inap. Lin *et al* (2021) mencatat pasien SALD memiliki masa rawat terlalu lama di ICU dan rumah sakit dibandingkan dengan pasien kritis lainnya.^{3,7,12,13}

Pedoman *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) mendefinisikan *sepsis associated liver dysfunction* sebagai peningkatan konsentrasi bilirubin >2 mg/dL dan terjadinya gangguan koagulasi dengan *international normalized ratio* (INR) $>1,5$. Saat ini definisi disfungsi hati terkait sepsis tidak ada konsensus dan rekomendasi internasional yang seragam. Tanaka *et al* (2022) mendefinisikan SALD sebagai disfungsi hati terkait sepsis, ditegakkan berdasarkan manifestasi hepatitis hipoksia (HH) dan kolestatik, yang ditandai dengan bilirubin total ≥ 2 kali normal atau konsentrasi *aspartate transaminase* (AST) dan serum *alanin transaminase* (ALT) ≥ 2 kali nilai normal.⁵ *Sepsis associated liver dysfunction* adalah proses gagal hati akut /*acute liver failure* (ALF) atau gagal hati akut- kronis/ *acute-on-chronic liver failure* (ACLF).^{3,4,9,10,14}

Berdasarkan pedoman *Surviving Sepsis Campaign* bahwa konsentrasi bilirubin serum (>2 mg/dL atau $>34,2$ mol/L) digunakan sebagai pedoman biomarker tunggal untuk mendiagnosis disfungsi hati. Karena sejumlah kelemahan membatasi penerapannya, bilirubin serum bukanlah penanda yang tepat untuk mencerminkan fungsi hati yang kompleks. Peningkatan konsentrasi bilirubin serum tidak spesifik, juga tidak dapat membedakan disfungsi hati selama sepsis dengan patologi hati yang sudah ada sebelumnya. Sesuai dengan penelitian Niesobska *et al* (2021) menunjukkan bahwa bilirubin sebagai biomarker tunggal merupakan faktor yang buruk dalam membedakan disfungsi organ selama sepsis, karena peningkatannya yang terlambat dan spesifisitas yang rendah. Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa dari 79 pasien sepsis, 24 (30,4%) memenuhi

kriteria SALD, adapun AST dan *Alkaline phosphatase* (ALP) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok disfungsi hati terkait sepsis, dibandingkan dengan kelompok tanpa SALD.¹⁶ Sesuai Van *et al* (2018) menemukan HH dicerminkan oleh pola khas perubahan enzim hati, ditandai dengan peningkatan AST, ALT dan laktat dehidrogenase (LDH) secara mendadak dan signifikan. Penanda sensitif cedera sel hati adalah AST. Pemeriksaan fungsi hati pada pasien sepsis dapat menggunakan ALT yang dianggap lebih spesifik dibandingkan AST.^{10,13,17, 18,19}

Sekuele kronis dari eksperimental sepsis ditandai dengan pembentukan fibrosis, peradangan persisten, dan cedera hati yang substansial. Fibrosis didefinisikan sebagai akumulasi jumlah *extracellular matrix* (ECM) yang berlebihan sebagai respon protektif penyembuhan luka terhadap cedera hati akut atau kronis. Kunci untuk memahami fibrosis hati adalah penemuan bahwa *hepatic stellate cell* (HSC) hati primer yang diisolasi mengalami aktivasi menjadi miofibroblas fibrogenik yang merupakan penghasil ECM. Aktivasi HSC juga diinduksi selama cedera hati akut dan obstruksi bilier. *Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer* (M2BPGi) dikeluarkan dari aktivasi HSC yang menginduksi ekspresi *Mac-2* dalam sel *kupffer*, yang pada gilirannya mengaktifkan HSC menjadi fibrogenik.^{20,21,21,23}

Jaringan hati pada pasien dengan *acute liver failure* menunjukkan deposisi kolagen dan aktivasi *hepatic stellate cell*. Dechêne *et al* (2010) membuktikan bahwa terjadi proses profibrotik yang sedang berlangsung ditandai dengan peningkatan aktivitas HSC dan peningkatan kekakuan hati diukur dengan elastografi pada pasien ALF. *Acute liver failure* dapat terjadi sebagai akibat salah satunya adalah hepatitis hipoksia. *Acute liver failure* dikaitkan dengan kematian

sel hepatosit jangka pendek yang masif sebagai pemicu fibrosis regeneratif pada ALF. Berbeda dengan cedera hati kronis yang ditandai dengan kematian sel, apoptosis hepatosit dan fibrosis progresif. Pada awal diagnosis ALF dan 7 hari setelahnya terjadi peningkatan kematian sel dan penanda fibrosis.^{20,21,24}

Fibrosis sebagai respon terhadap *acute liver failure* merupakan respon fisiologis dapat digunakan untuk regenerasi dan proliferasi hepatosit, berfungsi untuk mempertahankan integritas parenkim hati. He *et al* (2015) mendapatkan bahwa selama ALF ditemukan deposisi kolagen, peningkatan penanda fibrosis serta peningkatan pengukuran kekakuan hati. Hal ini menunjukkan terjadi fibrogenesis jangka pendek dalam tahap perkembangan ALF. Berbeda dengan fibrosis kronis, yang dapat menghilangkan arsitektur dan fungsi organ atau jaringan di bawahnya, fibrosis pada ALF mencerminkan respon reaksi untuk mempertahankan arsitektur hati, menghindari kolaps, dan deposisi kolagen untuk proliferasi hepatosit.^{24,25}

Biomarker *Mac-2 binding protein glycosylation isomer* adalah glikobiomarker berbasis glikoprotein telah muncul sebagai biomarker serologi baru fibrosis hati. Biomarker M2BPGi adalah glikoprotein yang disekresikan dengan glikosilasi yang pertama kali diidentifikasi dari pasien kanker payudara pada tahun 1986. Pengukuran M2BPGi telah digunakan secara klinis untuk penyakit hati kronis, sebagai biomarker baru fibrosis hati sejak tahun 2015 di Jepang, saat ini banyak digunakan terutama di Asia. Biomarker M2BPGi juga disebut *hyperglycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein* (WFA+ -M2BP) mudah diukur dalam serum, kuantifikasi penanda ini diukur dengan *immunoassay*. menggunakan antibodi anti-WFA dan anti-M2BP,

lalu dimasukkan ke dalam mesin *immunoanalyzer*. Penelitian Xu *et al* (2017) menemukan bahwa M2BPGi memberikan diagnosis fibrosis yang lebih baik dibandingkan dengan pengukuran kekakuan hati menggunakan gelombang *ultrasound* dan elastografi.^{26,27}

Protein perekat sel *Mac-2 Binding Protein* (M2BP) adalah suatu glikoprotein 92 kilo dalton disekresikan dalam *extracellular matrix*, yang memiliki struktur oligomerisasi sendiri untuk membentuk cincin besar, tampak seperti gula donat yang dilapisi dengan N-asetilgalaktosamin (GalNAc), sehingga disebut dengan M2BPGi. Mac-2 (*galectin-3*) disekresikan oleh monosit dan makrofag, diregulasi oleh sitokin inflamasi *tumor necrosis factor - α* (TNF- α) dan interferon- γ (IFN- γ) sebagai respon terhadap cedera hati, sehingga HSC terdiferensiasi dari fenotipe diam menjadi aktif. Aktivasi HSC juga mensekresikan M2BPGi, yang berfungsi sebagai juxtakrin aksi pembawa sinyal *messenger* ke sel *kupffer* selama fibrogenesis hati. Sesuai dengan Beki *et al.* (2017) mengidentifikasi HSC sebagai sumber M2BPGi. Temuan ini menunjukkan bahwa M2BPGi memainkan peran penting dalam perkembangan fibrosis hati dan dikaitkan dengan tahap fibrosis.^{28,29,30,31}

Hasil penelitian Saleh *et al* (2020) didapatkan bahwa kadar *Mac-2 binding protein glycosylation isomer* serum berkorelasi dengan kadar bilirubin dan *aspartate transaminase*.³² Biomarker M2BPGi mencerminkan besarnya dan durasi cedera hati akut. Seike *et al* (2020) mendapatkan bahwa tingkat serum M2BPGi secara signifikan berkorelasi dengan kadar serum ALT ($r=0,34$, $p<0,01$), ALP ($r=0,46$, $p<0,0001$), dan total bilirubin ($r=0,49$, $p<0,0001$) pada populasi cedera hati akut. Morio *et al* (2017) menemukan bahwa nilai serum

M2BPGi meningkat pada diagnosis awal pasien dengan cedera hati akut dan menurun setelah pemulihan. Nilai M2BPGi dikaitkan dengan kadar bilirubin total ($r=0,588$, $P<0,05$). Kadar serum M2BPGi dikaitkan dengan hasil klinis seperti gagal hati akut, progresi koma hati, transplantasi hati, dan kematian. Penelitian Nagata *et al* (2016) menunjukkan bahwa serum M2BPGi dipengaruhi oleh aktivitas nekroinflamasi atau kerusakan hepatosit di hati. Temuan ini menunjukkan kemungkinan bahwa M2BPGi tampaknya tidak hanya mencerminkan fibrosis hati tetapi mungkin juga mencerminkan faktor-faktor lain, seperti inflamasi hati, kerusakan hati, dan regenerasi hepatosit.^{33,34,35}

Penatalaksanaan klinis disfungsi hati terkait sepsis meliputi identifikasi dan pengobatan yang cepat terhadap infeksi yang mendasari, stabilisasi hemodinamik untuk meningkatkan perfusi hati, dan koreksi hipoksia untuk mengoptimalkan suplai oksigen hati. Prognosis tetap buruk pada pasien dengan sepsis disertai disfungsi hati berat, meskipun upaya maksimal dalam pengobatan suportif. Tingkat keparahan gagal hati berkorelasi dengan angka mortalitas yang tinggi, namun saat ini tidak ada alat diagnostik khusus maupun biomarker spesifik yang tersedia untuk mendeteksi cedera hati pada tahap awal sepsis. Identifikasi biomarker disfungsi hati lebih awal diperlukan dan mungkin merupakan cara untuk mengevaluasi strategi terapi baru dan diharapkan dapat meningkatkan prognosis sepsis. Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini sangat penting dilakukan untuk mengetahui korelasi antara skor SOFA dengan kadar M2BPGi serum pada pasien SALD.^{4,9,10,36}

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara skor SOFA dengan kadar M2BPGi serum pada pasien SALD?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara skor SOFA dengan kadar M2BPGi serum pada pasien SALD.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata skor SOFA pada pasien SALD.
2. Mengetahui nilai kadar M2BPGi serum pada pasien SALD.
3. Mengetahui kekuatan korelasi antara skor SOFA dengan kadar M2BPGi serum pada pasien SALD.
4. Mengetahui korelasi antara komponen skor SOFA dengan kadar M2BPGi serum pada pasien SALD.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan.

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi antara skor SOFA dengan kadar M2BPGi serum pada pasien SALD.

2. Manfaat untuk klinisi.

Penelitian ini menjadi dasar sebagai bahan pertimbangan klinisi menggunakan pemeriksaan M2BPGi serum pada pasien SALD untuk deteksi dini fibrosis hati akut.

3. Manfaat untuk kepentingan masyarakat.
4. Penelitian ini diharapkan dengan mengidentifikasi biomarker M2BPGi pada cedera hati akut sepsis, sehingga dapat memperbaiki prognosis pasien SALD.

