

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis adalah suatu kondisi infeksi yang disertai dengan manifestasi sistemik. Definisi sepsis berdasarkan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) pada tahun 2016 adalah keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa dimana terjadi disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Secara klinis dapat dijabarkan bahwa disfungsi organ dapat terlihat dari peningkatan skor *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) ≥ 2 poin atau lebih dari 3 tanda qSOFA yang terdiri dari: hipotensi (tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg), penurunan kesadaran (GCS ≤ 13), dan takipnea (frekuensi nafas ≥ 22 /menit). Syok sepsis dapat diidentifikasi dengan penegakan diagnosa sepsis disertai dengan adanya abnormalitas metabolik/seluler dan sirkulasi yang menyebabkan meningkatnya mortalitas. Pada tahun 2018 Surviving Sepsis Campaign (SSC) melakukan revisi manajemen sepsis dengan mengkombinasikan manajemen sepsis pada 3 jam dan 6 jam pertama berdasarkan guideline SSC 2016 menjadi manajemen sepsis dalam 1 jam pertama (Levy, Evans and Rhodes, 2018)

Hingga saat ini, sepsis masih dianggap sebagai masalah kesehatan secara global yang dapat mengenai individu dari berbagai rentang usia. Selama dua dekade, insidensi sepsis meningkat dari 83 per 100.000 populasi pada tahun 1979 menjadi 140 per 100.000 populasi pada tahun 2000, menunjukkan peningkatan sebesar 9% setiap tahunnya. Kegagalan fungsi organ menimbulkan efek akumulasi yang berdampak langsung pada kematian. Mortalitas pasien sepsis tanpa disfungsi organ sebesar 15%, pasien dengan kegagalan fungsi organ sebesar

70%, dan syok septik sebesar 45-60% (Martin, 2013) Sementara di Ruang Resusitasi RSUD Dr. Soetomo, angka mortalitas pasien sepsis sebesar 15,62% dalam 48 jam pertama perawatan di Ruangan Resusitasi dengan kepatuhan terhadap manajemen sepsis pada 3 jam dan 6 jam pertama sebesar 46.88% (Utariani *et al.*, 2019)

Terdapat faktor - faktor yang mempengaruhi perjalanan penyakit sepsis yang diperkirakan dapat dijadikan prediktor mortalitas pada sepsis, diantaranya adalah faktor klinis (usia, jenis kelamin, fokus infeksi, dan skor APACHE II), hitung jumlah darah lengkap (hitung leukosit termasuk diferensiasi subtype dan penghitungan band, hemoglobin, hematokrit, dan trombosit) dan hasil pemeriksaan laboratorium lainnya (kadar laktat serum, albumin, glukosa, transaminase liver, bilirubin, dan kreatinin), kondisi hemodinamik (tekanan darah sistolik dan denyut jantung), parameter respiratorik (laju komorbid (hipertensi, diabetes, gagal ginjal kronik, dan keganasan) (Oliveira *et al.*, 2013)

Neutrofil merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh lini pertama (*innate immunity*) yang mempunyai peran penting dalam melawan infeksi. Pada keadaan awal sepsis, neutrophil dihasilkan oleh sumsum tulang sebagai respons terhadap sitokin, produk bakterial, dan mediator inflamasi lainnya. Pada tahap selanjutnya, dengan semakin beratnya derajat keparahan sepsis menyebabkan overaktivasi dari respons imun innate dan dihubungkan dengan respons inflamasi yang berat. (Pan *et al.*, 2017) Beberapa penelitian menunjukkan adanya korelasi antara tingginya jumlah awal neutrophil dengan derajat keparahan sepsis (Shen *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2019) Penelitian lain membuktikan bahwa rendahnya

ekspresi *complement 5a receptor (C5aR)* pada neutrofil memiliki korelasi dengan beratnya keparahan sepsis (Xu *et al.*, 2016)

Kejadian hipoalbuminemia dapat terjadi pada 60-70% pasien dengan sepsis. Dikatakan hipoalbuminemia jika kadar albumin plasma < 3.5 gr/dL. Hipoalbuminemia pada sepsis terjadi akibat penurunan sintesis albumin, pergeseran distribusi dari kompartemen intravaskular ke interstisial, dan pelepasan hormon yang meningkatkan destruksi metabolisme albumin yang dihubungkan dengan reaksi inflamasi. Hipoalbuminemia dapat meningkatkan resiko morbiditas dan mortalitas. Pada penelitian meta-analisis didapatkan setiap penurunan albumin darah sebesar 1,0 gr/dL, angka mortalitas meningkat 137% dan morbiditas 89% (Lichtenauer *et al.*, 2017). Penelitian retrospektif lain terhadap 136 pasien sepsis yang dirawat di ICU menunjukkan bahwa hipoalbuminemia secara signifikan meningkatkan angka mortalitas dengan nilai $p < 0,05$ (Takegawa *et al.*, 2019). Sementara hasil dari studi lain terhadap pasien sepsis di ICU menunjukkan angka *survival* pasien menurun 63,4% pada kelompok pasien dengan kadar albumin serum $< 2,45$ g/dL, dan makin menurun sebesar 76,4% pada kelompok pasien dengan kadar albumin serum $< 1,45$ g/dL (Kendall, Abreu and Cheng, 2019). Namun pada penelitian lain menunjukkan bahwa kadar albumin tidak terbukti sebagai prediktor mortalitas. Pada penelitian yang dilakukan terhadap 54 pasien kritis di ICU, secara statistik tidak terdapat perbedaan signifikan mortalitas hari ke-30 di antara grup dengan kadar albumin $< 2,5$ g/dL dan yang $> 2,5$ g/dL (Kaçar and Uzundere, 2019). Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian terhadap pasien sepsis di ICU dimana kadar albumin serum memang memiliki asosiasi

dengan mortalitas, namun sebagai variabel tunggal kadar albumin serum memiliki akurasi prediksi mortalitas yang rendah (FHY, GM and TA, 2000)

Secara klinis, kami menemukan sebuah fenomena dimana terjadinya peningkatan persentase neutrofil dan penurunan kadar albumin yang dihubungkan dengan prognosis yang buruk pada pasien sepsis dan syok septik yang dikaitkan dengan kejadian inflamasi. Berdasarkan konsep di atas, *neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR)* merupakan salah satu gabungan biomarker baru yang memiliki nilai prognostik pada pasien sepsis. *Neutrophil-albumin ratio* telah diteliti sebelumnya sebagai prediktor prognostik pada pasien kanker kolon dan kanker pancreas (Tawfik *et al.*, 2016; Tingle *et al.*, 2018). *NPAR* sendiri juga telah diteliti sebagai prediktor mortalitas pada pasien infark miokard dan pasien kritis dengan gagal ginjal akut (Cui *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020). Sementara ini baru ditemukan satu penelitian mengenai *NPAR* terhadap mortalitas pasien sepsis dan syok septik. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tingginya *NPAR* dengan meningkatnya mortalitas pasien sepsis dan syok septik yang dirawat, namun tidak adanya data mengenai cut-off, sensitivitas dan spesifisitas *NPAR* (Gong *et al.*, 2020). Oleh karena itu, pada penelitian ini, peneliti melakukan analisis yang lebih dalam terhadap faktor risiko persentase neutrofil, albumin, dan *NPAR* terhadap mortalitas pasien yang dirawat, serta mencari nilai cut-off, sensitivitas, dan spesifisitas *NPAR* untuk meningkatkan nilai prognostik pada pasien sepsis dan syok septik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah persentase neutrofil, albumin, dan *neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR)* dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis faktor risiko perentase neutrofil, albumin, dan *neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR)* sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis persentase neutrophil terhadap mortalitas pasien sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Menganalisis kadar albumin serum terhadap mortalitas pasien sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
3. Menganalisis *neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR)* terhadap mortalitas pasien sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
4. Menentukan poin cut-off, sensitivitas, dan spesifisitas *neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR)* terhadap mortalitas pasien sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

Memberikan informasi bahwa *neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR)* dapat berperan sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis dan syok septik. Sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam tatalaksana pasien sepsis.

1.4.2 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi bagi dunia pendidikan dan kesehatan tentang penggunaan *neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR)* sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis dan syok septik. Sehingga dapat menambah kepustakaan tentang hal tersebut.