

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sepsis

##### 2.1.1 Definisi

Sepsis ditandai dengan kegagalan organ yang diakibatkan oleh respons imun yang tidak mencukupi terhadap infeksi, dan berpotensi mengancam jiwa. Ketika disfungsi organ baru terjadi dan tidak dapat diidentifikasi, maka perlu diingat bahwa pasien kemungkinan mengalami sepsis (Singer *et al.*, 2016).

##### 2.1.2 Etiologi

Penyebab paling umum dari sepsis adalah pneumonia terhitung hampir setengah kasus. Penyebab umum selanjutnya adalah intraabdominal dan infeksi genitourinari. Studi mengenai sepsis terhadap 14.000 pasien di Unit Perawatan Intensif (ICU) pada 75 negara, didapatkan bahwa penyebab tersering adalah bakteri gram negatif dengan angka kejadian 62%, kemudian dilanjutkan bakteri gram positif dengan angka kejadian 47%, dan jamur dengan angka kejadian 19%. Bakteri gram negatif paling umum yang menginfeksi antara lain: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, dan *Escherichia coli*, sedangkan bakteri gram positif paling umum seperti: *Staphylococci*, *Pneumococci*, *Streptococci* (Jameson, et al., 2015).

### 2.1.3 Epidemiologi

Insiden sepsis dan syok sepsis bergantung pada definisi dari disfungsi organ akut dan infeksi serta sumber data yang dipelajari. Secara global insidensi sepsis tercatat sebanyak 31,5 juta kasus, sepsis berat sebanyak 19,4 juta kasus, dan menyebabkan kematian sebanyak 5,3 juta kasus (Akbar *et al.*, 2018). Hasanah, Amalia, dan Andriana (2018) melakukan penelitian tentang kasus sepsis di Indonesia. R. D. Kandou Manado pada tahun 2014, di mana mereka mengamati total 35 kasus dalam setahun. Selain itu, Rumah Sakit Dr. Soetomo juga melakukan pengamatan dan menemukan bahwa setiap tahunnya, 47,27% kasus diklasifikasikan sebagai sepsis berat, sekitar 27,08% sebagai syok septik, dan 14,58% sebagai syok septik. Sisanya 53,33% dikategorikan sebagai kasus sepsis (Hasanah, Amalia, dan Andriana, 2018).

### 2.1.4 Manifestasi klinis

Secara spesifik manifestasi klinis sepsis cukup bervariasi, tergantung pada lokasi infeksi, patogen penyebab, pola disfungsi organ akut, kesehatan dasar pasien, dan keterlambatan sebelum memulai pengobatan. Dalam pemeriksaan laboratorium, seringkali didapatkan suhu dan sel darah putih (WBC) kembali normal, sedangkan disfungsi organ biasanya tetap ada (Jameson, et al., 2015).

### 1. Kegagalan kardiorespirasi

Sistem pernapasan dan kardiovaskular merupakan dua system organ yang paling sering terkena pada sepsis. Kompromi pernapasan bermanifestasi klinis sebagai sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), yang muncul dalam 7 hari setelah dicurigai infeksi. Menurut kriteria Berlin ARDS dapat diklasifikasikan sebagai ringan ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , 201-300 mmHg), sedang (101-200 mmHg), dan berat ( $\leq 100$  mmHg) (Jameson, et al., 2015).

Kompromi kardiovaskular biasanya muncul sebagai hipotensi. Penyebabnya dapat berupa hypovolemia, mal distribusi aliran darah dan volume intravascular, penurunan resistensi vascular sistemik, atau penurunan fungsi miokard (Jameson, et al., 2015).

### 2. Gagal ginjal akut (*Acut Kidney Injury* (AKI))

Sekitar 50% pasien sepsis di rumah sakit dengan gagal ginjal akut memiliki risiko kematian sebesar enam sampai delapan kali lipat. Bentuk dari gagal ginjal akut dapat berupa oliguria, azotemia, dan peningkatan kadar kreatinin serum yang membutuhkan dialisis (Jameson, et al., 2015).

### 3. Komplikasi neurologis

Disfungsi sistem saraf pusat ditandai dengan koma atau delirium. Delirium terkait dengan sepsis dianggap sebagai disfungsi

serebral difus akibat respon inflamasi terhadap infeksi tanpa bukti infeksi sistem saraf pusat primer (Jameson, et al., 2015).

#### 4. Manifestasi tambahan

Banyak kelainan lain yang terjadi pada sepsis seperti; peningkatan kadar aminotransferase, perubahan kontrol glikemik, trombositopenia dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), disfungsi adrenal, dan *sick euthyroid syndrome* (Jameson, et al., 2015).

#### 2.1.5 Diagnosis

Diagnosis sepsis diperlukan dugaan yang tinggi, pengambilan riwayat medis yang baik, pemeriksaan fisik, uji laboratorium yang sesuai, dan penanganan status hemodinamik yang tepat (Jameson, et al., 2015).

#### Anamnesis

Anamnesis dapat digunakan untuk memastikan bahwa infeksi diperoleh dari komunitas atau nosokomial, atau dari pasien dengan imunokompromais. Beberapa perincian ini termasuk kontak dengan hewan, perjalanan, bahaya pekerjaan, konsumsi alkohol, gigitan tungau, kejang, ketidaksadaran, obat-obatan dan penyakit dasar yang mempengaruhi pasien terhadap penyakit menular tertentu (Jameson, et al., 2015).

### **Pemeriksaan fisik**

Pasien dengan dugaan sepsis memerlukan pemeriksaan medis yang lebih mendalam. Pada semua pasien neutropenia dan pasien yang dicurigai menderita infeksi pelvis, sangat dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan pada beberapa area meliputi rektum, alat kelamin, dan pelvis, harus diperiksa yang bertujuan untuk mendeteksi adanya abses rektal, abses pelvis, perrektal dan/atau perineum, dan prostatitis (Jameson, et al., 2015).

Pemeriksaan *vital sign* pada beberapa pasien dapat ditemukan hasil, takikardi ( $>90$ x/menit), takipnea ( $>20$ x/menit), hipotensi tekanan darah sistolik  $\leq 100$ mmHg), dan hipoksia ( $SaO_2, \leq 90\%$ ) (Jameson, et al., 2015).

### **Pemeriksaan penunjang**

Tes laboratorium terdiri dari hitung darah lengkap (CBC) dengan hitung jenis, urinalisis, profil koagulasi, glukosa, nitrogen, urea darah, kreatinin, elektrolit, tes fungsi hati, kadar asam laktat, gas darah arteri, elektrolit, dan rontgen dada. Pengujian laboratorium diperlukan untuk kultur yang diperoleh dari darah, urin, dahak, dan tempat lain yang terinfeksi. Melakukan pewarnaan gram melalui aspirasi pada area steril seperti darah, cairan serebrospinal, rongga pleura, dan cairan sinovial. Minimal dua atau tiga set kultur darah harus diambil dalam jangka waktu 24 jam. Volume sampel orang dewasa seringkali kurang dari 1 bakteri/ml. Untuk melakukan ini, ambil 10-20 ml per sampel

dewasa dan inokulasi dengan kaldu kedelai trypticase dan kaldu kedelai toglikolat. Secara umum, untuk puncak demam periodik dimana bakteremia dominan, waktu pengambilan sampel adalah 0,5 jam sebelum puncak. Trombositopenia, leukositosis dengan left-shift, hiperbilirubinemia dan proteinuria dapat digunakan untuk mengidentifikasi disfungsi organ akut (Jameson, et al., 2015).

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan di RSUD Dr. Soegiri Lamongan untuk pasien sepsis adalah pemeriksaan kultur darah dan pemeriksaan kultur pus. Pasien-pasien yang sudah masuk kriteria sepsis (berdasarkan tanda klinis skor *NEWS* dan *qSOFA*) akan dilakukan pemeriksaan kultur darah dan kultur pus dan diberikan antibiotik.

#### **2.1.6 Prognosis**

Kematian (mortalitas) yang diakibatkan sepsis masih sangat tinggi. Meskipun teknologi medis telah maju dan metode baru untuk mengobati sepsis telah ditemukan, tetapi untuk mencegah dan mengurangi mortalitas akibat sepsis para ahli tidak menemukan metode yang tepat (Budi *et al.*, 2016).

Prognosis pasien sepsis sangat bergantung pada jumlah sel darah putih (limfosit dan neutrofil), yang berperan penting dalam respon inflamasi sistemik terhadap infeksi berat, trauma, dan syok. Respon imun terhadap endotoksemia ditandai dengan neutrofil yang meningkat yang bersirkulasi dan penurunan jumlah limfosit, atau yang dikenal sebagai rasio neutrofil-limfosit (NLR). Peningkatan NLR

selama rawat inap dikaitkan dengan peningkatan derajat sepsis pada pasien ICU, yang berhubungan dengan mortalitas di rumah sakit (Darwis and Probosuseno, 2019).

Hingga saat ini, prognosis buruk pada pasien sepsis dapat diminimalisir dengan deteksi dini, identifikasi penyebab yang cepat, operasi pengangkatan sumber infeksi, inisiasi awal terapi antibiotik agresif, pencegahan masalah/patogen sebagai penyebab dari syok septik, dan mengurangi kerusakan organ (Darwis and Probosuseno, 2019).

## 2.2 Skrining Pasien Sepsis

### 2.2.1 Skor *SOFA* dan skor *qSOFA*

Masih belum ada tes khusus maupun *gold standart* untuk sepsis. Tidak berfungsinya organ pada pasien sepsis dapat deteksi menggunakan rumus dalam skor *Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment* (*SOFA*). Skor *SOFA* berkisar dari 0 hingga 24 poin, apabila terjadi peningkatan skor *SOFA*  $\geq 2$  poin maka didiagnosis disfungsi organ. Skor *SOFA* memerlukan beberapa test laboratorium dengan kemungkinan biaya mahal untuk dilakukan beberapa kali, maka penggunaan *quick SOFA (qSOFA)* diusulkan sebagai alat mendeteksi pasien sepsis yang berisiko tinggi di luar ICU, dapat digunakan di bangsal medis atau unit gawat darurat (UGD). Skor *qSOFA* berkisar dari 0 sampai 3 poin, apabila didapatkan skor *qSOFA*  $\geq 2$  poin maka sepsis telah terdiagnosis. Pada penggunaannya

*qSOFA* diharapkan mampu membantu dokter untuk mengidentifikasi disfungsi organ dan dapat segera memulai atau memperpanjang pengobatan (Singer *et al.*, 2016).

**Tabel 2. 1 Skor *SOFA***

Sistem	0	1	2	3	4
Respirasi PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	≥400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) dengan bantuan pernafasan	<100 (13.3) dengan bantuan pernafasan
Koagulasi Platelet, x10 <sup>3</sup> /μL	≥150	≥150	<100	<50	>20
Liver Bilirubin, mg/dl (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20- 32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardiovaskular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 / dobutamine (μg/kg/min)	Dopamine 5.1-15 / epinefrin ≤ 0,1 / norepinefrin ≤ 0,1 (μg/kg/min)	Dopamine > 15 / epinefrin > 0,1 / norepinefrin > 0,1 (μl/kg/min)
Sistem Saraf Pusat Glasgow Coma Skor	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ginjal Kreatinin, mg/dl (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110- 170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300- 440)	>5.0 (440)

Sumber : Kriteria penilaian kegagalan organ berurutan (*SOFA*) (Durr *et al.*, 2022)

**Tabel 2. 2 Kriteria *qSOFA***

1	Laju nafas $\geq 22$ x/menit
2	Glasgow Coma Scale (skor GCS $<15$ )
3	Tekanan Darah Sistolik $\leq 100$ mmHg

Sumber : Skor kegagalan organ berurutan cepat (Durr *et al.*, 2022)

**2.2.2 NEWS****Tabel 2. 3 *NEWS***

Parameter	Skor						
	3	2	1	0	1	2	3
Fisiologis							
Pernafasan	$<8$		9-11	12-20		21-24	$>25$
Saturasi Oksigen	$\leq 91$	92-93	94-95	$\geq 96$			
Alat Bantu Nafas		Ya		Tidak			
Suhu	$\leq 35,0$		35,1 – 36,0	36,1-38,0	38,1-29,0		$\geq 39,1$
Tekanan Darah Sistolik	$\leq 90$	91-100	101-110	111-219			$\geq 220$
Nadi	$\leq 40$		41-50	51-90	91-110	111-130	$\geq 131$
Tingkat Kesadaran				A			V,P,U

Sumber : Parameter Fisiologis *National early warning Score (NEWS)* (Spångfors, 2020)

Skor *NEWS* berkisar dari 0-20 poin dengan berdasarkan pada laju pernafasan, saturasi oksigen, alat bantu nafas, suhu, tekanan darah sistolik, nadi, dan tingkat kesadaran. Tingkat kesadaran dinilai dengan konsep A-V-P-U, dengan penjelasan: A (*alert*) = waspada, V (*verbal*) = verbal, P (*pain*) = nyeri, U (*unresponsive*) = tidak responsif. Didapatkan hasil positif apabila didapatkan setidaknya 5 poin atau lebih (Spångfors, 2020).

Dalam sebuah studi yang dilakukan (Almutary *et al.*, 2020), menunjukkan bahwa *NEWS* merupakan alat skrining yang sensitif untuk memprediksi sepsis di UGD, tetapi tidak cukup sensitif.

### 2.3 Skrining Sepsis Berdasarkan SSC (*Surviving Sepsis Campaign*) 2021

*qSOFA* dalam memprediksi kematian dan lama tinggal di ICU pada pasien yang diduga mengalami sepsis menggunakan tiga variabel; *Glasgow Coma Scale* <15, laju pernafasan  $\geq 22$ x/menit, dan tekanan darah sistolik  $\leq 100$ mmHg. Pasien dianggap positif *qSOFA* apabila didapatkan dua variabel terjadi secara bersamaan. Analisis data yang digunakan untuk mendukung rekomendasi “*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock*” menunjukkan bahwa *qSOFA* memprediksi hasil yang buruk pada pasien dengan dugaan maupun telah diketahui mengalami infeksi, tetapi penggunaannya sebagai alat skrining belum dianalisis. Banyak penelitian telah meneliti potensi penggunaan *qSOFA* sebagai alat skrining sepsis, hasilnya bertentangan dengan kegunaannya. Berdasarkan studi yang telah dilakukan bahwa untuk deteksi dini disfungsi organ akibat infeksi *qSOFA* lebih spesifik tetapi kurang sensitif dibandingkan dua dari empat kriteria SIRS (Ji *et al.*, 2021).

## 2.4 Gangrene

### 2.4.1 Definisi gangrene

Gangrene adalah kematian atau pembusukan organ atau jaringan yang disebabkan kurangnya suplai darah atau infeksi bakteri yang serius. Gangrene lebih sering terjadi pada ekstremitas

dan dapat menyebabkan kematian atau amputasi anggota badan (Tamene *et al.*, 2022).

Nekrosis jaringan akibat gangrene dapat berdampak signifikan pada kualitas hidup karena rasa sakit yang terkait, berkurangnya mobilitas, dan peningkatan risiko rawat inap. Kondisi ini juga dapat mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan, dengan banyak operasi dan risiko kematian seiring perkembangan penyakit (Farber, 2018).

#### 2.4.2 Penyebab gangrene

Gangrene iskemik atau kering sering terjadi akibat aterosklerosis dan oklusi suplai darah arteri perifer ke jaringan distal. Kondisi yang meningkatkan kebutuhan darah, seperti infeksi lokal dan trauma dapat memperburuk iskemia ekstremitas (Elsayed and Clavijo, 2015).

Penyebab gangrene basah adalah ketika sebuah jaringan terganggu oleh aliran darah vena atau arteri yang terinfeksi sehingga mengakibatkan edema. Bagian anggota tubuh yang paling sering terkena yaitu ekstremitas bawah atau kaki, ataupun jaringan genitourinary dan mulut tetapi lebih jarang terjadi (Al Wahbi, 2018).

Gangrene gas disebabkan oleh infeksi *Clostridium perferinges* dan spesies *Clostridium* lainnya. Organisme ini dapat menyebabkan perkembangan pesat nekrosis pada jaringan local dengan ditandai adanya gas di jaringan subkutan. Bakteri lain penyebab gangrene gas adalah *Escherichia coli*, *Bacteroides*,

*Staphylococcus epidermidis*, dan infeksi *Streptokokus* (Brucato, Patel and Mgbako, 2014).

