

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak sakit kritis di seluruh dunia. Secara global, sepsis terjadi pada 22 anak per 100.000 anak/tahun, dan 2.202 terjadi pada fase neonatal per 100.000 kelahiran hidup, dengan jumlah pertahun sebanyak 1,2 juta kasus sepsis pada anak. Mortalitas pasien anak sakit kritis dengan sepsis berkisar 4% - 50%, bergantung pada tingkat keparahan penyakit, faktor risiko, dan lokasi geografis (Weiss *et al.*, 2020). Di Indonesia, tingkat kematian akibat syok septik masih cukup tinggi, yaitu sebesar 88,2% (Rusmawatiningsih dan Nurnaningsih, 2017). Sebagian besar mortalitas pada anak sepsis karena syok refrakter atau syok septik dan/atau sindrom gagal multiorgan, yang terjadi pada 48-72 jam setelah tata laksana awal (Weiss *et al.*, 2020). Penyebab peningkatan mortalitas diantaranya adalah cakupan imunisasi yang jelek, sulitnya mencapai akses fasilitas kesehatan dan kurangnya rumah sakit yang mempunyai perawatan intensif (Pedro *et al.*, 2015). Faktor premorbid yang berpengaruh pada luaran anak sepsis, diantaranya adalah usia spesifik, status nutrisi dan anemia. Malnutrisi meningkatkan mortalitas 4-kali lipat, sementara anemia meningkatkan mortalitas 3-kali lipat (Hossain *et al.*, 2015).

Anemia sering berkembang pada perjalanan klinis sepsis dan menjadi salah satu penyulit dalam tata laksana sepsis yang mempunyai konsekuensi yang belum jelas (Ekregbesi *et al.*, 2018), dan berhubungan dengan ketergantungan pemakaian peralatan penunjang hidup. Manajemen optimal anemia pada kondisi sakit kritis sampai saat ini masih menjadi perdebatan (Hayden *et al.*, 2012). Pemberian cairan

resusitasi intravena dapat berpengaruh pada kadar Hb dan dapat menyebabkan penurunan kadar Hb (Jansma *et al.*, 2015). Studi di India menunjukkan anak sepsis sering disertai dengan *hemoglobin* (Hb) yang rendah, yaitu < 7 g/dl (Kaur *et al.*, 2014). Sementara Aslan *et al.* dalam studinya pada pasien dengan Hb < 7,56 g/dl menunjukkan terjadi penurunan kapasitas total antioksidan dalam serum, diikuti oleh peningkatan kadar stres oksidatif (Aslan *et al.*, 2011). Studi di Afrika memperlihatkan pasien anak syok septik yang mendapatkan resusitasi dengan kadar Hb rendah menunjukkan mortalitas lebih tinggi (Maitland *et al.*, 2011). Sampai saat ini belum banyak penelitian yang menjelaskan peran anemia pada progresifitas syok septik.

Sepsis berat secara klasik dipahami sebagai proses inflamasi yang tidak terkontrol, yang dipicu oleh proses infeksi, aktivasi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) yang berlebihan. Adanya stimulasi sitokin, sel imun dan cedera sel endotel akan merangsang peningkatan *reactive oxygen species* (ROS). Kadar ROS yang tinggi akan mempengaruhi sirkulasi darah dan sel endotel, menyebabkan kerusakan di tingkat seluler (von Dessauer *et al.*, 2011). Stres oksidatif pada kondisi sepsis memiliki konsekuensi yang lebih serius pada pasien anak daripada dewasa karena kapasitas cadangan fungsional yang lebih rendah dan kebutuhan untuk pertumbuhan jaringan sesuai perkembangan somatik (von Dessauer *et al.*, 2011). Studi pada populasi dewasa juga menunjukkan peran ROS dalam progresifitas sepsis menuju syok septik dan *multi organ dysfunction syndrome* (MODS). Didapatkan peningkatan kadar *F2-isoprostanes* (F2-isoPs) yang merupakan parameter stres oksidatif pada pasien sepsis dengan kegagalan sirkulasi yang merupakan hasil dari peroksidasi lipid (Ware *et al.*, 2011). Peroksidasi lipid yang

disebabkan oleh radikal bebas dapat merusak membran seluler melalui mengganggu organisasi dan merubah integritas, fluiditas dan permeabilitas membran (Milne *et al.*, 2011; Chandra, Panchatcharam dan Sumitra, 2016). *F2-IsoProstan*es (F2IsoPs) memiliki keunggulan dalam mendeteksi stres oksidatif, antara lain: spesifik pada peroksidasi lipid, tidak terpengaruh asupan lipid, terdeteksi dalam cairan biologis, mudah diukur dengan metode non-invasif, termasuk dalam urin, plasma dan jaringan (Chandra, Panchatcharam dan Sumitra, 2016). Diketahui bahwa stres oksidatif berhubungan dengan perkembangan gagal multi organ pada pasien yang mengalami *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) (Motoyama *et al.*, 2003). Selain peningkatan stres oksidatif, terjadi peningkatan kapasitas antioksidan plasma, aktivitas *glutathione peroxidase* (GPx) dan F2-isoPs pada pasien anak sepsis dan sepsis berat (Molina *et al.*, 2017). Pada kondisi anemia, juga didapatkan peningkatan stres oksidatif (Corrons *et al.*, 1995), yang dibuktikan terjadinya peningkatan aktivitas enzim antioksidan GPx pada pasien anak dengan ADB, dan menunjukkan peningkatan peroksidasi lipid (Krishnamoorthy *et al.*, 1840; Corrons *et al.*, 1995; Tekin *et al.*, 2001). Studi lain menemukan bahwa kapasitas antioksidan serum total secara signifikan lebih rendah pada pasien anemia dibandingkan kontrol, sedangkan kadar serum total peroksida dan indeks stres oksidatif secara signifikan lebih tinggi (Aslan *et al.*, 2011). *Glutathione peroxidase* merupakan salah satu enzim antioksidan, bersama dengan *superoxide dismutase* (SOD) dan *catalase*, berfungsi melemahkan inflamasi dan perlukaan jaringan karena ROS yang dilepaskan oleh sel imun fagosit (*neutrophil*, *monocyte*, *macrophage*, dan *eosinophil*). Kemampuan sistem antioksidan dalam merespons peningkatan produksi oksidan dan kerusakan oksidatif merupakan salah

satu indikator stres oksidatif (Kandar, 2016). Mostafa *et al.* (2010) dalam studinya, mengevaluasi rasio penanda peroksidasi lipid dan *glutathione peroxydase*, sebagai indikator stres oksidatif pada kelompok anak autisme dan anak sehat menunjukkan bahwa stres oksidatif ditemukan pada 88,64% anak autisme (Mostafa *et al.*, 2010). Pada sepsis, terjadi degradasi atau peluruhan endotel *glycocalyx* yang menyebabkan kebocoran cairan ruang intravaskuler dan terjadi perpindahan cairan ke ruang interstitial (Guidet dan Ait-Oufella, 2014; Osuka *et al.*, 2018), melalui mekanisme inflamasi seperti ROS, TNF- α , heparanase dan matriks metalloprotease (Iba dan Levy, 2019). Degradasi *glycocalyx* yang dimediasi inflamasi menyebabkan hiperpermeabilitas vaskular, vasodilatasi, trombosis pembuluh darah mikro, dan adhesi leukosit yang bertambah (Chappell *et al.*, 2009). Studi klinis menunjukkan korelasi antara kadar *glycocalyx* darah yang ditandai dengan peningkatan *syndecan-1* dengan disfungsi organ, keparahan, dan mortalitas pada sepsis (Wu *et al.*, 2017). Pada syok septik terjadi disfungsi kardiovaskular yang menyebabkan gangguan sistem hemodinamik di tingkat makrosirkulasi dan mikrosirkulasi yang ditandai hipotensi, ketergantungan pada pemberian obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah normal, gangguan perfusi jaringan, oliguria, asidosis metabolik, dan peningkatan laktat darah. Penilaian parameter hemodinamik makrosirkulasi seperti pengukuran pasokan oksigen (*delivery oxygen index* /DO₂I), *cardiac index* (CI), *systemic vascular resistance index* (SVRI), tekanan darah, kekuatan nadi, *capillary refill time* (CRT), kesadaran, perfusi, produksi urin, penilaian *vasoactive inotropic score* serta parameter hemodinamik mikrosirkulasi seperti kadar laktat diperlukan untuk menilai efektivitas terapi dan luaran pasien (Corley, 2015). Adanya peningkatan kadar laktat yang secara umum berhubungan dengan fosforilasi

oksidatif abnormal dan penggunaan oksigen yang inadeguat. Pemeriksaan kadar laktat serial merupakan indikator yang lebih baik untuk oksigenasi jaringan (Ahrens, 2006).

Pemeriksaan *biomarker* stres oksidatif dalam patofisiologi sepsis pediatrik dan peran stres oksidatif sebagai target terapi belum banyak diteliti (Molina *et al.*, 2017). Faktor fisiologis yang unik dan sumber infeksi pada pasien anak mempengaruhi predisposisi penyakit, yang memerlukan strategi manajemen yang berbeda. Resusitasi yang berdasar panduan hemodinamik sistemik harus mempunyai keselarasan dengan sistem makrosirkulasi dan mikrosirkulasi untuk mengatasi gangguan perfusi organ dan oksigenasi (Ince, 2014). Sampai saat ini masih belum banyak penelitian yang mengevaluasi secara detail peran anemia pada anak syok septik melalui stres oksidatif, degradasi *glycocalyx* endotel vaskular dan gangguan sistem hemodinamik, sehingga penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi para klinisi untuk memprediksi luaran dan tata laksana yang lebih baik pada anak syok septik. Dengan mempertimbangkan berbagai hal tersebut diatas, maka perlu dilakukan penelitian peran anemia pada anak syok septik, tinjauan pada stres oksidatif, degradasi *glycocalyx* dan gangguan sistem hemodinamik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan kadar *F2-isoprostan*es antara anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar *glutathione peroxidase* antara anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar *syndecan-1* pada anak syok septik antara anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia?

4. Apakah terdapat hubungan antara *F2 isoprostane* dan *glutathione peroxidase* pada anak syok septik dengan anemia dengan tanpa anemia?
5. Apakah terdapat hubungan antara *F2 Isoprostanes* dan *glutathione peroxydase* terhadap parameter hemodinamik makro : *cardiac index*, *systemic vascular resistance index*, *mean arterial pressure* dan *delivery oxygen index* dan parameter hemodinamik mikro : kadar laktat pada anak syok septik?
6. Bagaimanakah peran anemia terhadap luaran mortalitas anak syok septik melalui stres oksidatif, degradasi *glycocalyx* dan gangguan sistem hemodinamik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan peran anemia pada anak syok septik melalui stres oksidatif, degradasi *syndecan-1* dan gangguan hemodinamik.

1.3.1 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar *F2-isoprostanes* antara anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia.
2. Menganalisis perbedaan kadar *glutathione peroxidase* antara anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia.
3. Menganalisis perbedaan kadar *syndecan-1* pada anak syok septik antara anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia.
4. Menganalisis hubungan antara *F2 isoprostane* dan *glutathione peroxidase* pada anak syok septik dengan anemia dengan tanpa anemia.

5. Menganalisis hubungan antara *F2 Isoprostanes* dan *glutathione peroxydase* terhadap parameter hemodinamik makro : *cardiac index*, *systemic vascular resistance index*, *mean arterial pressure* dan *delivery oxygen index* dan parameter hemodinamik mikro : kadar laktat pada anak syok septik
6. Menganalisis peran anemia terhadap luaran mortalitas anak syok septik melalui stres oksidatif, degradasi *glycocalyx* dan gangguan sistem hemodinamik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat membuktikan peran anemia pada anak syok septik melalui stress oksidatif, degradasi *glycocalyx* dan gangguan sistem hemodinamik.

1.4.2 Manfaat praktis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan:

1. Sebagai prediktor tingkat keparahan stres oksidatif, kerusakan *glycocalyx* dan gangguan sistem hemodinamik pada anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia.
2. Sebagai dasar pertimbangan untuk perbaikan lebih lanjut tatalaksana anak syok septik dengan anemia dan tanpa anemia khususnya di Indonesia.
3. Sebagai prediktor luaran anak syok septik.