

DISERTASI

PERAN ANEMIA PADA ANAK SYOK SEPTIK : TINJAUAN PADA STRES OKSIDATIF, DEGRADASI *GLYCOCALYX* DAN GANGGUAN SISTEM HEMODINAMIK



ARINA SETYANINGTYAS

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI

PERAN ANEMIA PADA ANAK SYOK SEPTIK : TINJAUAN PADA STRES OKSIDATIF, DEGRADASI *GLYCOCALYX* DAN GANGGUAN SISTEM HEMODINAMIK

**ARINA SETYANINGTYAS
011817017328**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PERAN ANEMIA PADA ANAK SYOK SEPTIK : TINJAUAN
PADA STRES OKSIDATIF, DEGRADASI *GLYCOCALYX* DAN
GANGGUAN SISTEM HEMODINAMIK**

DISERTASI

Untuk memperoleh gelar Doktor
Dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Hari : Kamis
Tanggal : 24 November 2022
Pukul : 10.00 WIB

ARINA SETYANINGTYAS
011817017328

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**PERAN ANEMIA PADA ANAK SYOK SEPTIK :
TINJAUAN PADA STRES OKSIDATIF, DEGRADASI *GLYCOALYX*
DAN GANGGUAN SISTEM HEMODINAMIK**

YANG TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 24 NOVEMBER 2022

Oleh
Promotor

Prof. Soetjpto, dr., MS., Ph.D
NIP. 19500217 20200 36101

Kopromotor I

Prof. Dr Anang Endaryanto, dr, SpA(K)
NIP. 19630423 198901 1 003

Kopromotor II

Dr Antonius Hocky Pudjiadi, dr, SpA(K)
NIP. 19561009 198003 1 002

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai oleh panitia penguji Ujian
Tahap I (Tertutup) pada tanggal 13 Oktober 2022**

Panitia Penguji :

Ketua : Prof. Dr. Nancy Margaritta Rehatta dr., SpAn.KIC.KNA

Anggota : 1. Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D
2. Prof Dr. Anang Endaryanto, dr, SpA(K)
3. Dr Antonius Hocky Pudjiadi, dr, SpA(K)
4. Prof Dr Rismala Dewi, dr, SpA(K)
5. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS
6. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si
7. Dr. Windhu Purnomo, dr., MS

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 558/UN 3.1.1/HK/2022
13 Oktober 2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Arina Setyaningtyas
NIM : 011817017328
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Alamat : Sutorejo Prima Selatan I/27 PC 4 Surabaya
No.Hp : 08123452326

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 31 Oktober 2022
Yang membuat pernyataan



Arina Setyaningtyas
NIM. 011817017328

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,
Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillahillahi rabbil 'alamin, puji syukur ke hadirat Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas semua rahmat dan karuniaNya yang telah dilimpahkan, sehingga saya dapat menjalani seluruh proses pendidikan, penelitian dan penyusunan disertasi saya yang berjudul "*Peran Anemia pada Anak Syok Septik : Tinjauan pada Stres Oksidatif Degradasi Glycocalyx dan Gangguan Sistem Hemodinamik*".

Disertasi saya ini dapat diselesaikan tidak lepas dari bimbingan, koreksi, dan dorongan tiada henti dari Promotor dan Ko-Promotor, serta seluruh Tim Penguji, dan banyak pihak. Oleh karena itu dengan kerendahan hati, saya sampaikan terima kasih tak terhingga yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D, sebagai Promotor yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dukungan dan dorongan, baik waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan untuk perbaikan diri saya pribadi dan khususnya dalam menjalani seluruh proses pendidikan ini. Ucapan terima kasih yang tulus dan mendalam juga kami sampaikan kepada beliau selaku Guru kami pada saat kami menjalani pendidikan S1, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) sebagai Ko-Promotor I yang senantiasa memberikan dukungan, baik waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan bagi peningkatan mutu disertasi ini. Ucapan terima kasih yang tulus dan mendalam juga kami sampaikan kepada beliau yang juga Guru kami pada saat kami menjalani pendidikan S1, Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak dan pendidikan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Dr. Antonius Hocky Pudjiadi, dr., Sp.A(K) sebagai Ko-Promotor II yang banyak memberikan masukan penting dan mendasar dalam bidang Emergensi Rawat Intensif Anak yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini. Ketelitian dan kedalaman proses berpikir beliau turut membentuk penelitian dan disertasi ini. Ucapan terima kasih yang tulus dan mendalam juga kami sampaikan kepada beliau selaku Guru kami pada saat kami menjalani pendidikan Konsultan Emergensi dan Rawat Intensif Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan pendidikan S3 di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saat ini;

Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan yang telah memberikan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah mengawali memberikan kesempatan dan fasilitas kepada kami untuk mengikuti studi pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah melanjutkan memberikan kesempatan dan fasilitas kepada kami untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan terimakasih atas semua kepercayaan dan dukungannya selama ini untuk semua kegiatan kami selaku salah satu dosen di lingkungan Fakultas Kedokteran;

Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melakukan penelitian di RSUD Dr Soetomo dan terimakasih atas kesempatan untuk dapat mengabdikan sebagai staf medis di RSUD dr. Soetomo yang kami banggakan;

Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, SpPD-KR, FINASIM selaku mantan Koordinator Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah mengawali memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr, SpOG(K) selaku Koordinator Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah melanjutkan memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes.; Prof. Dr. Nancy Margaritta Rehatta, dr., Sp.An.KIC.KNA.; Prof Retno Handajani, dr, M.S., Ph.D.; Dr Idham Jaya Ganda, dr, Sp.A(K); Dr Erwin Astha Triyono, dr., Sp.PD., KPTI., FINASIM.; dan Dr Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.N(K) yang telah banyak memberikan masukan dan saran selama proses ujian akhir tahap 2 (terbuka).

Tim Penguji ujian tertutup **Prof. Dr. Nancy Margaritta Rehatta, dr., Sp.An.KIC.KNA; Prof. Dr. Harianto Notoputro, dr., MS; Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si.; Dr. Windhu Purnomo, dr., M.S dan Prof. Dr. Rismala Dewi, dr., Sp.A(K)** yang banyak memberikan masukan penting sesuai bidang keahlian beliau masing-masing, selalu memberikan semangat kami dan memberikan dukungan sepenuhnya untuk perbaikan diri kami pribadi dan khususnya untuk peningkatan mutu disertasi ini; sekali lagi saya haturkan banyak terimakasih dan Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan taufiq dan hidayahNya kepada beliau semuanya;

Seluruh Staf Pengajar Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat, selama saya mengikuti proses Pendidikan ini;

Prof. Maria Lucia Inge Lusida,dr., M.Kes., PhD., Sp.MK selaku ketua Lembaga Penyakit Tropis Universitas Airlangga beserta seluruh staf di Lembaga Penyakit Tropis, dan bapak **Mochamad Amin, S.Si, M.Si** yang telah membantu dan mendukung saya selama melakukan penelitian di Lembaga Penyakit Tropis Universitas Airlangga, saya ucapkan terima kasih yang tulus atas semua bantuan dan dukungan yang diberikan kepada saya.

Dr. Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K) selaku Ketua Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, beserta Seluruh Guru Besar, Senior dan Staf Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang tidak mungkin saya sebutkan satu persatu, yang dengan peran beliau masing-masing saling mendukung, selalu bersama dalam senang dan susah. Saya sungguh merasa bersyukur menjadi anggota keluarga besar di departemen ini dan saya haturkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan dan dukungannya kepada saya;

Keluarga besar staf Divisi Emergensi Rawat Intensif Anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: **dr. Abdul Latief Azis, Sp.A(K), dr. Ira Dharmawati, Sp.A(K), Dr Hari Kushartono, dr., Sp.A(K) Rahimahullah, dr. Neurinda Permata Kusumastuti, Sp.A(K)** dan **dr. Dwi Putri Lestari, Sp.A** yang banyak membantu, mendukung, dan memberikan semangat selama proses pendidikan ini serta kerjasamanya dalam banyak kegiatan sehari-hari, saya ucapkan banyak terimakasih dan penghormatan yang tulus;

Keluarga besar, Guru, Senior dan sejawat saya di Unit Kelompok Kerja Emergensi Rawat Intensif Anak Ikatan Dokter Anak Indonesia : **Dr Ririe Fachrina Malisie, dr, Sp.A(K)** selaku Ketua Unit Kelompok Kerja Emergensi Rawat Intensif, **dr. Abdul Latief Sp.A(K), Dr Idham Jaya Ganda, dr, Sp.A(K)** beserta Guru, Senior, dan sejawat lainnya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terima kasih yang tak terhingga dan penghormatan yang tulus atas dukungan dan semangat selama proses pendidikan ini. Tak lupa juga saya ucapkan terimakasih kepada sahabat dan kakak seperjuangan saya saat menempuh pendidikan Konsultan Emergensi dan Rawat Intensif Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, **dr Desy Rusmawatiningtyas Sp.A(K), Dr I Nyoman Budi Hartawan, dr, Sp.A(K), dr Emi Yulianti Sp.A, Dr Sitti Aizah Lawang, dr, SpA(K), dr Yusrina Istanti Sp.A(K), dr Sri Martutik, Sp.A(K), dr Saptadi Yulianto Sp.A(K)** dan sahabat lainnya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, canda dan semangat selama saya menjalani proses pendidikan ini, terima kasih yang tak terhingga telah kebersamaan, menua bersama mengabdikan ilmu emergensi dan rawat intensif untuk anak-anak Indonesia;

Seluruh **adik-adik PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas bantuannya dalam membantu saya mengumpulkan subjek penelitian serta membantu persiapan tahapan ujian yang harus saya lalui, saya ucapkan banyak terimakasih;

dr Pesta Parulian M Edwar, Sp.An.KIC, dr Robby Dwestu Nugroho Sisyanto, Sp.An, Dr April Poerwanto Basuki, dr, Sp.An.KIC beserta Seluruh Staf Pengajar Departemen/KSM Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUD Dr Soetomo dan seluruh **adik-adik PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif** RSUD Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang tidak mungkin saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan, kemudahan dan kerjasamanya saat saya mengumpulkan subjek penelitian di ruang Resusitasi Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr Soetomo;

Teman-teman Angkatan 2018 : **Dr Nur Rochmah, dr, SpA(K), dr Maria Christina Shanty Larasati SpA(K), dr Dwiyanti Puspitasari, SpA(K)** dan rekan lainnya, peserta Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah bekerja sama dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini, saya ucapkan banyak terimakasih;

Teman-Teman Gowes B&B yang banyak memberikan motivasi dan penyegaran untuk menyelesaikan pendidikan ini; terutama sahabat dan saudara kami **Dr. dr. Nur Aisiyah Widjaja, Sp.A(K); dr. Leny Kartina, Sp.A(K); dr. Kartika Darma Handayani, Sp.A(K), Dr. dr. Mira Irmawati, Sp.A(K); dr. Sunny Mariana, Sp.A; dr. Rika Hapsari, Sp.A dan dr. Wurry, Sp.A**, saya ucapkan banyak terimakasih;

Sahabat-sahabat saya: **dr. Andi Cahyadi, SpA(K), dr. Riza Kurniawan, SpA(K), Dr. Azwin Mengindra Putra, dr, Sp.A(K), dr. Dina Angelika, SpA(K), dr. Taufik Hidayat, Sp.A(K), dan Dr. Meta Herdiana Hanindita, dr, Sp.A(K)**, terimakasih yang setulusnya atas cinta kasih dan sayang, dorongan semangat, argumentasi, dan canda. Mohon maaf yang sebesar-besarnya atas semua kesalahan saya, semoga kita selalu bisa bersama dalam suka dan duka;

Sahabat-sahabat saya rekan alumni Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tahun 1993 : **dr Anne Indrawati SpTHT, dr Arieck Desnantika SpBP, dr Maretha Sukmawardhani, SpA, dr Lydia Nuradiani SpM dan Dr Widiana Ferriatuti, dr, SpRad(K)**, terima kasih untuk kebersamaan dan canda tawanya;

Seluruh jajaran staf dan sekretariat Program Pendidikan Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga persatuyang dengan sangat sabar membantu dalam penyelesaian semua administrasi yang berhubungan dengan pendidikan dan penyelesaian disertasi : **Dr Reny I'tishom, S.Si, Dr Arifa Mustika, dr., M.Si, Ibu Adhriyani SE, Ibu Fitriya Diah Isnaini, A.md, Mas Sobkhi Mafakhir, S.Kom** dan staf lainnya yang belum saya sebutkan satu persatu, terima kasih untuk bantuannya;

Bapak **Ony Prasetyo Hutomo, SH** selaku Pimpinan PT iDS *Medical Systems* Indonesia Cabang Surabaya dan rekan-rekan Tim iDSMed yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi bantuan, dukungan dan kemudahan dalam penyediaan dan peminjaman alat monitoring hemodinamik PRAM hingga

disertasi ini dapat terselesaikan, saya ucapkan terima kasih banyak untuk bantuannya;

Rekan kerja saya, mba **Eva Ardianah**, mba **Dewi Romadona Febriyani S.Pi**, **dr Syania Mega Octariyandra** dan mba **Dyah Kumalasari, S.Si**, yang ikut membantu saat penyusunan disertasi ini dengan sepenuh hati dan membantu persiapan tahapan ujian yang harus saya lalui, terima kasih atas perhatian, tenaga, waktu dan ketelitiannya;

Rekan kerja saya dari bidang keperawatan **Ns Sri Astutik S.Kep**, **Ns Ninin Herlinawati, S.Kep** beserta rekan tim di PICU RSUD Dr Soetomo, yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi bantuan, dukungan dan kemudahan hingga disertasi ini dapat terselesaikan, saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga.

Kepada keluarga saya, orangtua saya yang tercinta dan tersayang: papa (**Harijono, SE**) dan mama (**Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph.D**) yang telah mendidik dan membesarkan saya dengan sepenuh hati dan doa yang tiada henti untuk saya sekeluarga. Terimakasih atas segalanya dan mohon maaf atas semua kekurangan saya. Tidak ada harta benda apapun di dunia ini yang cukup berhargayang dapat saya persembahkan untuk membalas semua kasih sayang Papa dan Mama. Hanya doa yang selalu saya panjatkan ke hadirat Allah SWT.

Ayah Mertua Bapak **Nuril Anwar, Amd** dan Ibu Mertua Ibu **Nurjati**, terimakasih atas semua nasehat dan dukungan serta doa yang tiada henti untuk saya, semoga kelak ilmu yang saya pelajari dapat menjadi amal jariyah bagi saya pribadi dan untuk Papa, Mama, Ibu dan Bapak Mertua.

Kepada suami saya yang tercinta Bapak **Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.AN.KIC**, yang selalu ada disamping saya setiap saat, memberikan ruang waktu dan tempat, semangat dan dukungannya dalam proses pendidikan ini. Selalu sabar terhadap semua perilaku saya, senantiasa ada dalam susah dan senang. Terimakasih yang tak terhingga saya ucapkan untuk semuanya. Anak-anak saya tersayang **Haidar Mahdian**, **Keisha Hasna Ramadhani**, dan **Fakhriza Fadhilul Akmal** yang menjadi dorongan semangat terbesar Ibu untuk selalu berkarya dan menjalani pendidikan ini. Semoga kelak kalian menjadi anak-anak yang sholeh dan sholehah, berprestasi dan berguna bagi sesama manusia. Maafkan Ibu yang sudah banyak mengurangi waktu kebersamaan kita.

Untuk adik-adik saya tercinta **Ronny Prasetyawan SE**, **Roy Narendrasetya SE**, **MM** dan adik ipar **Sonia Rahayu, dr SpOG**, **Agung Susilo ST**, **Ulfa Septina M, ST** dan **Amherstia Pasca Rina, S.Psi., M. Psi**, terimakasih atas dukungan, semangat, dan cinta kasihnya untuk saya.

Saya juga menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak mungkin saya satu persatu, yang telah memberi motivasi, dukungan dan membantu hingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Dengan segala kerendahan hati, saya menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan sehingga saya sebagai penulis mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya, dan semoga Allah swt senantiasa melimpahkan taufiq dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi saya ini.

Aamiin Ya Robbal 'Alamin

Wassalamu'alaikum wr . wb.
Surabaya, 24 November 2022

Penulis/Peneliti

RINGKASAN

PERAN ANEMIA PADA ANAK SYOK SEPTIK : TINJAUAN PADA STRES OKSIDATIF, DEGRADASI *GLYCOCALYX* DAN GANGGUAN SISTEM HEMODINAMIK

Arina Setyaningtyas

Syok septik merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak sakit kritis di seluruh dunia. Di Indonesia, tingkat kematian akibat syok septik masih tinggi yaitu sebesar 88,2%, yang terjadi dalam jangka waktu 48-72 jam setelah tata laksana awal. Faktor penyebab mortalitas pada syok septik diantaranya usia spesifik, status nutrisi dan anemia. Anemia dengan syok septik meningkatkan mortalitas 3 kali lipat.

Reactive Oxygen Species (ROS) berperan dalam progresifitas sepsis menjadi syok septik dan dapat memicu terjadinya stres oksidatif. *F2 isoprostane* merupakan parameter stres oksidatif yang dihasilkan oleh peroksidasi lipid. Pada anak dengan sepsis seringkali disertai anemia, menyebabkan penurunan serum antioksidan dan peningkatan stres oksidatif. Salah satu marker antioksidan adalah *Glutathione peroxidase (GPx)*. *Reactive Oxygen Species* dapat menyebabkan degradasi *glycocalyx* ditandai dengan peningkatan *syndecan-1* menyebabkan kebocoran cairan yang berhubungan dengan disfungsi organ, keparahan, dan mortalitas pada sepsis.

Tujuan dari penelitian ini membuktikan peran anemia pada progresifitas syok septik, dan mengevaluasi perannya melalui stres oksidatif, degradasi *glycocalyx* endotel vaskular dan gangguan sistem hemodinamik.

Studi penelitian ini adalah prospektif analitik pada anak syok septik di RS Dr. Soetomo, Surabaya, selama 28 Agustus 2020 - 28 Februari 2022, usia 6 bulan sampai 18 tahun, berat badan > 7,5 kg. Subjek tidak boleh menderita penyakit jantung bawaan sianotik. Pengambilan sampel darah dilakukan setelah peneliti mendapat *inform consent*, sebanyak 5 ml, dan dilakukan pemeriksaan *F2-IsoP*, *GPx*, *syndecan-1* dan kadar laktat darah. Subjek syok septik dilakukan resusitasi dan dipantau menggunakan monitor hemodinamik *pressure record analyzing methods*, selama tiga hari dan di catat luaran mortalitas 28 hari. Dilakukan analisis statistik untuk menilai perbedaan, hubungan dan pengaruh antar variabel.

Hasil penelitian ini mendapatkan 30 pasien dengan syok septik dibagi menjadi kelompok syok septik dengan anemia (n=15) dan tanpa anemia (n=15). Angka mortalitas karena sepsis sebesar 70%. Kadar *F2 isoprostane*, *glutathione peroxidase* dan *syndecan-1* tidak berbeda bermakna, baik pada kelompok anemia maupun tanpa anemia ($p>0,05$). Pemeriksaan kadar *F2-isoprostane*, *glutathione peroxidase* dan *syndecan-1* serial selama 3 hari berturut-turut tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok ($p>0,05$). Pemeriksaan hemodinamik makro (MAP, CI, SVRI, DO₂I) tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok ($p>0,05$). Pemeriksaan hemodinamik mikro (laktat) tidak menunjukkan perbedaan

bermakna pada kedua kelompok ($p > 0,05$). Pada analisis regresi ditemukan korelasi antara kadar hemoglobin dan *Glutathione peroxidase* ($p < 0,05$). Kadar *F2 isoprostane* di hari ketiga lebih tinggi pada subjek yang hidup dibanding subjek yang meninggal. Kadar Hb, *Glutathione peroxidase*, rasio GPx/F2IsoP dan DO_2I di hari ketiga lebih tinggi pada subjek yang hidup dibanding subjek yang meninggal. *Cardiac Index* hari pertama dan ketiga lebih tinggi pada subjek yang hidup dibanding subjek yang meninggal. *Glutathione peroxidase* berkorelasi negatif dengan kadar *F2 isoprostane* dan berkorelasi positif dengan kadar haemoglobin. Kadar hemoglobin berhubungan dengan DO_2I . *Cardiac index* berhubungan dengan DO_2I . Laktat berkorelasi negatif dengan DO_2I . Didapatkan *cutoff* kadar *glutathione peroksidase* dalam memprediksi mortalitas 23,56 ng/mL, *cutoff* rasio GPX/F2 Iso untuk memprediksi mortalitas adalah 0,16

Kesimpulan dari studi ini adalah anemia mempengaruhi luaran mortalitas melalui stres oksidatif dan gangguan hemodinamik. *Glutathione peroxidase* memiliki peran protektif untuk *cardiac index* pada anak syok septik. Diperlukan penelitian lanjutan mengenai *marker* mediator inflamasi dan faktor lainnya yang dapat mempengaruhi stres oksidatif pada syok septik dengan pengaruhnya terhadap sistem hemodinamik dan luaran mortalitas.

SUMMARY

ANEMIA IN CHILDREN WITH SEPTIC SHOCK: THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS, GLYCOCALYX SHEDDING, AND HEMODYNAMIC DERANGEMENT

Arina Setyaningtyas

Septic shock is one of the leading causes of morbidity and mortality in critically ill children worldwide. In Indonesia, the septic shock mortality rate remains high, reaching 88.2%, which occurs within 48-72 hours after initial treatment. Factors causing mortality in septic shock include specific age, nutritional status, and anemia. Anemia with septic shock increases mortality three times.

Reactive Oxygen Species (ROS) have a role in the progression of sepsis to septic shock, triggering oxidative stress. F2 isoprostane is a parameter of oxidative stress produced by lipid peroxidation. Anemia, frequently present in septic children, causes a decrease in serum antioxidants, followed by an increase in oxidative stress. One of the antioxidant markers is Glutathione peroxidase (GPx). Reactive Oxygen Species can cause glycocalyx shedding characterized by increased syndecan-1 levels, causing fluid leakage associated with organ dysfunction, severity, and mortality in sepsis.

The objective of the study was to evaluate the role of oxidative stress, glycocalyx shedding, and hemodynamic changes in septic shock children with and without anemia.

This research was a prospective analytic observational study in children with septic shock at Dr. Soetomo, Surabaya, from August 28, 2020 – February 28, 2022, aged six months to 18 years, with a body weight of > 7.5 kg. The subject did not suffer from cyanotic congenital heart disease. Blood sampling was carried out after the researcher received informed consent, an examination of F2-IsoP, GPx, syndecan 1 and lactate level were performed. The septic shock subjects were resuscitated and then monitored using a hemodynamic monitor pressure record analyzing methods, for three days. Twenty-eight days of mortality were recorded. We perform statistical analysis between anemia and non-anemia groups.

This study found that 30 patients with septic shock were divided into septic shock groups with anemia (n=15) and without anemia (n=15). The mortality rate due to sepsis was 70%. The levels of F2 isoprostane, GPx, and syndecan-1 were not significantly different in the anemic group and without anemia. Serial measurements of F2-isoprostane, GPx and syndecan-1 levels over three days showed no significant differences between the two groups. Macro hemodynamic examination (MAP, CI, SVRI, DO₂I) and microhemodynamic examination (lactate) did not show a significant difference in the two groups. The regression analysis found a correlation between hemoglobin and glutathione peroxidase levels. F2 isoprostane levels on the third day were higher in survivor

group than in non-survivor group. Levels of Hb, GPx, GPx/F2IsoP, and DO₂I ratio on the third day were higher in survivor group than in non-survivor group. The first and third-day cardiac index was higher in survivor group than in non-survivor group. Glutathione peroxidase was negatively correlated with isoprostane F2 levels and positively correlated with hemoglobin levels. Hemoglobin level was positively correlated with DO₂I. The cardiac index was positively correlated with DO₂I. Lactate was negatively correlated with DO₂I. The cut value of GPx levels to predict mortality was 23.56 ng/mL, while the cut value of GPX/F2 Iso to predict mortality was 0.16.

The conclusion of this study was that anemia affects mortality through its effects on oxidative stress and hemodynamics. Glutathione peroxidase has a protective role for the cardiac index in children with septic shock. Further research is needed regarding markers of inflammatory mediators and other factors that can influence oxidative stress in pediatric septic shock with their effects on the hemodynamic system and mortality outcomes.

ABSTRACT

ANEMIA IN CHILDREN WITH SEPTIC SHOCK: THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS, GLYCOCALYX SHEDDING, AND HEMODYNAMIC DERANGEMENT

Arina Setyaningtyas, Soetjipto, Anang Endaryanto, Antonius Hocky Pudjiadi

Introduction

Several studies have shown that the mortality of children with septic shock in countries with an eminent prevalence of malnutrition and anemia is very high.

Objective

To evaluated the role of oxidative stress, glycocalyx shedding, and hemodynamic changes in septic shock children with and without anemia.

Patients and method

A cohort of children with septic shock, aged six months to 18 years, were monitored for three days. Glutathione peroxidase, F2-Isoprostane, syndecan-1, and blood lactate levels were measured daily. The hemodynamic status was monitored using a pressure recording analytical method. Twenty-eight days of mortality were recorded. We perform statistical analysis between anemia and non-anemia groups.

Results

The total cohort was 30, 15 children were anemia, and 15 others were non-anemia patients. Overall mortality was 70%. Anemia has a positive correlation with mortality. Glutathione peroxidase was positively correlated with hemoglobin concentration and negatively correlated with F2-Isoprostane. However, there was no correlation between oxidative stress and syndecan-1 levels which delineates a glycocalyx shedding. We found a positive correlation between glutathione peroxidase and the cardiac index, which depict the protective role of this antioxidant. Both cardiac index and hemoglobin concentrations were positively correlated with delivery oxygen index (DO₂I), with the cardiac index being dominant. Blood lactate levels had a correlation with DO₂I and mortality.

Conclusion

Anemia affects mortality through its effects on oxidative stress and hemodynamics. Glutathione peroxidase has a protective role for the cardiac index in children with septic shock.

Keywords

Septic shock, anemia, glutathione peroxidase, F2-isoprostane, syndecan-1, hemodynamic status

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN JUDUL DALAM	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	xiii
SUMMARY	xv
ABSTRACT	xvii
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR GAMBAR	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN	xxv
DAFTAR SINGKATAN	xxvi
BAB 1: PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan umum	6
1.3.1 Tujuan khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat teoritis	7
1.4.2 Manfaat praktis	7
BAB 2: TINJAUAN KEPUSTAKAAN	8
2.1 Batasan Sepsis pada Anak	8
2.1.1 Sepsis	8
2.1.2 Syok septik	10
2.1.3 Epidemiologi dan luaran sepsis pada anak	10
2.1.4 Faktor yang berperan terhadap mortalitas sepsis dan permasalahan di Indonesia.....	11
2.2 Patofisiologi Sepsis	15
2.2.1 Infeksi	16
2.2.2 Sistem imunitas bawaan dan mediator inflamasi	16
2.2.3 Radikal bebas	18
2.2.3.1 Stres oksidatif	20
2.2.3.2 Stres oksidatif pada anak sepsis	20
2.2.3.3 <i>F2 Isoprostane</i> sebagai <i>biomarker</i> stres oksidatif	23
2.2.3.4 <i>Glutathione peroxidase</i> sebagai <i>biomarker</i> anti oksidan	24
2.2.4 Endotel Vaskular	25
2.2.4.1 Lapisan <i>glycocalyx</i> endotel pembuluh darah	26
2.2.4.2 Proteoglikan	27
2.2.4.3 Glikoprotein	28
2.2.4.4 Fungsi <i>glycocalyx</i> endotel pembuluh darah	28

2.2.4.4.1 Mencegah perlekatan leukosit dan trombosit pada endotel.	30
2.2.4.4.2 Transduksi mekanik	31
2.2.4.4.3 Perlindungan sel endotel	32
2.2.4.4.4 Mengurangi efek inflamasi	32
2.2.4.5 <i>Glycocalyx</i> endotel pada sepsis	33
2.2.4.5.1 Peluruhan <i>glycocalyx</i> endotel	35
2.2.4.5.2 <i>Syndecan-1</i> sebagai salah satu <i>biomarker</i> degradasi <i>glycocalyx</i> endotel	37
2.2.4.6 Stres oksidatif dan kerusakan <i>glycocalyx</i> endotel pada anak sakit kritis	39
2.3 Manifestasi Klinis Sepsis	39
2.4 Tata Laksana Sepsis dengan Syok	44
2.4.1 Resusitasi cairan	45
2.4.2 Terapi antimikroba	45
2.4.3 Inotropik dan vasopressor	46
2.4.4 Terapi spesifik	46
2.4.5 Terapi suportif	47
2.5 Anemia pada Sepsis	48
2.5.1 Pengaruh anemia terhadap radikal bebas	50
2.5.2 Antioksidan pada anemia	52
2.5.3 Pengaruh anemia terhadap hemodinamik	53
2.5.3.1 Oksigenasi jaringan tidak adekuat	53
2.5.3.2 Gangguan hemodinamik pada anemia	55
2.6 Pemeriksaan Penunjang pada Sepsis	57
2.6.1 Procalcitonin.....	57
2.6.2 <i>Base Deficit</i> (BD)	58
2.6.3 Pembersihan serum laktat	58
2.7 Monitoring Sistem Hemodinamik pada Syok septik	61
2.7.1 Monitoring hemodinamik variabel statis	63
2.7.1.1 Tekanan darah sistolik dan frekuensi irama jantung	63
2.7.1.2 Tekanan vena central (<i>central venous pressure</i> = CVP) dan <i>pulmonary artery wedge pressure</i> (PAWP)	63
2.7.2 Monitoring hemodinamik variabel dinamis	64
2.7.2.1 Variabel yang berasal dari tekanan arteri	64
2.7.2.1.1 <i>Pressure recording analytical method</i> (PRAM)	65
2.7.2.1.1.1 <i>Maximal Pressure/Time Ratio</i> (dP/dT_{MAX})	69
2.7.2.1.1.2 Indeks Resistensi vaskular sistemik (SVRI)	69
2.7.2.1.1.3 <i>Cardiac Index</i>	69
2.7.2.1.1.4 <i>Mean Arterial Pressure</i>	69
2.7.2.1.1.5 <i>Delivery Oxygen Index</i> (DO_2I)	70
2.7.2.1.1.6 <i>Arterial Elastance</i> (E_a).....	70
2.7.2.2 Variabel berbasis aliran.....	71
2.7.2.3 Ekokardiografi fungsional, Doppler, dan kardiometri	71
2.8 <i>Vasoactive Inotropic Score</i>	71
2.9 Disfungsi Organ	74
BAB 3: KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	76
3.1 Kerangka Konseptual	76
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	77

3.3 Hipotesis Penelitian	78
BAB 4: METODE PENELITIAN	80
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	80
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	80
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	81
4.3.1 Populasi penelitian	81
4.3.2 Sampel penelitian	81
4.3.2.1 Kriteria inklusi	81
4.3.2.2 Kriteria eksklusi	81
4.4 Teknik pengambilan sampel dan besar sampel	82
4.4.1 Teknik pengambilan sampel	82
4.4.2 Besar sampel	83
4.5 Identifikasi Variabel Penelitian	84
4.5.1 Variabel bebas (variabel <i>independent</i>)	84
4.5.2 Variabel antara	84
4.5.3 Variabel tergantung	84
4.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian	84
4.7 Teknik Pengambilan Darah dan Alat Penelitian	86
4.7.1 Teknik pengambilan darah	86
4.7.2 Pemisahan dan pengambilan plasma darah	86
4.7.3 Pemeriksaan darah lengkap	86
4.7.4 Pemeriksaan <i>glutathione peroxidase</i>	86
4.7.5 Pemeriksaan <i>F2-Isoprostane</i>	86
4.7.6 Pemeriksaan <i>syndecan -1</i> plasma	87
4.7.7 Pemeriksaan kadar laktat	87
4.7.8 Prosedur monitoring hemodinamik dengan PRAM (<i>Pressure recording analytical method</i>)	88
4.8 Alat Penelitian	88
4.8.1 Alat pengambilan sampel darah	88
4.8.2 Alat pemisahan plasma darah	89
4.8.3 Alat pemeriksaan ELISA	89
4.8.4 Alat monitoring hemodinamik	89
4.8.5 Alat untuk pemeriksaan laktat	89
4.9 Pengumpulan, Pengolahan dan Penyajian Data	89
4.9.1 Pengumpulan data	89
4.9.1.1 Sumber data	89
4.9.1.2 Instrumen	89
4.9.2 Pengolahan data	90
4.9.2.1 Pemeriksaan data	90
4.9.2.2 Pengelompokan data	90
4.9.2.3 Penyajian data	90
4.9.3 Analisis data	90
4.10 Kerangka Operasional dan Etik Penelitian	92
4.10.1 Kerangka operasional	92
4.10.2 Etika penelitian	92
BAB 5: HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	94
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	95
5.1.1 Karakteristik dasar	95

5.1.2 Data variabel yang diteliti pada hari pertama, kedua dan ketiga.....	97
5.1.3 Tren serial kadar <i>biomarker F2 Isoprostane, Glutathione peroxidase</i> dan rasio <i>Glutathione peroxidase/F2 Isoprostane</i>	99
5.1.4 Tren serial kadar <i>Syndecan-1</i> pada kelompok anemia dan tanpa anemia.....	103
5.2 Hubungan antara <i>F2 isoprostane</i> dan <i>glutathione peroxidase</i> pada anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia.....	105
5.3 Pengaruh anemia terhadap gangguan hemodinamik makro	106
5.4 Pengaruh anemia terhadap gangguan hemodinamik mikro	111
5.5 Hubungan antar variabel dengan luaran.....	113
5.5.1 Pengukuran parameter serial kelompok luaran hidup dan meninggal...	113
5.5.2 Korelasi parameter <i>glutathione peroxidase</i> dan <i>F2Isoprostane</i> serta rasio <i>glutathione peroxidase/F2 Isoprostane</i> terhadap hemodinamik...	122
5.5.3 Korelasi parameter <i>glutathione peroxidase</i> dan <i>F2 Isoprostane</i> serta rasio <i>glutathione peroxidase/F2 Isoprostane</i> terhadap luaran	123
5.6 Analisis jalur pengaruh kondisi anemia terhadap luaran	123
5.6.1 Analisis jalur hari ketiga	124
5.7 Nilai <i>Cut Off Glutathione Peroxidase</i> dan rasio <i>Glutathione Peroxidase /F2 Isoprostane</i> terhadap luaran mortalitas.....	125
BAB 6: PEMBAHASAN	127
6.1 Karakteristik Subjek	127
6.1.1 Karakteristik usia dan jenis kelamin serta status kedatangan.....	127
6.1.2 Data dasar profil laboratorium dasar subjek	128
6.1.3 Data dasar profil disfungsi organ dan luaran	129
6.2 Parameter stres oksidatif subjek	132
6.2.1 Kadar <i>F2 Isoprostanes</i>	132
6.2.2 Kadar <i>F2 Isoprostanes</i> serial.....	137
6.2.3 Kadar <i>Glutathione peroxidase</i>	138
6.2.4 Kadar <i>Glutathione peroxidase</i> serial	141
6.3 Parameter degradasi <i>glycocalyx</i> pada anak syok septik	144
6.4 Hubungan stres oksidatif pada anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia	147
6.5 Parameter stres oksidatif terhadap hemodinamik.....	148
6.5.1 Kadar <i>F2 Isoprostane</i> terhadap gangguan hemodinamik.....	150
6.5.2 Kadar <i>Glutathione Peroxidase</i> terhadap gangguan hemodinamik.....	152
6.5.3 Kadar rasio <i>Glutathione Peroxidase/F2 Isoprostanes</i> terhadap gangguan hemodinamik.....	154
6.6 Peran anemia terhadap luaran mortalitas anak syok septik.....	156
6.6.1 Peran anemia terhadap luaran mortalitas anak syok septik melalui stres oksidatif.....	156
6.6.2 Peran anemia terhadap luaran mortalitas anak syok septik melalui degradasi endotel <i>glycocalyx</i>	158
6.6.3 Peran anemia terhadap luaran mortalitas anak syok septik melalui gangguan hemodinamik	159
6.7 Analisis Jalur peran anemia terhadap anak syok septik.....	173
6.8 Temuan Baru.....	178
6.9 Keterbatasan Penelitian.....	179

BAB 7: KESIMPULAN DAN SARAN	181
DAFTAR PUSTAKA	183
LAMPIRAN	218

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Karakteristik Protein Inti pada EGL	28
Tabel 2.2	Karakteristik gangguan hemodinamik pada sepsis	44
Tabel 2.3	Skor <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i> (PELOD)-2	75
Tabel 5.1	Karakteristik dasar subjek penelitian kelompok syok septik dengan..... anemia dan syok septik tanpa anemia	96
Tabel 5.2	Pengukuran variabel hari pertama, kedua dan ketiga	98
Tabel 5.3	Hasil uji Analisis dari setiap kelompok hari pemeriksaan <i>F2isoprostane, Glutathione Peroxidase dan Rasio Glutathione Peroxidase/F2 Isoprostane</i> terhadap kelompok anemia dan tidak anemia.....	101
Tabel 5.4	Hasil uji Analisis dari setiap kelompok pemeriksaan <i>syndecan-1</i> terhadap kelompok anemia dan tidak anemia.....	104
Tabel 5.5	Korelasi antara Hemoglobin dan parameter stres oksidatif secara keseluruhan.....	105
Tabel 5.6	Korelasi antara penanda stres oksidatif secara keseluruhan	105
Tabel 5.7	Hasil uji Analisis dari setiap kelompok hari pemeriksaan <i>mean arterial pressure</i> (MAP), <i>cardiac index</i> , SVRI dan DO ₂ I terhadap kelompok anemia dan tidak anemia.....	109
Tabel 5.8	Hasil analisis dari setiap kelompok hari pemeriksaan kadarLaktat..... terhadap kelompok anemia dan tidak anemia.....	112
Tabel 5.9	Pengukuran serial variabel penelitian terhadap luaran pasien syok septik.....	117
Tabel 5.10	Hasil uji analisis dari setiap kelompok hari pemeriksaan <i>F2 isoprostane, Glutathione Peroxidase dan Rasio Glutathione Peroxidase /F2 Isoprostane</i> terhadap luaran hidup dan meninggal.....	118
Tabel 5.11	Hasil uji analisis dari setiap kelompok pemeriksaan <i>syndecan-1</i> terhadap kelompok hidup dan meninggal.....	119
Tabel 5.12	Hasil uji Analisis dari setiap kelompok hari pemeriksaan <i>mean arterial pressure</i> (MAP), <i>cardiac index</i> , SVRI dan DO ₂ I terhadap kelompok hidup dan tidak meninggal.....	120
Tabel 5.13	Hasil analisis dari setiap kelompok hari pemeriksaan kadar laktat terhadap kelompok hidup dan meninggal.....	121
Tabel 5.14	Korelasi secara keseluruhan antara <i>Glutathione peroxidase</i> dan <i>F2 Isoprostane</i> terhadap hemodinamik.....	122
Tabel 5.15	Korelasi secara keseluruhan antara <i>Glutathione peroxidase</i> dan <i>F2 Isoprostane</i> terhadap luaran.....	123
Tabel 5.16	Hasil analisis jalur pengaruh anemia terhadap luaran hari ke 3	124

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Alur penegakan diagnosis sepsis	10
Gambar 2.2	Keterlibatan ROS dan RNS pada patogenesis sepsis	21
Gambar 2.3	Fenomena patofisiologi syok septik	43
Gambar 2.4	Panduan tata laksana syok septik pada anak	48
Gambar 2.5	Patofisiologi hemoglobin <i>extracellular</i> dengan reaksi oksidatif	52
Gambar 2.6	Gambar skematis anemia pada pengaturan hemodinamik	57
Gambar 2.7	<i>Arterial pressure variation</i> , menunjukkan variasi tekanan darah sistol dan <i>Pulse Pressure (PP) maximum and minimum</i>	64
Gambar 2.8	Algoritma dasar sistem PRAM	66
Gambar 2.9	Pengukuran <i>velocity time integral</i> pada LVOT (a) dan <i>aorta ascending</i> (b) menggunakan Doppler	71
Gambar 2.10	Rumus penghitungan VIS	73
Gambar 3.1	Kerangka konseptual	76
Gambar 4.1	Bagan rancangan penelitian	80
Gambar 4.2	Kerangka operasional penelitian	92
Gambar 5.1	Alur subjek penelitian	95
Gambar 5.2	Hasil uji analisis dari setiap kelompok hari pemeriksaan <i>F2 isoprostane, Glutathione Peroxidase dan Rasio Glutathione Peroxidase /F2 Isoprostane</i>	100
Gambar 5.3	Grafik serial pengukuran parameter <i>syndecan-1</i> terhadap kelompok anemia dan tanpa anemia.....	104
Gambar 5.4	Korelasi keseluruhan Hb dengan <i>Glutathione Peroxidase</i>	105
Gambar 5.5	Penilaian serial hemodinamika makro.....	107
Gambar 5.6	Pengukuran serial <i>marker</i> hemodinamik mikro	111
Gambar 5.7	Pengukuran serial parameter penelitian terhadap luaran.....	116
Gambar 5.8	Analisis jalur 3.....	123
Gambar 5.9	Nilai <i>Cut Off Glutathione Peroxidase</i> terhadap Luaran Mortalitas...	125
Gambar 5.10	Nilai <i>Cut Off Rasio Glutathione Peroxidase /F2 Isoprostane</i> terhadap Luaran Mortalitas.	126

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Kelaikan Etik	218
Lampiran 2	Perpanjangan Kelaikan Etik.....	219
Lampiran 3.	Jurnal 1	220
Lampiran 4.	Jurnal 2	230
Lampiran 5	Poster	231
Lampiran 6	Hasil analisis statistik karakteristik subjek.....	232
Lampiran 7	Uji analisis statitisik.....	270
Lampiran 8	Uji Berpasangan <i>Wilcoxon Signed Rank</i> dan <i>Friedman</i>	280
Lampiran 9	Korelasi antar variabel.....	288
Lampiran 10	Analisis jalur hari 3.....	291
Lampiran 11	Penjelasan Informasi.....	304
Lampiran 12	Tehnik Pemeriksaan	307
Lampiran 13	Tata Laksana Syok Septik pada Anak.....	330

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>Albumin-creatinin urine</i>
ADB	: <i>Anemia Defisiensi Besi</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
ALI	: <i>Acute Lung Injury</i>
ALT	: <i>Alanine amino transferase</i>
ANP	: <i>Atrial natriuretic peptide</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AST	: <i>Aspartate aminotransferase</i>
ATP	: <i>Adenosin Tri Phosphat</i>
BD	: <i>Base Deficit</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
BSA	: <i>Body surface area</i>
CaO ₂	: <i>Arterial oxygen concentration</i>
CAT	<i>Catalase</i>
CD40L	: <i>CD40 ligand</i>
CI	: <i>Cardiac index</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CO	: <i>Cardiac output</i>
CO ₂	: <i>Carbondioxide</i>
CPB	: <i>cardiopulmonary bypass</i>
CRE	: <i>Creatinine</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CRT	: <i>Capillary refill time</i>
CS	: <i>Chondroitine sulfate</i>
CVP	: <i>Central venous pressur</i>
DAMPs	: <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DicPV	: <i>Dicrotic PV</i>
dl	<i>Desiliter</i>
DNA	: <i>Deoxyribose nucleic acid</i>
DO ₂	: <i>Delivery Oxygen</i>
DO ₂ I	: <i>Delivery Oxygen Index</i>
DPAB	: <i>Dense peripheral actin band</i>
DPG	<i>difosfoglisarat</i>
dP/dTmax	: <i>Maximal Pressure/Time Ratio</i>
DS	: <i>Dermatan sulfate</i>
EC-SOD	<i>extracellular superoxide dismutase</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
EGDT	: <i>Early goal-directed therapy</i>
EGL	: <i>Endothelial glycocalyx layer</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ETC	: <i>Endothelial clefts</i>
FSS	: <i>Fluid shear stress</i>
F2-isoPs	<i>F2 Isoprostanes</i>
FTc	: <i>Flow Time Corection</i>
GAG	: <i>Glycosaminoglycan</i>

GPI	: <i>Glycosil phosphatidyl inositol</i>
GPx	: <i>Glutathione peroxidase</i>
GSSG	: <i>Oxidized Glutathione</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>
HES	: <i>Hydroxyethyl starch</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hydrogen Peroxide</i>
HR	: <i>Heart Rate</i>
HS	: <i>Heparan sulfat</i>
Hsp	: <i>Heat shock protein</i>
ICAM	: <i>Intercellular adhesion molecule</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IDA	: <i>Iron Deficiency anemia</i>
IDAI	: <i>Ikatan Dokter Anak Indonesia</i>
IFN γ	: <i>Interferon gamma</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IQR	: <i>Interquartile range</i>
IVCD	: <i>Inferior vena cava diameter</i>
kDa	: <i>kilodalton</i>
KEPK	: <i>Komite Etik Penelitian Kesehatan</i>
KS	: <i>Keratan sulfate</i>
L	: <i>Liter</i>
LPD	: <i>Lembar Pengumpul Data</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
LV	: <i>Left ventricular</i>
LVH	: <i>Left ventricle hypertrophy</i>
LVOT	: <i>Left ventricular outflow tract</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MCP	: <i>Monocyte chemoattractant protein</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular hemoglobine</i>
MCHC	: <i>Mean Corpuscular haemoglobin concentration</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
ml	: <i>Mililiter</i>
MODS	: <i>Multi Organ Dysfunction Syndrome</i>
NAC	: <i>n-acetylcysteine</i>
NAD	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
ng	: <i>Nanogram</i>
NPV	: <i>negative predictive value</i>
NOD 1	: <i>Nucleotide-binding oligomobilization domain</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor - kappa B</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
NS	: <i>Non survivors</i>
O ₂	: <i>Oksigen</i>

O2ER	: <i>Oxygen extraction ratio</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
OxLDL	: <i>Oxidized LDL</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PAOP	: <i>Pulmonary artery occlusive pressure</i>
PaO ₂	<i>Oxygen pressure in arterial</i>
PAWP	: <i>Pulmonary artery wedge pressure</i>
PCM	: <i>Pulse Contour Method</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PELOD	: <i>Pediatric logistic Organ Dysfunction</i>
pg	: <i>Picogram</i>
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
PP	: <i>Pulse Pressure</i>
PPV	: <i>Pulse pressure variation</i>
PRAM	: <i>Pressure recording analytical method</i>
PSGL-1	: <i>P selectine glycoprotein ligand-1</i>
PUFA	: <i>Poly unsaturated fatty acid</i>
RBC	: <i>Red blood cell</i>
PPV	<i>positive predictive value</i>
RIG-1	: <i>Retinoic acid inducible gene 1</i>
Rpm	: <i>Rotation per minute</i>
RSCM	: <i>Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo</i>
RSH	<i>repeat-sprint training in hypoxia</i>
ROC	<i>Receiver Operating Curve</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
RR	: <i>Respiratory Rate</i>
RR	: <i>Relative risk</i>
RV	: <i>Right ventricle</i>
SaO ₂	: <i>Saturasi O₂</i>
SIP	: <i>Sphingosine-1-phosphate</i>
SAP	<i>Systolic arterial pressure</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
SK	<i>Sudharsan Kriya</i>
SI	: <i>Stroke Index</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
SOD	: <i>Super Oxide Dismutase leucocyte adhesion molecule</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment score</i>
SpO ₂	: <i>Saturasi perifer O₂</i>
SP	: <i>Systolic pressure</i>
SPV	: <i>Systolic pressure variation</i>
SSC	: <i>Surviving sepsis campaign</i>
SSCG	<i>Surviving Sepsis Campaign Guidelines</i>
ScvO ₂	: <i>Central veousoxyhemoglobine saturation</i>
SvO ₂	: <i>Mixed venous oxyhemoglobine saturation</i>
sTfR	: <i>The soluble transferrin receptor</i>
SVV	: <i>Stroke Volume Variation</i>

SV	: <i>Stroke Volume</i>
SVRI	: <i>Systemic vascular resistance index</i>
sELAM-1	: <i>Soluble endothelial</i>
TAC	: <i>Total antioxidant capacity</i>
TD	: <i>Tekanan Darah</i>
TfR	: <i>Transferin receptor</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TOS	: <i>Total oxidative status</i>
TJ	: <i>Tight junction</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
TLRs	: <i>Toll like receptors</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
VCAM	: <i>Vascular cell adhesion molecule</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
VO ₂	: <i>Oxygen Consumption</i>
VIS	: <i>Vasoactive Inotropic Score</i>
VTI	: <i>Velocity time integral</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XO	: <i>Xanthine Oxidase</i>
XOR	: <i>Xanthine-oxidoreductase</i>