

BMP.UKI:



**MODUL PEMBELAJARAN
KEPANITERAAN KLINIK ELEKTIF
MANEJEMEN SEPSIS
PROGRAM STUDI PROFESI DOKTER**

Disusun oleh:

dr. Achnes Pangaribuan M.Biomed., SpPD

dr. Mildi Felicia, Sp.A

dr. Raden Doddy T. S., M.Biomed., Sp.An

dr. Danny E. J. Luhulima, Sp.PK

dr. Dame Joyce Pohan, M.Biomed

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA
2025**

Kata Pengantar

Salam Sejahtera,

Kami mengucapkan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena buku materi pembelajaran (BMP) kepaniteraan elektif Manajemen Sepsis sudah dapat diselesaikan.

BMP Manajemen sepsis digunakan sebagai pedoman bagi mahasiswa dalam menjalankan kepaniteraan klinik secara terstruktur untuk menunjang proses pembelajaran dalam mencapai tujuan pembelajaran yang ditetapkan sehingga dapat meningkatkan kompetensi akademik. Kepaniteraan elektif manajemen sepsis adalah gabungan multidisiplin keilmuan sehingga diakhir kepaniteraan ini, mahasiswa diharapkan mampu mendiagnosis dini sepsis, memiliki kemampuan mencegah agar pasien tidak jatuh dalam sepsis yang berat atau syok sepsis serta mampu mempersiapkan rujukan sepsis.

Kami mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan BMP manajemen sepsis. Penyusun menyadari bahwa BMP ini memiliki kekurangan sehingga kami mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak.

Jakarta, 2025

Tim Penyusun

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
C	: <i>Complement</i>
CARS	: <i>Compensatory Anti Inflammatory Responses</i>
CDC	: <i>Central Disease Control</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
HSP	: <i>Heat Shock Protein</i>
I/T ratio	: <i>Immature to Total neutrophil ratio</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
LPS	: <i>lipopolysaccharide</i>
MARS	: <i>Mixed Proinflammatory and Antiinflammatory Responses</i>
MOF	: <i>Multiple organ failure</i>
MBP	: <i>Major Basic Protein</i>
MDW	: <i>Monocyte distribution width</i>
MODS	: <i>Multiorgan Dysfunction Syndrome</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NLCR	: <i>Neutrophil to lymphocyte count ratio</i>
NK Cell	: <i>Natural Killer Cell</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
RES	: <i>Reticular endothelial system</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory responses syndrome</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosing Factor-α,</i>
TGF	: <i>Tumor growth factor</i>
Th	: <i>T helper</i>

VISI, MISI DAN TUJUAN

- Visi Fakultas Kedokteran:

Menjadi Fakultas Kedokteran yang bermutu, mandiri, inovatif dalam bidang Tridharma Perguruan Tinggi di bidang Kedokteran dengan berlandaskan nilai-nilai Kristiani dan Pancasila di Asia pada tahun 2030.

- Visi Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter:

Menjadi Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter yang bermutu, mandiri, inovatif dalam Tridharma Perguruan Tinggi di bidang Kedokteran dengan keunggulan pada stunting dan penyakit tropis, khususnya infeksi Dengue dan *Dengue shock syndrome*, dengan berlandaskan pada nilai-nilai Kristiani dan Pancasila di Asia pada tahun 2030.

- Misi Fakultas Kedokteran

1. Menyelenggarakan Tridharma Perguruan Tinggi yang bermutu, mandiri, dan inovatif berlandaskan nilai-nilai kristiani dan semangat nasionalisme, dengan keunggulan pada bidang stunting dan penyakit tropis, khususnya infeksi Dengue dan *Dengue shock syndrome*, yang mampu bersaing di tingkat Asia, terutama ASEAN
2. Menyelenggarakan pendidikan kedokteran yang dikelola secara transparan, akuntabel, bertanggung jawab, mandiri, adil dan berkelanjutan (good governance) dengan memanfaatkan teknologi informasi dan komunikasi.
3. Meningkatkan mutu lulusan yang berintegritas dan kompeten di bidang kedokteran, serta mampu bersaing di tingkat nasional dan internasional.
4. Meningkatkan mutu penelitian dan pengabdian kepada masyarakat di bidang kedokteran dengan keunggulan pada bidang stunting dan penyakit tropis, yang terpublikasi di tingkat nasional dan internasional.
5. Menjadikan Sistem Penjaminan Mutu Internal (SPMI) dan eksternal sebagai budaya kerja dalam semangat melayani.

6. Meningkatkan mutu sumber daya manusia yang berkompeten dalam bidang kedokteran secara berkelanjutan.
7. Mengembangkan kerjasama dalam pelaksanaan pendidikan, penelitian, dan pengabdian kepada masyarakat dengan institusi nasional dan internasional dibidang kedokteran, serta lembaga-lembaga gerejawi dalam semangat ekumenis.

- Misi Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter

1. Menyelenggarakan pendidikan sarjana kedokteran dan profesi dokter yang dapat memahami pelayanan primer, profesional, kompetitif, dan berkualitas berlandaskan nilai-nilai Kristiani yang unggul dalam bidang stunting dan penyakit tropis, khususnya infeksi Dengue dan *Dengue shock syndrome*, yang dapat bersaing di tingkat Asia terutama ASEAN.
2. Menyelenggarakan pendidikan sarjana kedokteran dan profesi dokter yang berkualitas berbasis bukti dan mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran (IPTEKDOK).
3. Menyelenggarakan kegiatan penelitian untuk menghasilkan karya ilmiah dalam bidang kedokteran yang dipublikasikan dan menjunjung tinggi hak kekayaan intelektual (HaKI).
4. Menyelenggarakan pengabdian kepada masyarakat yang berkesinambungan dan terarah serta menyukseskan program pemerintah.
5. Menyelenggarakan pendidikan sarjana kedokteran dan profesi dokter yang dikelola secara transparan, akuntabel, bertanggung jawab, mandiri, adil, dan berkelanjutan dengan menerapkan prinsip-prinsip standar penjaminan mutu internal dan eksternal.
6. Menghasilkan kerjasama dengan rumah sakit maupun instansi lainnya, dalam dan luar negeri, yang dapat mendukung kinerja tridharma perguruan tinggi program studi.

- Tujuan Fakultas Kedokteran

1. Menghasilkan dokter yang dapat melakukan pelayanan kesehatan primer, profesional, kompetitif, mandiri, dan berkualitas berlandaskan nilai-nilai kristiani dan budaya berdasarkan Pancasila yang unggul dalam bidang stunting dan penyakit tropis, khususnya infeksi Dengue dan *Dengue shock syndrome*, yang dapat bersaing di tingkat Asia terutama ASEAN.
2. Menghasilkan penelitian dan karya ilmiah dalam bidang kedokteran yang dipublikasikan dan menjunjung tinggi hak kekayaan intelektual (HaKI).
3. Menghasilkan kegiatan pengabdian kepada masyarakat sesuai program Pemerintah.
4. Terciptanya tatakelola program studi yang transparan, akuntabel, bertanggung jawab, mandiri dan adil (good governance).
5. Meningkatkan kerjasama dengan institusi nasional dan internasional dalam bidang Tridharma.

PETUNJUK PENGGUNAAN BMP

Strategi Pembelajaran Metode Pengajaran

Metode pengajaran yang dipergunakan bersifat *student centered* yang menggunakan pendekatan metode *Problem Based Learning*.

Metode ini meliputi:

a. Tahap pengenalan

Bertujuan memberikan wawasan yang luas tentang lingkup perkembangan kepaniteraan elektif tentang sepsis serta dampak masalahnya. Tahap ini diberikan dalam bentuk kuliah pada awal blok kepaniteraan.

b. Tahap pembelajaran

Bertujuan untuk mengembangkan dan menggali serta meningkatkan kemampuan melalui berbagai pengalaman belajar yakni:

b.1. Tutorial atau diskusi kelompok dengan kasus pemicu

- Tutorial merupakan kelompok kegiatan berdiskusi mahasiswa yang bersifat *student centered* dengan 1 orang tutor/fasilitator sebagai pengarah diskusi.
- Dalam tutorial mahasiswa diharapkan dapat menganalisis kasus berdasarkan tahap pembelajaran (learning progress), dimulai mencari terminologi, problem, hipotesis, mekanisme, informasi yang ingin dicari (more info), bahan diskusi yang tidak diketahui (I don't know) dan ilmu-ilmu apa saja yang harus dicapai pada kasus tersebut (sasaran pembelajaran).
- Sebagai pemicu diskusi diberikan kasus yang diberikan pada awal tutor. Pemicu dimaksud sebagai rangsang (stimulus) agar proses pembelajaran berlangsung secara antusias, sumber motivasi pencarian informasi, penalaran serta pemecahan masalah.

b.2. Belajar Mandiri dan Diskusi Kelompok Mandiri

- Belajar mandiri merupakan kegiatan diskusi setelah tutorial atau kuliah.
- Kegiatan ini bertujuan untuk melatih kemampuan mahasiswa belajar tanpa bimbingan tutor/fasilitator dan memantapkan proses pembelajaran.
- Kegiatan ini dilaksanakan beberapa kali dalam seminggu, sesuai waktu yang ada.
- Mahasiswa dapat menggunakan perpustakaan FK dan perpustakaan Universitas dan *student center* sebagai lokasi belajar mandiri

b.3. Kuliah Pakar

- Kuliah pakar bertujuan untuk menambah pengetahuan mengenai materi yang *up to date* (terbaru) dan sebagai sarana diskusi.
- Kegiatan ini wajib diikuti oleh seluruh mahasiswa dalam kelas dan diselenggarakan pada minggu I kepaniteraan. Setiap kali pertemuan selama 80 menit.
- Ruangan kuliah pakar berada lingkungan FK UKI
- Learning Management System (LMS). Tiap dosen dalam pembelajaran ditargetkan untuk memiliki minimal 1 mata kuliah yang mengandung konsep LMS

CAPAIAN PEMBELAJARAN LULUSAN

Berdasarkan Surat Keputusan Rektor Nomor 321/UKI.R/SK/HKP.02.01/2024 tentang Capaian Pembelajaran Lulusan Universitas Kristen Indonesia. Maka CPL kepaniteraan elektif manajemen sepsis sebagai berikut:

Capaian Pembelajaran Lulusan (CPL) di Universitas Kristen Indonesia ditetapkan berdasarkan Surat Keputusan Rektor Nomor 321/UKI.R/SK/HKP.02.01/2024 tentang Capaian Pembelajaran Lulusan Universitas Kristen Indonesia, maka CPL FK UKI adalah:

1. Mampu melaksanakan pekerjaan sesuai dengan bidang keahliannya dengan memanfaatkan teknologi informasi dan komunikasi yang adaptif dan inovatif berdasarkan Nilai-Nilai Universitas Kristen Indonesia yaitu rendah hati, berbagi dan peduli, disiplin, profesional, bertanggung jawab, serta berintegritas.
- 2 Mampu menghasilkan dan mendiseminasikan karya ilmiah dan produk yang berdaya saing di tingkat Indonesia dan Asia.
- 3 Mampu membangun kerjasama dengan masyarakat di tingkat Indonesia dan Asia yang berdasarkan Pancasila.
- 4 Mampu memahami dan mengaplikasikan ilmu komunikasi secara lisan dan tulisan dalam bidang kedokteran, dengan menggunakan minimal satu bahasa Internasional sesuai standar (TOEFL 450) di tingkat individu, keluarga dan Masyarakat
- 5 Mampu memahami dan menganalisis berbagai masalah kesehatan, dengan mengaplikasikan ketrampilan klinis dan teknologi berdasarkan pada pemahaman ilmu Biomedik, Humaniora, Kedokteran Klinik, Kesehatan Masyarakat, *evidence based medicine* (EBM), dengan unggulan stunting dan penyakit tropis serta mampu melakukan tindakan promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif, sesuai Standar Kompetensi Dokter Indonesia (SKDI).
- 6 Mampu bekerja sama secara intra- dan interprofesional (IPE) dalam tim pelayanan kesehatan demi keselamatan pasien, serta mampu melaksanakan *service learning* sesuai keterampilan dan kompetensi
- 7 Mampu mengembangkan pengetahuan baru dalam ilmu kedokteran, dengan melakukan penelitian ilmiah, menghasilkan karya tugas akhir berupa publikasi karya ilmiah atau bentuk karya ilmiah lain yang

terbebas dari plagiasi.

- 8 Menguasai teori ilmu dan teknologi biomedik, ilmu perilaku, ilmu komunikasi, keterampilan klinik dan ilmu kesehatan masyarakat sesuai standar kompetensi dokter Indonesia untuk memecahkan masalah kesehatan.
- 9 Menguasai penerapan ilmu teknologi informasi dan metodologi penelitian untuk memperoleh pengetahuan dalam menunjang praktek kedokteran
- 10 Menguasai konsep Bioetik dan Humaniora dalam menerapkan praktek kedokteran, dan memiliki sikap anti korupsi.
- 11 Mampu mengambil keputusan secara tepat dalam konteks penyelesaian masalah dalam bidang kedokteran, berdasarkan hasil analisis informasi dan data
- 12 Mampu mengaplikasikan penerapan program promosi dan preventif terutama untuk mengatasi masalah Sepsis.
- 13 Mampu mengkaji ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bidang kedokteran berdasarkan *evidence based medicine* dan *value based medicine*
- 14 Mampu bekerja sama intra dan interprofesional (IPE) dalam tim pelayanan kesehatan demi keselamatan pasien terutama penatalaksanaan sepsis.



UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

Bagian	Kode	Rumpun MK	Bobot (SKS)	Tahun Ajaran	Tanggal Penyusunan
Manajemen Sepsis	UKI6500601	Elektif	2	2024/2025	
	Pengembang RPS		Kepala Bagian/Kepala Team Kepaniteraan		Ka. Prodi PSPD
	Manajemen Sepsis		dr. Achnes Pangaribuan, M.Biomed, Sp.PD, FINASIM		dr. Yunita RMB Sitompul, M.K.K., Sp.OK.
Capaian Pembelajaran Lulusan (CPL)	Profesi Dokter	1. Mampu melaksanakan pekerjaan sesuai dengan bidang keahliannya dengan memanfaatkan teknologi informasi dan komunikasi yang adaptif dan inovatif berdasarkan Nilai-Nilai Universitas Kristen Indonesia yaitu rendah hati, berbagi dan peduli, disiplin, profesional, bertanggung jawab, serta berintegritas.			
		2. Mampu menghasilkan dan mendiseminasikan karya ilmiah dan produk yang berdaya saing di tingkat Indonesia dan Asia.			
		3. Mampu membangun kerjasama dengan masyarakat di tingkat Indonesia dan Asia yang berdasarkan Pancasila.			
		4. Mampu mengambil keputusan secara tepat dalam konteks penyelesaian masalah dalam bidang kedokteran, berdasarkan hasil analisis informasi dan data			
		5. Mampu mengaplikasikan penerapan program promosi dan preventif terutama untuk mengatasi masalah Sepsis.			
		6. Mampu mengkaji ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bidang kedokteran berdasarkan evidence based medicine dan value based medicine			
		7. Mampu bekerja sama intra dan interprofesional (IPE) dalam tim pelayanan kesehatan demi keselamatan pasien terutama penatalaksanaan sepsis.			

CPMK		1. Mampu mengaplikasikan kewaspadaan dan deteksi dini sepsis 2. Mampu menjelaskan tahapan kegawatan sepsis 3. Mampu melakukan tatalaksana awal dengan tepat dan cepat. 4. Mampu melakukan tatalaksana rujukan sepsis			
Deskripsi Singkat MK	Manajemen sepsis adalah kepaniteraan elektif yang menekankan kemampuan mahasiswa untuk mendeteksi awal, melakukan tatalaksana yang tepat serta mampu menilai kegawatan pada kasus sepsis serta mempersiapkan rujukan apabila terjadi perburukan.				
Pustaka	1.				
Media Pembelajaran	Perangkat Lunak	E-book			
	Perangkat Keras	Laptop, LCD			
Tim Pengelola	Ketua: dr. Achnes Pangaribuan M.Biomed., SpPD Anggota: 1. dr. Mildi Felicia, Sp.A 2. dr. Raden Doddy T. S.,M.Biomed., Sp.An 3. dr. Dame Joyce Pohan, M.Biomed 4. dr. Danny E.J Luhulima, Sp.PK.				
Pengajar	1. Staf Pengajar Penyakit Dalam 2. Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Anak 3. Staf Pengajar Anestesiologi 4. Staf Pengajar Patologi Klinik 5. Staf Pengajar Mikrobiologi				
MK syarat	Sudah menyelesaikan Program Pendidikan Sarjana Kedokteran				

No.	Sub-CPMK Kemampuan akhir yang direncanakan	Bahan Kajian (Materi pembelajaran)	Bentuk dan Metode Pembelajaran (Media dan Sumber Belajar)	Estimasi Waktu (menit)	Pengalaman Belajar Mahasiswa	Penilaian		
						Kriteria	Indikator	Bobot (SKS/Nilai)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	<i>Pretest</i>	Sepsis	<i>Pretest</i>	60 menit	Mahasiswa menjalankan <i>pretest</i>	Memilih satu jawaban yang benar pada soal pilihan ganda	Mahasiswa mampu menjawab soal-soal pretest sesuai dengan <i>prior knowledge</i> yang dimiliki	0,03%/2.5%
2.	Mahasiswa mampu menjelaskan sepsis serta istilah yang penting pada sepsis	Istilah SIRS, SOFA, sepsis, dan yang lain	- Kuliah umum - Diskusi	80 menit	Mahasiswa menjelaskan materi apa saja SIRS, SOFA, sepsis	Mampu menjelaskan SIRS, SOFA, sepsis	Mahasiswa mampu menjelaskan SIRS, SOFA, sepsis	0.03/0,9%
3.	Mampu menjelaskan alloanamnesis, pemeriksaan fisik sepsis pada anak dan neonatorum	anamnesis, alloanamnesis pemeriksaan fisik, diagnosis, tatalaksana sepsis Pada neonatorum dan anak	- Kuliah umum - Diskusi	80 menit	Mahasiswa menjelaskan hal prinsip dalam alloanamnesis anamnesis, pemeriksaan fisik dan kriteria sepsis pada neonatorum dan anak.	Mampu menjelaskan prinsip alloanamnesis, anamnesis, pemeriksaan fisik dan kriteria sepsis Neonatorum dan anak	Mahasiswa mampu menjelaskan prinsip anamnesis dan allo anamnesis pemeriksaan fisik dan kriteria sepsis Pada anak dan neonatorum	0.03/0,9%

No.	Sub-CPMK Kemampuan akhir yang direncanakan	Bahan Kajian (Materi pembelajaran)	Bentuk dan Metode Pembelajaran (Media dan Sumber Belajar)	Estimasi Waktu (menit)	Pengalaman Belajar Mahasiswa	Penilaian		
						Kriteria	Indikator	Bobot (SKS/Nilai)
4.	Tatalaksana Sepsis: <i>Bedside Reference Guide</i>	Tatalaksana sepsis pada dewasa	Kuliah interaktif	80 menit	Mahasiswa mempraktikkan anamnesis, pemeriksaan fisik diagnosis dan tatalaksana sepsis dewasa	Mampu mempraktikkan anamnesis, pemeriksaan fisik, diagnosis dan tatalaksana sepsis dewasa	Mahasiswa Mampu melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, diagnosis dan tatalaksana sepsis dewasa	0,03/0,9%
5.	Mampu menjelaskan/ memilih pemeriksaan penunjang yang efektif pada sepsis.	Bahan pemeriksaan penunjang	- Kuliah interaktif - Diskusi kasus	80 menit	Mahasiswa menjelaskan pemeriksaan penunjang yang efektif pada sepsis	Mampu menjelaskan pemeriksaan penunjang pada sepsis	Mahasiswa mampu pemeriksaan penunjang pada sepsis	0.03/0,9%
6.	Mampu menjelaskan pedoman tatakasana, Parameter Hemodinamik pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis	pedoman tatakasana, Parameter Hemodinamik pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis	- Kuliah interaktif	80 menit	Mahasiswa mampu melaksanakan pedoman tatakasana, Parameter Hemodinamik pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis	Mampu menjelaskan pedoman tatakasana, Parameter Hemodinamik pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis	Bahan tatalaksana pedoman tatakasana, Parameter Hemodinamik pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis	0.03/0,9%
7.	Mahasiswa mampu melakukan diskusi interaktif Sepsis pada kasus simulasi	melakukan diskusi interaktif Sepsis	- Diskusi	80 menit	melakukan diskusi interaktif Sepsis	Mampu menjelaskan materi yang telah di dapat	Mampu membahas kasus pada diskusi	0,03/0,9%

No.	Sub-CPMK Kemampuan akhir yang direncanakan	Bahan Kajian (Materi pembelajaran)	Bentuk dan Metode Pembelajaran (Media dan Sumber Belajar)	Estimasi Waktu (menit)	Pengalaman Belajar Mahasiswa	Penilaian		
						Kriteria	Indikator	Bobot (SKS/Nilai)
							interaktif Sepsis secara baik	
8.	Mampu menjelaskan tatalaksana persiapan rujukan sepsis	Materi persiapan rujukan sepsis	- Kuliah interaktif - Diskusi kasus	80 menit	Mahasiswa menjelaskan persiapan rujukan	Mampu menjelaskan materi persiapan rujukan	Mahasiswa mampu menjelaskan materi persiapan rujukan	0,03/0,9%
9	Mampu menjelaskan dan memahami hasil kultur seperti serta pemilihan antimikroba	Materi Kultur	- Kuliah interaktif - Diskusi kasus	80 menit	Mahasiswa mampu menjelaskan dan memahami hasil kultur serta pemilihan antimikroba	Mampu menjelaskan dan memahami hasil kultur serta pemilihan antimikroba	Mahasiswa mampu menjelaskan hasil kultur serta pemilihan antimikroba.	0.03/0,9%
10.	Mampu menjelaskan istilah resistensi antibiotika seperti MIC, antimikroba resisten (ESBL,CARBAPENEMASE, MRSA dll)	Resistensi antibiotika	- Kuliah interaktif - Diskusi kasus	80 menit	Mahasiswa menjelaskan dan memahami berbagai jenis resistensi terhadap antibiotika	Mampu menjelaskan dan memahami berbagai jenis resistensi terhadap antibiotika	Mahasiswa mampu menjelaskan dan memahami berbagai jenis resistensi terhadap antibiotika	0.03/0,9%
11	Mampu menjelaskan promosi, preventif dan edukasi kasus sepsis	Promosi, edukasi	- Kuliah - Diskusi	80 menit	Mahasiswa mampu menjelaskan promosi, preventif kasus sepsis	Mampu menjelaskan dan memahami promosi dan	Mahasiswa mampu menjelaskan promosi dan	0.03/0,9%

No.	Sub-CPMK Kemampuan akhir yang direncanakan	Bahan Kajian (Materi pembelajaran)	Bentuk dan Metode Pembelajaran (Media dan Sumber Belajar)	Estimasi Waktu (menit)	Pengalaman Belajar Mahasiswa	Penilaian		
						Kriteria	Indikator	Bobot (SKS/Nilai)
						preventif kasus sepsis	preventif kasus sepsis	
12.	Kapita selecta sepsis	Kapita selecta	- Diskusi	80 menit	Mahasiswa melakukan review sepsis	Mampu menjelaskan sepsis secara keseluruhan	Mahasiswa mampu dan memahami kapita selecta sepsis	0.03/0,9%
13.	Jurnal Reading Sepsis	Jurnal	Presentasi Jurnal reading sepsis	36 x 40 menit	Mampu menganalisis jurnal reading	Mampu menganalisis kasus melalui presentasi jurnal reading	Mahasiswa mampu menganalisis jurnal	0,53/10%
14	Presentasi Kasus/Tinjauan Pustaka	Presentasi Kasus	Presentasi kasus	36x40 menit	Mampu mempresentasikan kasus/tinjauan pustaka	Mampu mempresentasikan kasus/tinjauan pustaka sepsis	Mahasiswa mampu mempresentasikan kasus/tinjauan pustaka sepsis	0.53/10%
15	OSCE	Mahasiswa melakukan OSCE	OSCE	80 menit	Mampu melakukan osce	Mampu melakukan osce	Mampu melakukan osce	0,03/50%
16.	Teaching on site/kehadiran teaching on site	Mahasiswa melakukan pembelajaran lapangan	<i>Teaching on site</i>	80 mnt x 12 hr = 960 mnt	Mahasiswa memahami keadaan dan sistem di laboratorium	Mahasiswa memahami keadaan dan sistem di laboratorium	Mahasiswa memahami keadaan dan sistem di laboratorium	0.52/10%
17	Post test	Post test	Ujian	60 menit				0.03/7,6%
								2/100%

DAFTAR PENYAKIT

Tingkat Kemampuan 1

Lulusan dokter mampu mengenali dan menjelaskan gambaran klinik penyakit dan mengetahui cara yang paling tepat untuk mendapatkan informasi lebih lanjut mengenai penyakit tersebut. Selanjutnya, dokter dapat menentukan rujukan yang paling tepat bagi pasien. Lulusan dokter juga mampu menindaklanjuti kembali sesudah dari rujukan.

Tingkat Kemampuan 2

Lulusan dokter mampu membuat diagnosis klinik terhadap penyakit tersebut dan menentukan rujukan yang paling tepat untuk penanganan pasien selanjutnya. Lulusan dokter juga mampu menindaklanjuti sesudah kembali dari rujukan.

Tingkat Kemampuan 3

3A: Bukan Gawat Darurat

Lulusan dokter mampu membuat diagnosis klinik dan memberikan terapi pendahuluan pada keadaan yang bukan gawat darurat. Lulusan dokter mampu menentukan rujukan yang paling tepat bagi penanganan pasien selanjutnya. Lulusan dokter juga mampu menindaklanjuti sesudah kembali dari rujukan.

3B: Gawat Darurat

Lulusan dokter mampu membuat diagnosis klinik dan memberikan terapi pendahuluan pada keadaan gawat darurat demi menyelamatkan nyawa atau mencegah keparahan dan/atau kecacatan pada pasien. Lulusan dokter mampu menentukan rujukan yang paling tepat bagi penanganan pasien selanjutnya. Lulusan dokter juga mampu menindaklanjuti sesudah kembali dari rujukan.

Tingkat Kemampuan 4

Lulusan dokter mampu membuat diagnosis klinik dan melakukan penatalaksanaan penyakit tersebut secara mandiri dan tuntas.

SKDI untuk kepaniteraan elektif manajemen sepsis adalah 3B

Penilaian Kelulusan:

1. Pre test	2.5
2. Kuliah/Diskusi (11x0.9)	10.0
3. Jurnal Reading	10.0
4. Aptitude/kehadiran	10.0
5. Teaching on site (10x1)	10.0
6. OSCE/long case	50.0
7. Post Test	<u>7.5</u>
Total:	100

Modul Pembelajaran

1. Definisi, istilah pada sepsis (SIRS, SOFA, QSOFA, sepsis, sepsis berat, syok sepsis, MODS, DIC, PELOD-2, *National Early Warning Score* (NEWS), atau *Modified Early Warning Score* (MEWS))
2. Tatalaksana Sepsis: *Bedside Reference Guide*
3. Alloanamnesis, pemeriksaan fisik, kriteria SIRS, SOFA, PELOD-2, Sepsis pada anak dan bayi.
4. Pemeriksaan penunjang yang efektif pada Sepsis
5. Pedoman tatakasana, Parameter Hemodinamik pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis Mampu menjelaskan dan menentukan follow up penderita sepsis
6. Mampu menjelaskan tatalaksana persiapan rujukan sepsis
7. Mampu menjelaskan dan memahami hasil kultur seperti serta pemilihan antimikroba
8. Mampu menjelaskan istilah resistensi antibiotika seperti MIC, antimikroba resisten (ESBL, CARBAPENEMASE, MRSA dll)
9. Mampu menjelaskan promosi, preventif dan edukasi kasus sepsis
10. Kapita selecta sepsis.

Modul 1

A. Pendahuluan

1. Deskripsi Singkat

Pada materi ini dijabarkan tentang pengertian singkat tentang istilah yang lazim digunakan pada sepsis mulai dari pengertian, hingga interpretasi

2. Capaian Pembelajaran Lulusan (CPL)

Pada akhir blok ini diharapkan mahasiswa mampu memahami:

1. Berperilaku baik, bermoral, beretika, disiplin dan profesional sesuai dengan kepribadian dan profesional yang berbasis pada ketujuh area kompetensi (SKDI 2012 dan 2024) yaitu
 - a. Berfikir secara aktif, reflektif, analitik, konstruktif, konseptual, rasional dan holistic
 - b. Mendapatkan informasi ilmiah dari berbagai sumber
 - c. Berkomunikasi dan mempresentasikan informasi ilmiah yang diperoleh dalam kelompok belajar

1.4 Menvisualisasi informasi dalam bentuk multimedia (poster, makalah, presentasi oral dalam bentuk Power Point)

2. Memahami pengertian laboratorium sepsis

3. Kemampuan Akhir

Kemampuan akhir yang akan dimiliki oleh mahasiswa setelah mempelajari Modul 1 ini adalah mahasiswa mampu memahami istilah lazim tentang sepsis.

4. Kegunaan Modul 1

Kegunaan atau manfaat dari Modul 1 ini adalah mahasiswa setelah mempelajari Modul ini adalah mahasiswa mampu memahami istilah sepsis serta interpretasinya

5. Materi Pokok dan Sub Materi Pokok

- a. Pengantar sepsis
- b. Istilah yang sering digunakan pada sepsis
- c. Interpretasi praktis penggunaan

Kegiatan Pembelajaran 1: Istilah pada sepsis (SIRS, SOFA, QSOFA, sepsis, sepsis berat, syok sepsis, MODS, DIC, NEWS, PELOD)

Sepsis adalah kondisi darurat medis yang terjadi ketika tubuh bereaksi berlebihan terhadap infeksi.

Sepsis terjadi ketika infeksi menyebabkan perubahan sistemik dalam tubuh, yang mengganggu fungsi normal organ dan sistem tubuh.

Oleh karena itu, deteksi dini serta pengobatan yang tepat menjadi kunci untuk mengatasi dan meminimalkan risiko komplikasi.

Pada sepsis, sistem imun tubuh melawan infeksi secara berlebihan dan tidak terkendali. Keadaan ini mengakibatkan serangkaian perubahan pada fungsi tubuh, bahkan menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem organ.

Menurut *The Sepsis Manual, 7th Edition* oleh *The UK Sepsis Trust* (2024), kelompok berikut memiliki kerentanan lebih besar terhadap sepsis:

1. Bayi dan anak-anak.

2. Lansia (di atas 65 tahun).
3. Orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah.
4. Pengidap penyakit kronis.
5. Pasien pascabedah atau cedera berat.
6. Wanita hamil atau pascapersalinan.
7. Individu dengan infeksi berulang.

Pada penelitian yang diterbitkan di jurnal SAGE Open Medicine, sepsis dipahami sebagai kondisi kompleks yang melibatkan tidak hanya infeksi dan respons imun, tetapi juga gangguan dalam pembekuan darah, penurunan fungsi sistem kekebalan, dan kerusakan organ.

Salah satu cara dalam penanganan sepsis adalah penerapan early goal-directed therapy (terapi tujuan awal), yang menekankan identifikasi cepat pasien berisiko tinggi.

Pemberian antibiotik yang tepat serta perawatan pendukung yang cepat dan terukur, terbukti mampu meningkatkan keberhasilan penanganan sepsis, selain itu, intervensi seperti resusitasi hemodinamik, penggunaan ventilator yang sesuai, dan transfusi darah juga menjadi elemen penting.

Sebelum mendiagnosis secara tepat dan cepat, kita harus memahami beberapa istilah yang penting, yaitu:

1. *Systemic inflammatory responses syndrome (SIRS)*
2. Infeksi
3. Sepsis
4. *The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score* dan *qSofa*
5. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 (PELOD-2)*
6. *National Early Warning Score (NEWS)*
7. *Modified Early Warning Score*
8. *Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS)*.

1. Systemic Inflammatory Responses Syndrome

Beberapa istilah yang harus dipahami sehubungan dengan sepsis antara lain: infeksi, bakteremia, SIRS, sepsis, sepsis berat, syok

sepsis, dan *Multiorgan Dysfunction Syndrome*. *Systemic inflammatory responses syndrome* merupakan kumpulan gejala yang dapat disebabkan oleh iskemia, proses inflamasi, trauma, infeksi atau gabungan dari beberapa keadaan di atas. Infeksi adalah respon inflamasi akibat adanya mikroorganisme atau invasi mikroorganisme ke jaringan. Bakteremia adalah ditemukannya bakteri pada darah. (Burdette, 2010).

Sepsis berdasarkan American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus tahun 1992 didefinisikan sebagai suatu infeksi yang melibatkan dua atau lebih manifestasi SIRS: (1) suhu tubuh lebih dari 38⁰C atau kurang dari 36⁰C, (2) frekuensi nadi lebih dari 90 kali dalam satu menit, (3) frekuensi pernapasan lebih dari 20 kali dalam satu menit atau PCO₂ kurang dari 32 mmHg, (4) jumlah leukosit lebih dari 12.000 sel/uL atau kurang dari 4000 sel/uL atau lebih dari 10% *immature (band) forms*. Perlu juga diketahui bahwa untuk menentukan kriteria SIRS, klinisi harus memperhatikan keadaan penderita sebagai berikut:

- a) usia yang cukup ekstrim (sangat muda atau sangat tua) memungkinkan SIRS tidak bermanifestasi seperti kriteria SIRS diatas, sehingga perlu perhatian khusus, misal pada bayi yang baru lahir akan memiliki frekuensi nadi lebih dari 100 kali per menit. Pada orang yang usia lanjut cenderung memiliki gangguan pernapasan sehingga frekuensi napas dapat menjadi lebih cepat atau melambat,
- b) penderita yang sedang mengonsumsi obat golongan *beta-blocker* atau *calcium channel blocker* yang dapat menurunkan frekuensi nadi sehingga bisa tidak meningkat, demikian juga adrenalin dan steroid yang akan meningkatkan nadi,
- c) tekanan darah tidak termasuk dalam kriteria SIRS, namun hal ini tetap merupakan biomarker yang penting. Pada hipotensi, penetapan akses pembuluh darah dan resusitasi cairan menjadi penting, namun hubungan antara hipotensi dan SIRS tidak selalu berkorelasi kecuali pada keadaan sepsis,
- d) frekuensi napas yang rendah dapat merupakan suatu tanda kegawatan penderita (Burdette, 2010).

Patofisiologi SIRS meskipun banyak macamnya bergantung penyebabnya. Inflamasi adalah respon tubuh yang non spesifik

terhadap kimia, trauma, atau infeksi. *Systemic inflammatory responses syndrome* ditandai dengan adanya hipersitokinememia (Aryana, 2006).

Proses inflamasi merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan respon imunologis humoral dan seluler, komplemen dan sitokin (Burdette, 2010). Pada SIRS terjadi patogenesis yang sangat kompleks, melibatkan banyak sel, dan merangsang sekresi berbagai hormon.

Hubungan interaksi respon tubuh dengan SIRS dapat dibagi atas tiga tahap (Burdette, 2010) :

- 1) Pada awal proses, sitokin lokal akan diproduksi sebagai respon terhadap inflamasi, sehingga diharapkan dapat memperbaiki kerusakan dan mengaktifkan *reticular endothelial system*.
- 2) Sejumlah kecil sitokin lokal dilepaskan ke dalam sirkulasi untuk meningkatkan respon lokal. Keadaan ini menyebabkan stimulasi growth factor dan melibatkan makrofag dan trombosit. Respon fase akut ini biasanya dipengaruhi oleh penurunan mediator proinflamasi dan pelepasan antagonis endogen, tujuannya adalah homeostasis.
- 3) Jika proses homeostasis tidak berjalan dengan baik, maka akan terjadi reaksi sistemik. Pada keadaan ini sitokin yang dihasilkan akan bersifat destruktif dan tidak bersifat proteksi lagi. Konsekuensi yang terjadi pada keadaan ini adalah aktivasi jalur humoral, aktivasi RES dan mengakibatkan penurunan sirkulasi darah. Hal ini menyebabkan disfungsi organ tubuh.

Pada patofisiologi sepsis, sistem kekebalan alami adalah pertahanan lini pertama tubuh terhadap infeksi yang diaktifkan bila ada mikroorganisme patogen masuk melewati pertahanan fisik, mekanik dan kimiawi tubuh. Sistem kekebalan alami bisa berupa seluler yang terdiri dari sel monosit, makrofag, neutrofil, eosinofil, sel *Natural Killer* dan humoral berupa protein terlarut seperti komplemen, *C Reactive Protein* dan sitokin.

Sistem kekebalan yang didapat akan membantu sistem kekebalan alami melalui aktivitas sel limfosit. Limfosit T bersifat seluler dan limfosit B bersifat humoral. Sistem imun akan diaktifkan oleh protein patogen yang dapat berasal dari berbagai jenis mikroorganisme, misalnya endotoksin (*lipopolysaccharide*),

peptidoglycan, lipoechoic acid, lipopeptide, flagelin, mannan dan virus RNA. Kegagalan sistem imun mengatasi infeksi dan menimbulkan reaksi imun yang tidak sesuai, dan dikatakan sebagai sepsis (Aryana 2006) (Kresno, 2009).

Sitokin adalah elemen kunci pada patofisiologi sepsis. Sitokin yang dihasilkan oleh sel yang mengalami injuri bersifat sebagai *peptide immunoregulator* yang polimorfik. Sitokin *Tumor Necrosing Factor- α* , interleukin IL-1 dan IL-8 sebagai sitokin proinflamasi dan IL-6, IL-10 sebagai sitokin anti inflamasi (Aryana, 2006) (Kresno, 2009).

TNF- α dan IL-1 telah terbukti akan dilepas dalam jumlah besar dalam waktu satu jam setelah terjadinya proses SIRS dan memiliki efek lokal dan sistemik. Dalam penelitian in vitro menunjukkan bahwa kedua sitokin ini diberikan secara tersendiri tidak menghasilkan respon hemodinamik signifikan, namun akan menyebabkan cedera paru yang parah dan hipotensi bila diberikan bersamaan. TNF- α dan IL-1 bertanggung jawab terhadap demam dan pelepasan hormon stress seperti norepinephrine, vasopressin dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (Burdette, 2010).

Sitokin lain, terutama IL-6, merangsang pelepasan reaktan fase akut seperti CRP dan PCT. Infeksi juga terbukti menghasilkan TNF- α lebih banyak daripada trauma dan meningkatkan pelepasan IL-6 dan IL-8. Hal ini menjelaskan mengapa pada infeksi dapat mengakibatkan demam lebih tinggi dibandingkan trauma (Burdette, 2010).

Toksin mikroba akan merangsang produksi TNF- α dan IL-1 menyebabkan adesi leukosit pada endotel dan mensekresi protease (bahan pengganti alat tubuh yang rusak) dan metabolit arakidonat. Hal ini akan mengaktifasi sistem hemostasis. Ada beberapa faktor yang berperan pada proses ini, yaitu: respon tubuh, peranan sel endotel, monosit, aktivasi sistem inflamasi dan koagulasi. Hal ini berperan dalam menentukan prognosis pasien sepsis. Inflamasi dan koagulasi merupakan dua keadaan yang akan saling berpengaruh untuk menentukan prognosis pasien yang mengalami infeksi. Pada SIRS terjadi reaksi sitokin proinflamasi sehingga sitokin akan meningkat (hipersitokinemia) (Aryana, 2006).

Saat ini muncul teori baru tentang sepsis karena dari penelitian terdahulu terbukti bahwa peran reaksi proinflamasi tidak dominan sehingga pada konsep baru sepsis ditambahkan dua istilah baru yaitu

Compensatory Anti Inflammatory Responses dan Mixed Proinflammatory and Antiinflammatory Responses.

Pada konsep baru dijelaskan ada lima tahapan terjadinya MODS pada sepsis:

- 1) stadium reaksi lokal,
- 2) stadium respon sistemik awal,
- 3) stadium inflamasi sistemik massif,
- 4) stadium imunosupresif massif,
- 5) stadium *immune dissonance*.

Penjelasan konsep baru yang menyebabkan MODS adalah sebagai berikut:

1. Stadium reaksi lokal

Respon awal tubuh adalah menginduksi mediator proinflamasi untuk menghancurkan jaringan yang rusak, benda asing, bakteri dan merangsang pertumbuhan jaringan baru. Kompensasi mediator anti inflamasi segera muncul untuk mencegah agar proinflamasi tidak terlalu destruktif. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, reseptor TNF- α terlarut, antagonis reseptor IL-1, *tumor growth factor* dan mediator lainnya bertujuan mengurangi ekspresi *Major Histocompatibility Complex* kelas II, menurunkan aktivitas *Antigen Presenting Cell*, dan menurunkan aktivitas sel untuk memproduksi sitokin inflamasi. Semua reaksi ini berlangsung lokal tanpa reaksi sistemik berlebihan.

2. Stadium respon sistemik awal

Bila mediator proinflamasi sudah berada di sirkulasi maka keadaan ini menandakan kerusakan jaringan dan bakteri yang ada tidak dapat dikontrol oleh reaksi lokal saja. Mediator proinflamasi akan membantu neutrofil, sel limfosit T, dan B, trombosit dan faktor koagulasi menuju kearah lokasi injuri atau infeksi. Reaksi ini akan merangsang respon kompensasi sistemik anti inflamasi, sehingga terjadi respon tubuh untuk menurunkan sistemik proinflamasi. Manifestasi klinis yang terjadi biasanya tidak berat dan jarang menimbulkan disfungsi organ,

3. stadium inflamasi sistemik massif

Pada stadium ini terjadi kehilangan mekanisme regulasi respon proinflamasi sehingga timbul manifestasi klinis SIRS. Hal ini terjadi akibat dari:

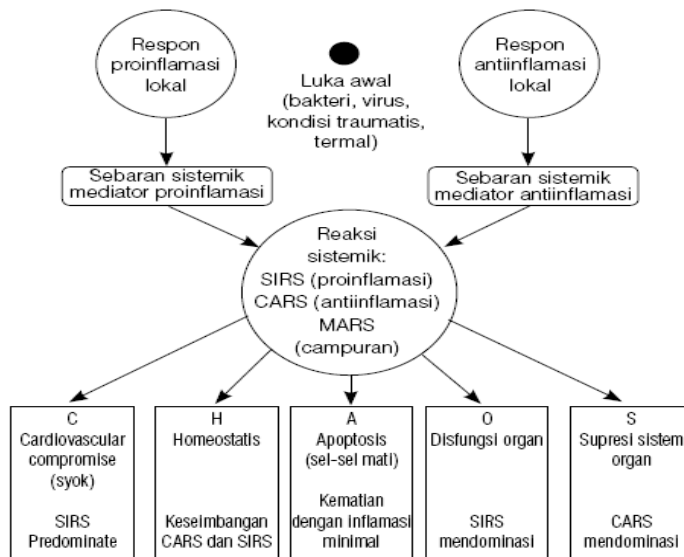
- a) progresivitas disfungsi endotel sehingga terjadi peningkatan permeabilitas mikropiler,
- b) trombosit akan memblok mikrosirkulasi sehingga timbul iskemia atau injuri reperfusi dan menginduksi *Heat Shock Protein*,
- c) aktivasi sistem koagulasi dan gangguan jalur inhibisi protein C dan protein S,
- d) adanya vasodilatasi dan gangguan distribusi aliran darah sehingga pasien jatuh pada fase syok. Pada stadium ini merupakan ancaman terjadinya disfungsi organ dan *multiple organ failure* bila homeostasis tidak segera diatasi.

4. stadium imunosupresi massif

Reaksi antiinflamasi tidak efektif lagi dan menyebabkan terjadinya imunodefisiensi (*immune paralysis* atau CARS). Pada CARS didapatkan ekspresi *human leucocyte antigen* HLA DR menurun kurang dari 30%. Menurunnya HLA-DR akan membuat kondisi penderita bertambah buruk.

5. stadium imunologi *dissonance*

merupakan stadium akhir dari sepsis. Pada stadium ini terjadi ketidaksesuaian sistem imunomodulator dan biasanya akan statis dan menyebabkan kematian.



Gambar 1, Konsep Baru Sepsis

Sepsis yang didefinisikan sebagai respon inflamasi sistemik ternyata tidak sepenuhnya menjadi respon inflamasi. Penelitian lain mendapatkan bahwa ternyata sepsis adalah suatu kondisi immunosupresif. Hal ini didasari oleh didapatkannya bukti bahwa pada sepsis terjadi kehilangan kemampuan pada reaksi hipersensitivitas tipe lambat dan kemampuan eliminasi infeksi (Aryana, 2006).

2. Infeksi

Infeksi adalah penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme, seperti virus, bakteri, jamur, atau parasit. Mikroorganisme ini bisa masuk ke dalam tubuh manusia dan berkembang biak.

Infeksi lokal adalah infeksi yang hanya memengaruhi satu bagian tubuh. Infeksi sistemik adalah infeksi yang menyebar ke seluruh tubuh melalui aliran darah. Sepsis, yang merupakan respons tubuh yang berlebihan terhadap infeksi, adalah contoh infeksi sistemik.

3. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score dan qSofa

The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) adalah sistem penilaian yang menilai kinerja beberapa sistem organ dalam tubuh (neurologis, darah, hati, ginjal, dan tekanan darah/ hemodinamik) dan memberikan skor berdasarkan data yang diperoleh di setiap kategori.

Quick The Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) diperkenalkan oleh Konsensus Definisi Internasional Ketiga untuk Sepsis dan Syok Septik (“Sepsis-3”) sebagai versi sederhana dari Penilaian Kegagalan Organ Berurutan (SOFA).

4. *National Early Warning Score* (NEWS)

NEWS dan versi terbarunya, NEWS2 adalah sistem penilaian yang untuk mendeteksi penurunan kondisi klinis pada pasien dewasa.

Sistem ini didasarkan pada enam parameter, yaitu:

1. laju pernapasan,
2. saturasi oksigen,
3. tekanan darah sistolik, denyut nadi,
4. kesadaran
5. suhu.

NEWS2 telah diadopsi secara luas di Inggris dan juga digunakan dalam situasi gawat darurat dan ambulans.

Physiological parameter	3	2	1	Score 0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Gambar 2 penilaian *National Early Warning Score* (NEWS)

NEW score	Clinical risk	Response
Aggregate score 0–4	Low	Ward-based response
Red score Score of 3 in any individual parameter	Low–medium	Urgent ward-based response*
Aggregate score 5–6	Medium	Key threshold for urgent response*
Aggregate score 7 or more	High	Urgent or emergency response**

Gambar 3 Interpretasi NEWS.

5. *Modified Early Warning Score* (MEWS)

Modified Early Warning Score adalah sistem penilaian klinis yang digunakan untuk menilai tingkat keadaan fisiologis pasien. Sistem ini mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami perburukan terutama pasien di ICU. Peningkatan MEWS menunjukkan peningkatan risiko kematian.

MEWS							
Modified Early Warning Score (MEWS)							
Score	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory rate		< 9		9 - 14	15 - 20	21 - 30	> 30
Saturation rate (with therapy)	< 90						
Heart frequency		< 40	40 - 50	51 - 100	101 - 110	111 - 130	> 130
Systolic blood pressure	< 70	70 - 80	81 - 100	101 - 200			
Temperature		< 35.1	35.1 - 36.5	36.5 - 37.5	> 37.5		
Consciousness				A	V	P	U
Urine production				< 75mL in the last 4 hours			
Nurse being worried				1 point			
A = Alert V = Response to verbal stimulation P = Response to painful stimulation U = Unresponsive							
RIT protocol							
1. Determine MEWS → MEWS ≥ 3 contact clinician on duty							
2. Clinician on duty assess patient < 30 min and draft a plan for treatment							
3. Effect of treatment is analyzed < 60 min							
4. If no effect of treatment → clinician on duty contacts RIT							
5. If not complied with 2,3,4 → clinician on duty or nurse contacts RIT							
6. Document aberrant parameters in the patient' charts							

doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160811.g001>

Gambar 4 Sistem MEWS

6. *Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS)*

Merupakan kondisi saat janin mengalami peradangan sistemik, sering kali sebagai respons terhadap infeksi atau cedera intrauterin. Peradangan ini, yang ditandai dengan peningkatan mediator inflamasi seperti sitokin (IL-6, IL-1, TNF) dan respons seluler dengan peningkatan neutrofil dan sel T. FIRS sebenarnya identic dengan SIRS.

Pada FIRS, sistem kekebalan tubuh janin akan diaktifkan sehingga mengakibatkan inflamasi pada cairan ketuban atau sirkulasi plasenta-janin. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan kadar IL-6 plasma janin (lebih dari 11 pg/ml), dan/atau bukti funisitis atau vaskulitis korionik pada histologi plasenta.

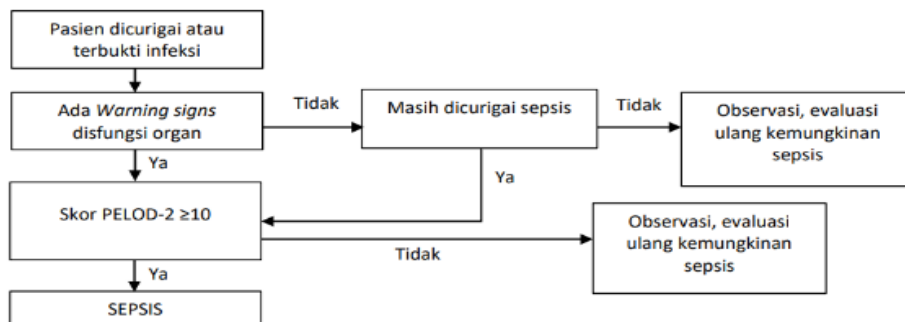
Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)

PELOD adalah sistem penilaian yang digunakan untuk mengetahui disfungsi organ pada anak yang sakit kritis. Semakin tinggi skor PELOD-2, semakin tinggi resiko kematian. Nilai potong PELOD-2 adalah ≥ 10 .

Tabel 4. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2*

Disfungsi organ dan variabel	Poin Berdasarkan Tingkat Keparahannya						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi <i>Glasgow Coma Score</i> <i>Pupillary reaction</i>	≥ 11 Kedua -nya reaktif	5 - 10			3 - 4	Kedua -nya non - reaktif	
Kardiovaskular Laktatemia (mmol/L) Mean arterial pressure (mmHg)	< 5.0	5.0 - 10.9			≥ 11.0		
0 - < 1 bulan	≥ 46		31 - 45	17 - 30			≤ 16
1 - 11 bulan	≥ 55		39 - 54	25 - 38			≤ 24
12 - 23 bulan	≥ 60		44 - 59	31 - 43			≤ 30
24 - 59 bulan	≥ 62		46 - 61	32 - 44			≤ 31
60 - 143 bulan	≥ 65		49 - 64	36 - 48			≤ 35
≥144 bulan	≥ 67						
			52 - 68	38 - 51			≤ 37
Renal Kreatinin (μmol/L)							
0 - < 1bulan	≤ 69		≤ 70				
1 - 11 bulan	≤ 22		≤ 23				
12 - 23 bulan	≤ 34		≤ 35				
24 - 59 bulan	≤ 50		≤ 51				
60 - 143 bulan	≤ 58		≤ 59				
≥144 bulan	≤ 92		≤ 93				
Respiratori PaO ₂ (mmHg)/FiO ₂ PaCO ₂ (mmHg) Ventilasi invasif	≥ ≤ Tidak	59 - 94	≤ 60	≥ 95 ya			
Hematologi Hitung sel darah putih (× 10 ⁹ /L) Platelet (× 10 ⁹ /L)	> 2 ≥ 142	77 - 141	≤ 2 ≤ 76				

Alur penegakan diagnosis sepsis tertera pada berikut ini:



Modul 2

A. Pendahuluan

1. Deskripsi Singkat

Pada materi ini dijabarkan tentang pengertian singkat tentang sepsis pada dewasa mulai dari pengertian, hingga interpretasi dan tatalaksana.

2. Capaian Pembelajaran Lulusan (CPL)

Pada akhir blok ini diharapkan mahasiswa mampu memahami:

1. Berperilaku baik, bermoral, beretika, disiplin dan profesional sesuai dengan kepribadian dan profesional yang berbasis pada ketujuh area kompetensi (SKDI 2012 dan 2024) yaitu
 - a) Berfikir secara aktif, reflektif, analitik, konstruktif, konseptual, rasional dan holistic
 - b) Mendapatkan informasi ilmiah dari berbagai sumber
 - c) Berkomunikasi dan mempresentasikan informasi ilmiah yang diperoleh dalam kelompok belajar
- 1.4 Menvisualisasi informasi dalam bentuk multimedia (poster, makalah, presentasi oral dalam bentuk Power Point)
2. Memahami pengertian laboratorium sepsis

3. Kemampuan Akhir

Kemampuan akhir yang akan dimiliki oleh mahasiswa setelah mempelajari Modul 2 ini adalah mahasiswa mampu memahami lazim tentang sepsis pada dewasa.

4. Kegunaan Modul 2

Kegunaan atau manfaat dari Modul 2 ini adalah mahasiswa setelah mempelajari Modul ini adalah mahasiswa mampu memahami dan melakukan, menangani kasus sepsis pada dewasa.

5. Materi Pokok dan Sub Materi Pokok

- a) Pengantar sepsis
- b) Diagnosa sepsis
- c) Interpretasi klinis
- d) Tatalaksana
- e) Edukasi

Kegiatan Pembelajaran 2:

Tatalaksana Sepsis: *Bedside Reference Guide*

(dr. Achnes Pangaribuan, M.Biomed, Sp.PD, FINASIM)

PENDAHULUAN

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons tuan rumah (*host*) terhadap infeksi. Syok septik harus dianggap sebagai bagian dari sepsis yang melibatkan gangguan sirkulasi, seluler, dan gangguan metabolisme yang memberikan kontribusi pada risiko yang lebih besar terhadap mortalitas dibandingkan oleh sepsis saja. Baik sepsis maupun syok septik merupakan penyebab utama meningkatnya morbiditas serta mortalitas dan menjadi tantangan bagi dokter layanan primer dan gawat darurat karena insidennya semakin meningkat dengan kompleksitas patofisiologi, molekuler, genetik, dan manifestasi klinis. ^[1]

Sepsis sangat penting secara klinis dan bertanggung jawab untuk lebih dari sepertiga dari angka seluruh kunjungan rumah sakit dan sekitar 50% dari semua unit perawatan intensif (ICU).^[2] Berdasarkan data yang dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO) pada tahun 2017, terdapat 31 juta kasus sepsis dan 24 juta kasus syok sepsis diseluruh dunia, dengan angka kematian mencapai 6 juta kasus. Hal ini memberikan beban ekonomi yang besar pada sumber daya layanan kesehatan yang kemungkinan akan memburuk mengingat peningkatan nyata dalam kejadian sepsis. Salah satu penyebab kematian disebabkan karena terlambatnya penanganan awal sepsis terutama saat masih di Unit Gawat Darurat; keterlambatan ini sering disebabkan waktu tunggu hasil laboratorium dan hasil penunjang lainnya. Penanganan pasien dengan syok septik harus segera dilakukan pada 1 jam awal (*hour-1 bundle*). ^[3]

Sepsis adalah akibat umum dari infeksi, berhubungan dengan angka kematian > 25%. Meskipun sepsis yang didapat dari komunitas lebih umum terjadi, infeksi yang didapat di rumah sakit lebih mematikan. Faktor risiko Sepsis meningkat pada kelompok usia <1 tahun, lansia >75 tahun, pasien dengan komorbiditas (gagal jantung, gagal ginjal kronis, penyakit paru obstruktif/PPOK, diabetes mellitus,

keganasan/kanker, dementia), pasien imunokompromi, kehamilan atau 6 minggu pasca terminasi kehamilan, dan kelahiran prematur.^[4] Tempat infeksi yang paling umum adalah paru-paru, diikuti oleh infeksi perut, infeksi darah terkait kateter, dan infeksi saluran kemih. Sepsis gram negatif lebih sering terjadi dibandingkan infeksi gram positif, namun sepsis juga dapat disebabkan oleh patogen jamur dan virus.^[5]

DEFINISI

Istilah sepsis berasal dari Bahasa Yunani “*sepo*” yang artinya membusuk dan pertama kali dituliskan dalam suatu puisi yang dibuat oleh Homer (abad 18 SM). Kemudian pada tahun 1914 Hugo Schottmuller secara formal mendefinisikan “*septicaemia*” sebagai penyakit yang disebabkan oleh invasi mikroba ke dalam aliran darah. Berbagai variabel klinis digunakan untuk skrining sepsis, seperti kriteria sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS), kriteria *Quick Sequential Organ Failure Score* (qSOFA) atau *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), *National Early Warning Score* (NEWS), atau *Modified Early Warning Score* (MEWS).^[6, 7]

Tahun 1991, *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) mengeluarkan suatu konsensus mengenai *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), sepsis, dan sepsis berat. Sindrom ini merupakan suatu kelanjutan dari inflamasi yang memburuk dimulai dari SIRS menjadi sepsis, sepsis berat dan septik syok.^[8] Pada tahun 2001, SSCM, ACCP dan *European Society of Critical Care* (ESICM) merevisi definisi sepsis dan menambahkan tingkatan dari sepsis dengan akronim PIRO (Predisposition, Infection, Response to the infectious challenge, and Organ dysfunction). Kemudian pada tahun 2016, SCCM dan ESCIM mengeluarkan konsensus internasional yang ketiga yang bertujuan untuk mengidentifikasi pasien dengan waktu perawatan di ICU dan risiko kematian yang meningkat. Konsensus ini menggunakan skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*) dengan peningkatan angka sebesar 2, dan menambahkan kriteria baru seperti adanya peningkatan kadar laktat walaupun telah diberikan cairan resusitasi dan penggunaan vasopressor pada keadaan hipotensi.^[8]

Skrining awal dan cepat dapat dilakukan di setiap unit gawat darurat. Kriteria baru sepsis menggunakan *Sequential Organ Failure*

Assessment (SOFA). SOFA melakukan evaluasi terhadap fungsi fisiologis, respirasi, koagulasi, hepatik, sistem saraf pusat, dan ginjal. Makin tinggi skor SOFA akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas sepsis. Kriteria simpel menggunakan qSOFA. qSOFA dinyatakan positif apabila terdapat 2 dari 3 kriteria. Skoring tersebut cepat dan sederhana serta tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium.

Definisi	Sepsis (1992)	Sepsis (2011)	Sepsis (2016)
Sepsis	Kriteria SIRS bila ditemukan 2 gejala atau lebih tanda sebagai berikut : - Suhu >38°C atau <36°C - Detak jantung >90 kali/menit - Frekuensi pernapasan >20 kali/menit atau PaCO₂<32 mmHg - Jumlah leukosit >12000 atau <4000/mm³ atau ditemukan sel leukosit muda >10% - Disertai dengan fokal infeksi	Kriteria SIRS ditambah dengan fokal infeksi Disertai dengan kriteria hemodinamik, inflamasi, dan kriteria gangguan fungsi organ	Skor SOFA ≥2 qSOFA ≥2
Sepsis Berat	Kriteria sama	Kriteria sama	Definis sepsis berat dihilangkan
Renjatan/syok septic	Kriteria sama	Kriteria sama	Sepsis dengan hipotensi Kadar serum laktat ≥2 mmol/L yang menetap walaupun telah diberikan terapi cairan sehingga dibutuhkan pemberian vasopressor untuk mempertahankan MAP > 65 mmHg

Tabel 1. Kriteria Sepsis 1992-2016

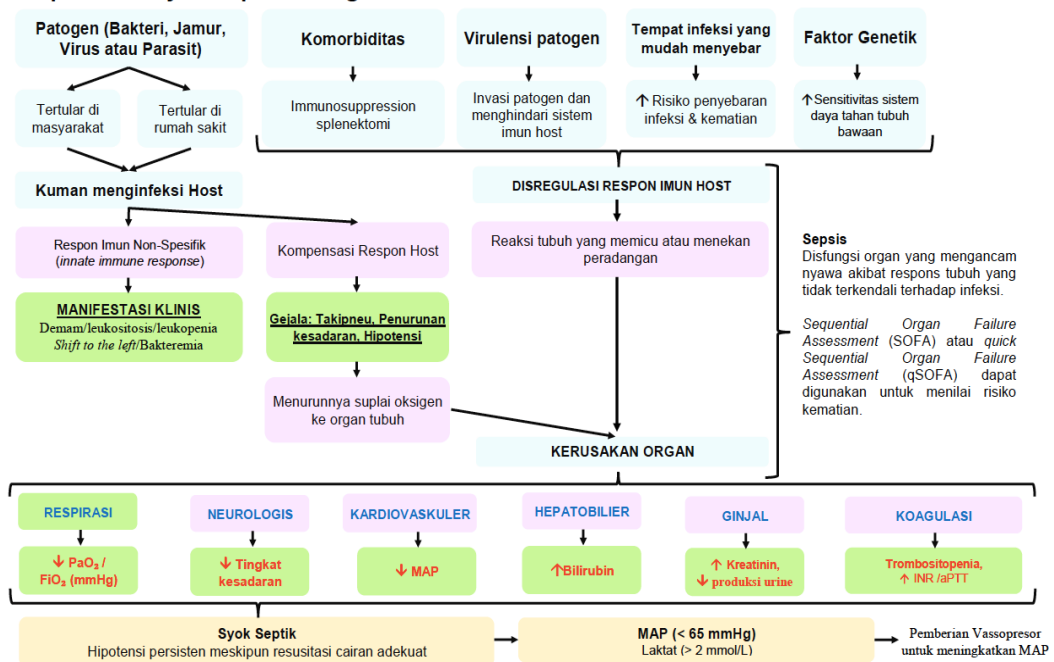
Syok septik dapat diidentifikasi dengan adanya klinis sepsis dengan hipotensi menetap. Kondisi hipotensi membutuhkan tambahan vasopressor untuk mempertahankan kadar MAP > 65 mmHg dan laktat serum >2 mmol/L walaupun telah dilakukan resusitasi. Kriteria SOFA muncul setelah pembaharuan definisi dan kriteria sepsis bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas sepsis. Kriteria tahun 1992 menggunakan istilah Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS). SIRS terdiri dari kriteria umum yang meliputi kondisi vital pasien, terdapat kriteria inflamasi, kriteria hemodinamik, dan kriteria gangguan fungsi organ.

PATOGENESIS SEPSIS

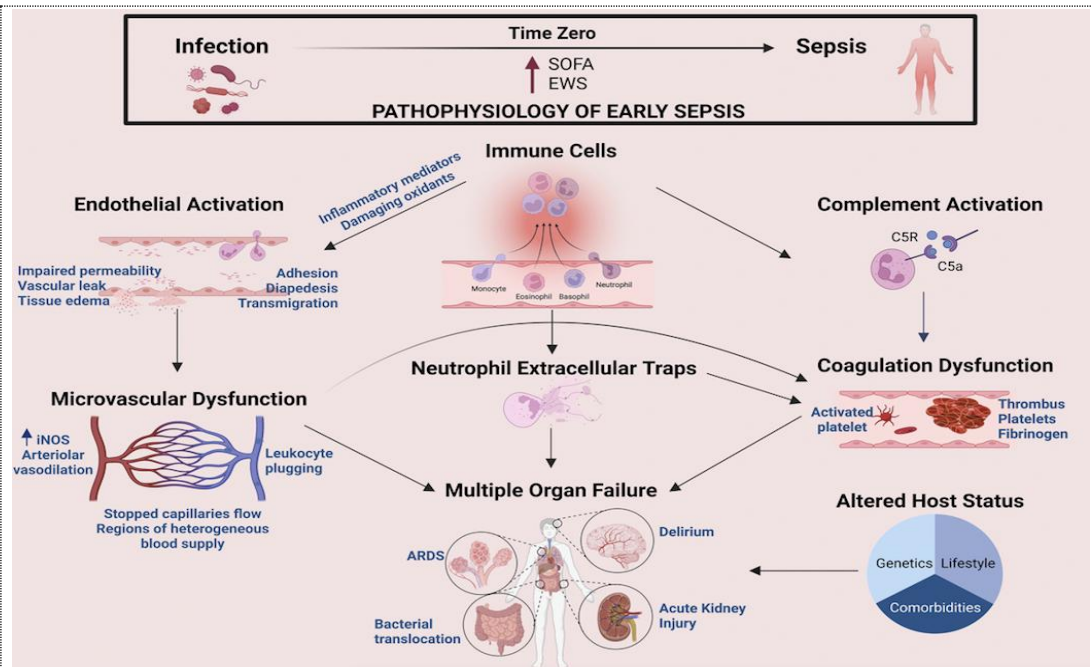
Sepsis adalah kondisi klinis serius yang merupakan respons pasien terhadap infeksi berat dan memiliki tingkat kematian yang sangat tinggi. Respons imun dan fisiologis yang normal akan

mengeradikasi mikroba patogen, dan patofisiologi sepsis disebabkan oleh disregulasi dari reaksi normal ini. Dalam skenario yang ideal, kontak patogen pertama dengan sistem inflamasi harus menghilangkan mikroba dan dengan cepat mengembalikan host ke homeostasis. Respons septik dapat dipercepat karena aktivasi neutrofil dan makrofag/monosit yang berkelanjutan. Peningkatan regulasi molekul kostimulator limfosit dan apoptosis limfosit yang cepat, apoptosis neutrofil yang tertunda, dan peningkatan nekrosis sel/jaringan juga berkontribusi pada patogenesis sepsis.

Sepsis dan Syok Septik: *Patogenesis* dan Temuan Kasus



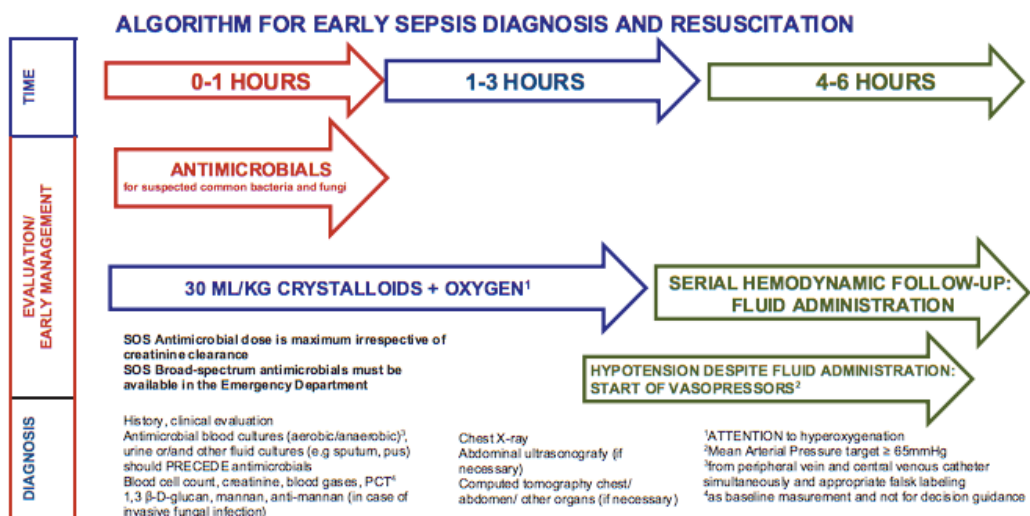
Gambar Patogenesis Sepsis dan Syok Sepsis



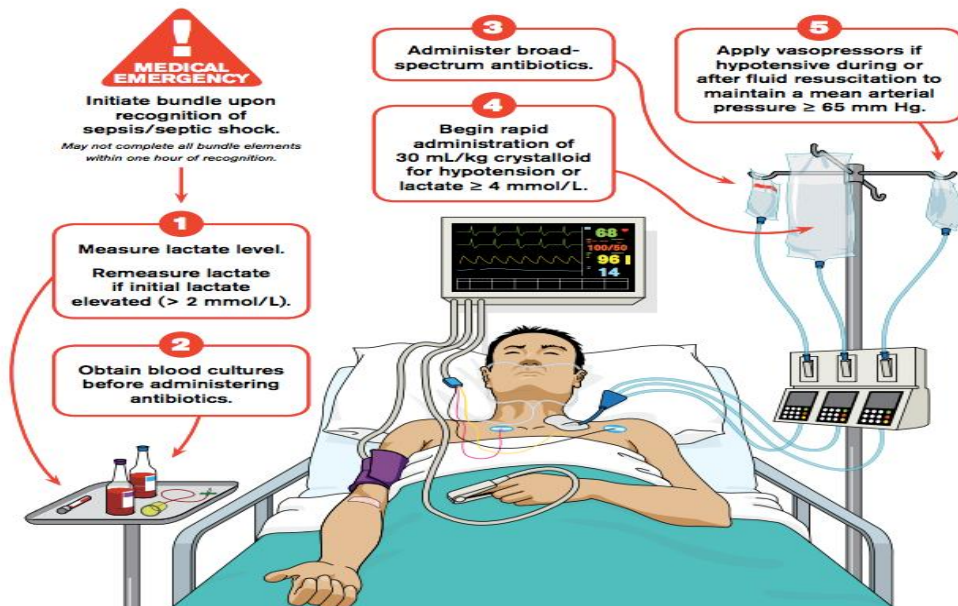
Gambar 2. Patofisiologi Sepsis. Skema peralihan penting dari infeksi ke sepsis disebut “Time Zero”. Mediator pertahanan dari *host* menimbulkan respon sel imun berlebihan yang menstimulasi sistem komplemen dan secara tidak langsung merusak endothelium dan mikrovaskular. EWS, early warning score; iNOS, inducible nitric oxide synthase; SOFA, sequential organ failure assessment

TATALAKSANA SEPSIS

The hour 1 bundle of sepsis harus dilihat sebagai peluang peningkatan kualitas menuju kondisi ideal. Bagi pasien kritis dengan sepsis atau syok septik, waktu adalah hal yang sangat penting. Meskipun waktu mulai untuk paket *The hour 1 bundle of sepsis* adalah pengenalan sepsis, baik sepsis maupun syok septik harus dipandang sebagai keadaan darurat medis yang memerlukan diagnosis cepat dan intervensi segera. Paket jam ke-1 mendorong dokter untuk bertindak secepat mungkin untuk mendapatkan kultur darah, memberikan antibiotik spektrum luas, memulai resusitasi cairan yang tepat, mengukur laktat, dan memulai vasopresor jika ada indikasi klinis. Idealnya semua intervensi ini dimulai pada jam pertama sejak sepsis diketahui namun belum tentu selesai dalam satu jam pertama.



Gambar 3. Algoritma Tatalaksana Sepsis

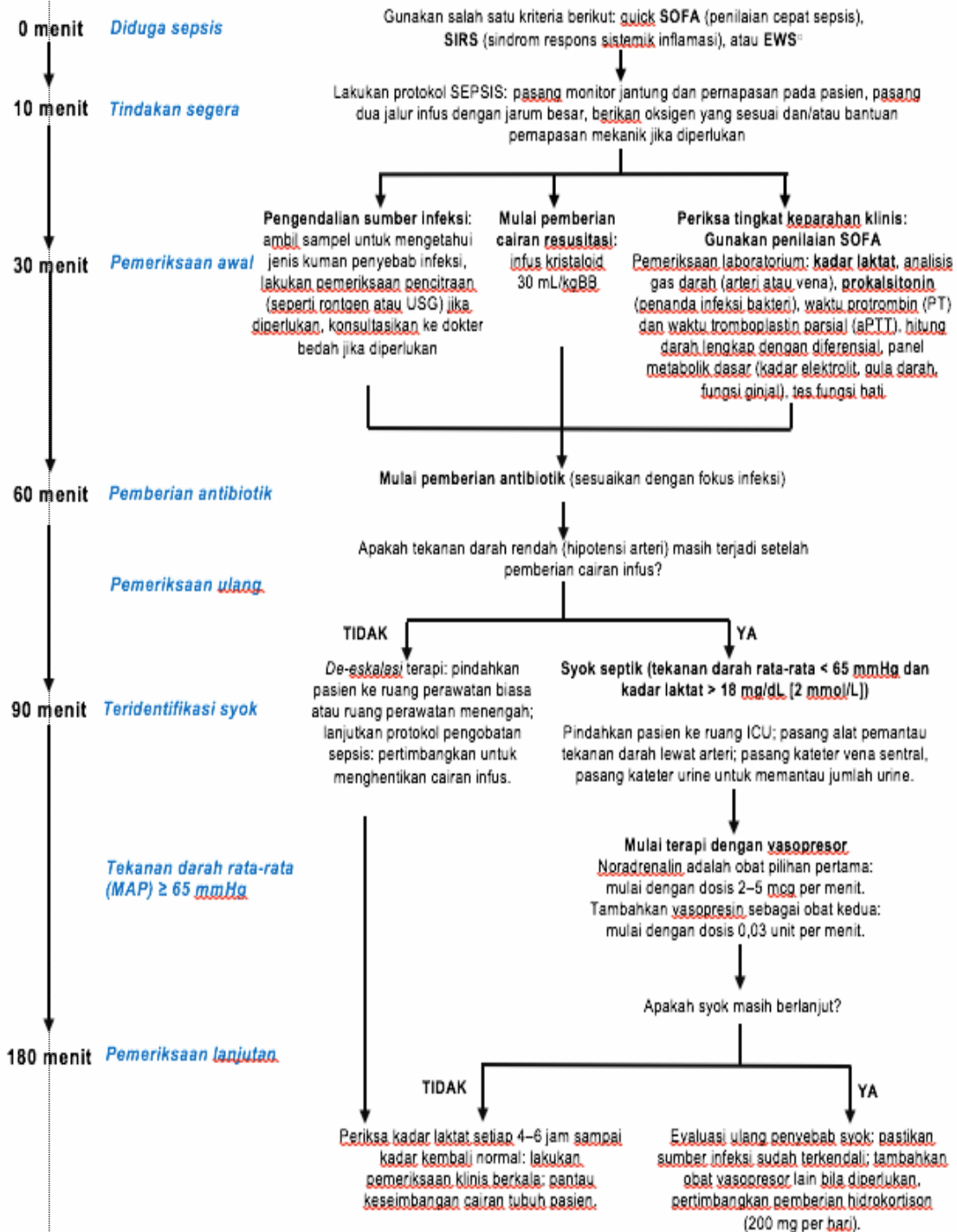


Gambar 4. Evaluasi 1 jam pertama pada Sepsis (*hour-1 bundle*)

Komponen dari penanganan sepsis dan syok spetik adalah resusitasi awal, vasopresor/inotropik, dukungan hemodinamika, pemberian antibiotik awal, kontrol sumber infeksi, diagnosis (kultur dan pemeriksaan radiolog), tatalaksana suportif (ventilasi, dialisis, transfusi) dan pencegahan infeksi Terdapat perubahan bermakna pada *Surviving Sepsis Campaign* 2018 dari rangkaian 3 jam, 6 jam

menjadi rangkaian 1 jam awal (*hour-1 bundle*). Tujuan perubahan ini adalah diharapkan terdapat perubahan manajemen resusitasi awal, terutama mencakup penanganan hipotensi pada syok sepsis.

Algoritme Tatalaksana Sepsis



Gambar 5. Tatalaksana Sepsis

PENGUKURAN LAKTAT SERUM

Peningkatan kadar laktat dapat menunjukkan beberapa kondisi di antaranya hipoksia jaringan, peningkatan glikolisis aerobik yang disebabkan peningkatan stimulasi beta adrenergik atau pada beberapa kasus lain. Peningkatan kadar laktat $>2\text{mmol/L}$ harus diukur pada kondisi 2-4 jam awal dan dilakukan tindakan resusitasi segera.

RESUSITASI CAIRAN

Pemberian cairan merupakan terapi awal resusitasi pasien sepsis, atau sepsis dengan hipotensi dan peningkatan serum laktat. Cairan resusitasi adalah 30 mg/kgBB cairan kristaloid; tidak ada perbedaan manfaat antara koloid dan kristaloid Pada kondisi tertentu seperti penyakit ginjal kronis, dekompensasi kardis, harus diberikan lebih hati-hati.

KULTUR DARAH

Pengambilan kultur darah dilakukan segera, hal tersebut berguna untuk meningkatkan optimalisasi pemberian antibiotik dan identifikasi patogen. Kultur darah sebaiknya dalam 2 preparat terutama untuk kuman aerobik dan anaerobik. Pengujian kultur juga dapat menyingkirkan penyebab sepsis, apabila infeksi patogen tidak ditemukan maka pemberian antibiotik dapat dihentikan

PEMBERIAN ANTIBIOTIK

Penanganan yang diberikan pada 1 jam pertama akan menentukan keberhasilan terapi selanjutnya, salah satunya antibiotik. Penggunaan antibiotik yang rasional berkaitan dengan luaran klinik pasien. Kebutuhan akan terapi anti-mikroba empiris dengan spektrum luas yang segera pada pasien dengan sepsis berat mungkin dapat menyelamatkan nyawa, namun juga dapat memberikan tekanan untuk menggunakan antibiotik secara berlebihan dan mendorong terjadinya resistensi antibiotik. Oleh karena itu, pendekatan penggunaan antibiotik haruslah disertai dengan kewajiban untuk mengendalikan resistensi dengan *de-escalating*

terapi setelah data klinis, mikrobiologi, dan laboratorium serial tersedia. De-eskalasi dapat berupa durasi terapi yang lebih singkat, penggunaan obat berspektrum luas yang lebih sedikit, jumlah obat yang lebih sedikit, atau kombinasi dari intervensi-intervensi tersebut.[5]

Rekomendasi Antibiotik Empiris Pada Kasus Sepsis

Recommendations for Empiric Antimicrobial Therapy in Adults with Sepsis and Septic Shock

Source of sepsis	Regimen	Comments
Skin and soft tissue infection	Vancomycin or linezolid <i>and</i> Piperacillin/tazobactam <i>or</i> Carbapenem <i>or</i> Cefepime and metronidazole	A carbapenem, vancomycin, and clindamycin are recommended if a necrotizing infection is suspected, and immediate surgical consultation should be obtained for tissue debridement
Unknown	Vancomycin <i>and</i> Levofloxacin (if atypical pneumonia is suspected) <i>and</i> Piperacillin/tazobactam <i>or</i> Carbapenem <i>or</i> Cefepime Known beta-lactam allergy: Aztreonam	Administer beta lactam before anti-MRSA antibiotic (quicker infusion time and broader coverage); identify source of infection (e.g., using chest radiography, ultrasonography, abdominal/pelvic computed tomography, or lumbar puncture)
Urinary tract infection	No risk factors for multidrug resistance: Ceftriaxone <i>or</i> Fluoroquinolone other than moxifloxacin (e.g., ciprofloxacin, levofloxacin) Indwelling Foley catheter or risk factors for multidrug resistance or extended-spectrum beta-lactamase: Cefepime <i>or</i> Piperacillin/tazobactam <i>or</i> Levofloxacin and gentamicin <i>or</i> Carbapenem <i>and</i> Vancomycin	Fluoroquinolones should not be used if local antibiogram shows more than 10% resistance to <i>Escherichia coli</i> ; early imaging should be obtained to rule out urinary obstruction or renal abscess; a carbapenem should be used for extended-spectrum beta-lactamase coverage

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

*—To cover *Listeria monocytogenes* if patient is immunocompromised, abuses alcohol, or is older than 50 years.

†—If pneumococcal meningitis is suspected.

Information from:

Allison MG, Hell EL, Hayes BD. Appropriate antibiotic therapy. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(1):25-42.

Mettay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.

Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program. Severe sepsis and septic shock antibiotic guide. May 2017. Accessed July 13, 2019. <https://stan.md/32SUuDI>

Panduan Penanganan Sepsis Berat dan Syok Septik

Tindakan	Rekomendasi Tindakan
Alat Skrining	Alat skrining sepsis tradisional seperti SIRS, NEWS, dan MEWS tetap lebih praktis untuk mendeteksi sepsis secara dini.
Pemeriksaan Kadar Laktat dan Waktu Pengisian Kapiler	Belum ada pedoman yang benar-benar pasti untuk menangani syok septik saat resusitasi, namun pemantauan waktu pengisian kapiler (CRT) atau penurunan kadar laktat dalam darah bisa dijadikan acuan untuk menilai keberhasilan terapi.
Cairan Infus	Berikan cairan kristaloid sebanyak 30 mL per kilogram berat badan pasien dalam 3 jam pertama pengobatan. Lebih disarankan untuk menggunakan larutan Ringer Laktat daripada saline normal. Jika pasien tidak menunjukkan respons terhadap terapi cairan awal, sebagai alternatif, pertimbangkan penggunaan vasopresor dini berdasarkan hasil uji klinis CLOVERS.
Antibiotik	Jika diduga ada infeksi bakteri akut, berikan antibiotik spektrum luas dalam waktu satu jam setelah syok septik terdeteksi, atau dalam waktu tiga jam jika pasien mengalami sepsis tanpa syok
Obat Penopang Tekanan Darah	Beri cairan kristaloid sebanyak 30 ml per kilogram berat badan (sesuai panduan SSC), atau jika perlu, mulai lebih awal dengan obat vasopresor, dimulai dengan norepinefrin, lalu tambahkan vasopresin, dan jika masih diperlukan, gunakan epinefrin.
Steroid	Pemberian obat kortikosteroid dapat dilakukan pada pasien sepsis yang masih membutuhkan vasopresor (obat penambah tekanan darah) agar tekanan darahnya lebih stabil.
Vitamin C	Saat ini, para ahli tidak menyarankan pemberian vitamin C melalui infus karena belum terbukti efektif dalam penanganan sepsis.

Albumin	Berikan albumin kepada pasien sepsis yang sudah mendapat banyak cairan infus atau memiliki kadar albumin yang rendah dalam tubuh.
Protein C	Saat ini, penggunaan protein C manusia yang dibuat secara buatan (rekombinan) belum direkomendasikan dalam penanganan sepsis.
Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)	VA-ECMO sebaiknya dipertimbangkan pada pasien syok septik yang mengalami tekanan darah rendah yang terus-menerus dan gangguan fungsi jantung, terutama jika kondisi tersebut tidak membaik meskipun sudah diberi pengobatan atau tindakan resusitasi standar lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guarino, M., et al., *2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department*. J Clin Med, 2023. **12**(9).
2. McLymont, N. and G.W. Glover, *Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes*. Ann Transl Med, 2016. **4**(24): p. 527.
3. Levy, M.M., L.E. Evans, and A. Rhodes, *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update*. Intensive Care Med, 2018. **44**(6): p. 925-928.
4. Reaven, M.S., et al., *Incidence and risk factors associated with early death in patients with emergency department septic shock*. Acute Crit Care, 2022. **37**(2): p. 193-201.
5. Niederman, M.S., et al., *Initial antimicrobial management of sepsis*. Crit Care, 2021. **25**(1): p. 307.
6. Schorr, C., et al., *Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical-surgical wards*. J Hosp Med, 2016. **11 Suppl 1**: p. S32-S39.

7. Evans, L., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021*. Intensive Care Med, 2021. **47**(11): p. 1181-1247.
8. Mayr, F.B., S. Yende, and D.C. Angus, *Epidemiology of severe sepsis*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 4-11.
9. Arora, J., A.A. Mendelson, and A. Fox-Robichaud, *Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2023. **324**(5): p. R613-R624.

Modul 3

A. Pendahuluan

1. Deskripsi Singkat

Pada materi ini dijabarkan tentang pengertian singkat tentang sepsis pada neonatorum dan anak mulai dari pengertian, hingga interpretasi dan terapi.

2. Capaian Pembelajaran Lulusan (CPL)

Pada akhir blok ini diharapkan mahasiswa mampu memahami:

1. Berperilaku baik, bermoral, beretika, disiplin dan profesional sesuai dengan kepribadian dan profesional yang berbasis pada ketujuh area kompetensi (SKDI 2012 dan 2024) yaitu
 - a) Berfikir secara aktif, reflektif, analitik, konstruktif, konseptual, rasional dan holistic
 - b) Mendapatkan informasi ilmiah dari berbagai sumber
 - c) Berkomunikasi dan mempresentasikan informasi ilmiah yang diperoleh dalam kelompok belajar
- 1.4 Menvisualisasi informasi dalam bentuk multimedia (poster, makalah, presentasi oral dalam bentuk Power Point)
2. Memahami pengertian melakukan diagnosis, terapi awal dan edukasi pada sepsis neonatorum dan anak.

3. Kemampuan Akhir

Kemampuan akhir yang akan dimiliki oleh mahasiswa setelah mempelajari Modul 4 ini adalah mahasiswa mampu memahami

dan mampu melakukan diagnosis, terapi awal dan edukasi pada sepsis neonatorum dan anak.

4. Kegunaan Modul 4

Kegunaan atau manfaat dari Modul 4 ini adalah mahasiswa setelah mempelajari Modul ini adalah mahasiswa mampu melakukan diagnosis, terapi awal dan edukasi pada sepsis neonatorum dan anak.

5. Materi Pokok dan Sub Materi Pokok

- a) Pengantar sepsis
- b) Sepsis pada neonatorum
- c) Sepsis pada anak

Kegiatan Pembelajaran 4:

Sepsis Pada Bayi Baru Lahir Dan Anak

1. Pendahuluan

Sepsis pada bayi baru lahir (neonatus) adalah infeksi yang melibatkan aliran darah pada bayi di bawah usia 28 hari. Hal ini masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada neonatus, terutama di negara-negara berpenghasilan menengah dan rendah.

2. Definisi

Sepsis pada bayi baru lahir adalah infeksi aliran darah yang bersifat invasif dan ditandai dengan ditemukannya bakteri dalam cairan tubuh, seperti darah, cairan serebrospinal, atau air kemih, serta mengakibatkan perubahan hemodinamik pada bulan pertama kehidupan.

Sepsis neonatorum dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan waktu presentasi setelah lahir: sepsis awitan dini (*Early Onset Sepsis/ EOS*) dan sepsis awitan lambat (*Late Onset Sepsis/ LOS*). Pada awitan dini, tanda dan gejala muncul pada kurang dari 3 hari. Infeksi terjadi secara vertikal karena infeksi yang diderita ibu selama kehamilan atau kelahiran. Pada sepsis neonatorum awitan lambat disebabkan oleh kuman yang berasal dari lingkungan di sekitar bayi. Proses infeksi seperti ini disebut juga dengan transmisi horisontal, termasuk ainfeksi nosokomial.

Definisi sepsis dan syok septik berdasarkan *Society of Critical Care Medicine/ European Society of Intensive Care Medicine* pada tahun 2016 mencakup :

- Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi respons penjamu terhadap infeksi
- Syok septik merupakan bagian dari sepsis dengan terdapat kelainan sirkulasi, selular dan metabolik yang berhubungan dengan risiko mortalitas yang lebih tinggi dari sepsis.

3. Etiologi

Organisme penyebab sepsis awitan dini berbeda dengan sepsis awitan lambat. Sepsis awitan dini biasanya disebabkan: *Streptokokus Grup B* (GBS), kuman usus Gram negatif, terutama *Escherisia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Stafilokokus*, *Streptokokus* lainnya (termasuk *Enterokokus*), kuman anaerob, dan *Haemophilus influenzae*. Sedangkan penyebab sepsis awitan lambat adalah *Stafilokokus* (terutama *Staphylococcus epidermidis*), kuman Gram negatif (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, dan *Proteus*), dan jamur.

Faktor Risiko untuk terjadinya sepsis neonatal ialah :

- Prematuritas dan berat lahir rendah, disebabkan fungsi dan anatomi kulit yang masih imatur, dan lemahnya sistem imun
- Ketuban pecah dini (>18 jam)
- Ibu demam pada masa peripartum atau ibu dengan infeksi, misalnya khorioamnionitis, infeksi saluran kencing, kolonisasi vagina oleh GBS, kolonisasi perineal dengan *E. coli*.
- Cairan ketuban hijau keruh dan berbau
- Tindakan resusitasi pada bayi baru lahir
- Kehamilan kembar
- Prosedur invasif
- Tindakan pemasangan alat misalnya kateter, infus, pipa endotrakheal,
- Bayi dengan galaktosemi
- Perawatan di NICU (neonatal intensive care unit) yang terlalu lama
- Pemberian nutrisi parenteral

- Pemakaian antibiotik sebelumnya

4. Patofisiologi dan Patogenesis

Sepsis biasanya akan dimulai dengan adanya respons sistemik dalam tubuh dan gambaran proses inflamasi, koagulopati, gangguan fibrinolisis, yang selanjutnya menimbulkan gangguan sirkulasi dan perfusi yang berakhir dengan gangguan fungsi organ.

Sepsis berhubungan dengan perubahan hemodinamik, gangguan mikrosirkulasi, dan perubahan selular yang menyebabkan ketidakseimbangan aliran darah dan kebutuhan metabolik jaringan sehingga mengakibatkan disfungsi organ multipel yang berdampak fatal.

Pada sepsis awitan dini, respons sistemik mungkin terjadi pada saat bayi masih di dalam kandungan, dikenal dengan *fetal inflammatory response (FIRS)*, yaitu infeksi janin dan neonatus terjadi karena penjaran infeksi kuman vagina (*ascending infection*) atau infeksi yang menjaral secara hematogen dari ibu yang menderita infeksi.

Pada sepsis awitan lambat perjalanan infeksi tidak berbeda dengan definisi pada anak. Dengan kesepakatan ini, definisi sepsis neonatorum ditegakkan bila terdapat keadaan *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)* / FIRS yang dipicu infeksi baik berbentuk tersangka infeksi atau telah terbukti infeksi. Selanjutnya, sepsis neonatus ditegakkan bila ditemukan satu atau lebih kriteria FIRS/SIRS yang disertai dengan gambaran klinis sepsis.

Gambaran klinis sepsis neonatus bervariasi, karena itu kriteria diagnostik harus mencakup pemeriksaan penunjang. Mayoritas neonatus mengalami distress napas dalam 12 jam pertama kehidupan, sering juga setelah lahir. Pada kasus ini, progresi sangat cepat dengan adanya instabilitas kardiovaskular, syok, dan kematian. Tanda klinis mencakup variabel klinis (suhu tubuh, laju nadi, dll), variabel hemodinamik (tekanan darah), variabel perfusi jaringan (*capillary refill*) dan variabel inflamasi (gangguan pada leukosit, trombosit, IT rati, sitokin, dll).

Sistem imun yang belum matang merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap meningkatnya kerentanan neonatus terhadap sepsis. Fungsi neutrofil polimorfonuklear, makrofag, dan limfosit T yang belum matang membuat sel-sel ini tidak mampu melakukan respons inflamasi yang lengkap pada neonatus. Lebih jauh lagi, neonatus memiliki imunoglobulin yang terbatas saat lahir dan tidak

dapat menghasilkan respons yang memadai secara kuantitatif dan/atau kualitatif terhadap agen infeksius. Pada bayi prematur, waktu di dalam rahim yang tidak cukup mengakibatkan kurangnya transfer imunoglobulin ke janin. Kekurangan imunoglobulin ini menempatkan bayi prematur pada risiko sepsis yang jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan bayi cukup bulan.

Daya Tahan Tubuh :

1) Sistem Imunitas Seluler

Sel polimorfonuklear mempunyai kemampuan kemotaksis terbatas, menurunnya mobilisasi reseptor permukaan sel, kemampuan bakterisidal yang amat terbatas, dan fagositosis normal.

- Semua komponen komplemen kurang, terutama pada bayi kurang bulan juga, disertai kurangnya produksi zat kemotaktik opsonin.
- Sel limfosit T yang berfungsi dalam imunitas seluler telah normal pada gestasi muda, tetapi belum dapat memberikan respons terhadap antigen asing yang spesifik, hal ini menyebabkan bayi rentan terhadap infeksi jamur dan virus, meningkatnya jumlah sel T supresor, dapat mengurangi produksi antibodi sewaktu antenatal.
- Sel limfosit B dalam makrofag membelah menjadi sel memori atau menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

2) Sistem Imunitas Humoral

Kadar IgG pada neonatus tergantung dari transport aktif melalui plasenta oleh karena semua tipe IgG dari ibu dapat ditransport ke janin sedangkan IgM, IgA dan IgE tidak melalui plasenta, karena itu pada neonatus jumlahnya kurang. Antibodi yang ditransfer ke janin, akan menjadi pelindung terhadap infeksi spesifik yang pernah diderita ibu sebelumnya. Secara kuantitatif, jumlah IgG jelas kurang pada bayi berat lahir sangat rendah, karena sebagian besar IgG ditransfer melalui plasenta sesudah 32 minggu kehamilan; maka jumlah IgG pada bayi kurang bulan sangat rendah dibanding bayi cukup bulan. Jumlah ini berkurang pada beberapa bulan pertama sesudah lahir, keadaan ini disebut hipoimunoglobulinemia fisiologis pascanatal. Hal inilah yang merupakan faktor risiko terjadinya infeksi nosokomial pada masa neonatal, terutama untuk bayi berat lahir sangat rendah atau bayi kurang bulan.

5. Diagnosis

5.1 Manifestasi klinik

Diagnosis dini sepsis ditegakkan berdasarkan gejala klinik dan terapi diberikan tanpa menunggu hasil kultur. Tanda dan gejala sepsis neonatal tidak spesifik dengan diagnosis banding yang sangat luas, termasuk gangguan napas, penyakit metabolik, penyakit hematologik, penyakit susunan syaraf pusat, penyakit jantung, dan proses penyakit infeksi lainnya (misalnya infeksi TORCH = toksoplasma, rubela, sitomegalo virus, herpes).

Bayi yang diduga menderita sepsis bila terdapat gejala:

- Letargi, iritabel
- Tampak sakit
- Kulit berubah warna keabu-abuan, gangguan perfusi, sianosis, pucat, kulit bintik-bintik tidak rata, petekie, ruam, sklerema atau ikterik
- Suhu tidak stabil demam atau hipotermi,
- Perubahan metabolik hipoglikemi atau hiperglikemi, asidosis metabolik,
- Gejala gangguan kardiopulmonal gangguan pernapasan (merintih, napas cuping hidung, retraksi, takipnu), apnu dalam 24 jam pertama atau tiba-tiba, takikardi, atau hipotensi (biasanya timbul lambat)
- Gejala gastrointestinal : toleransi minum yang buruk, muntah, diare, kembung dengan atau tanpa adanya *bowel loop*.

5.2 Pemeriksaan laboratorium

- Hematologi

Darah rutin, termasuk kadar hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), leukosit dan hitung jenis, trombosit. Pada umumnya terdapat neutropeni PMN $<1800/\mu\text{l}$, trombositopeni $<150.000/\mu\text{l}$ (spesifisitas tinggi, sensitivitas rendah), neutrofil muda meningkat $>1500/\mu\text{l}$, rasio neutrofil imatur: total $>0,2$. Adanya reaktan fase akut yaitu CRP (konsentrasi tertinggi dilaporkan pada infeksi bakteri, kenaikan sedang didapatkan pada kondisi infeksi kronik), LED, GCSF (*granulocyte colonystimulating factor*), sitokin IL-1 β , IL-6 dan TNF (*tumour necrosis factor*).

- Ditemukan kuman pada pemeriksaan kultur dan pengecatan Gram pada sampel darah, urine dan cairan serebrospinal serta dilakukan uji kepekaan kuman.
- Pelaksanaan pungsi lumbal masih kontroversi, dianjurkan dilakukan pada bayi yang menderita kejang, kesadaran menurun, klinis sakit tampak makin berat dan kultur darah positif.
- Pada pemeriksaan cairan serebrospinal ditemukan peningkatan jumlah leukosit terutama PMN, jumlah leukosit $\geq 20/\text{mL}$ (usia < 7 hari) atau $\geq 10/\text{mL}$ (usia > 7 hari), peningkatan protein, penurunan kadar glukosa serta ditemukan kuman pada pengecatan Gram. Gambaran ini sesuai dengan meningitis yang sering terjadi pada awitan sepsis lambat.
- Analisis gas darah : hipoksia, asidosis metabolik, asidosis laktat.
- Gangguan metabolik hipoglikemi atau hiperglikemi, asidosis metabolik
- Bila ada indikasi, dapat dilakukan biakan tinja dan urin.
- Lain-lain misalnya bilirubin, gula darah, dan elektrolit (natrium, kalium).

5.3 Pemeriksaan Radiologi

Foto thoraks dilakukan jika ada gejala distress pernapasan. Pada foto thoraks dapat ditemukan :

- Pneumonia kongenital berupa konsolidasi bilateral atau efusi pleura
- Pneumonia karena infeksi intrapartum, berupa infiltrasi dan destruksi jaringan bronkopulmoner, ateletaksis segmental atau lobaris, gambaran retikulogranular difus (seperti penyakit membran hialin) dan efusi pleura.
- Pada pneumonia karena infeksi pascanatal, gambarannya sesuai dengan pola kuman setempat.
- Jika ditemukan gejala neurologis, dapat dilakukan CT Scan kepala, dapat ditemukan obstruksi aliran cairan serebrospinal, infark atau abses. Pada USG kepala dapat ditemukan ventrikulitis.

5.4 Pemeriksaan Penunjang Lain

Pemeriksaan plasenta dan selaput janin dapat menunjukkan adanya korioamnionitis, yang merupakan potensi terjadinya infeksi pada neonates

6. Tatalaksana

6.1 Kausatif

Eliminasi kuman merupakan pilihan utama dalam manajemen sepsis neonatorum yang harus cepat dilaksanakan. Pemberian antibiotik empiris harus secepatnya, dengan memperhatikan pola kuman penyebab yang tersering ditemukan di rumah sakit tersebut. Pengobatan menggunakan antibiotik kombinasi yang mempunyai sensitivitas baik terhadap kuman Gram positif atau Gram negatif, agar memperluas cakupan mikroorganisme patogen.

Antibiotik yang biasanya dipilih adalah golongan ampicilin/kloksasilin/ vankomisin dan golongan aminoglikosid (umumnya gentamisin). Sefalosporin generasi ketiga atau keempat dipakai untuk dugaan meningitis bakteri Gram positif. Lama pengobatan tergantung jenis kuman penyebab. Pada kuman Gram negatif, antibiotik diberikan selama 10-14 hari. Pada kuman Gram negatif, dapat diteruskan hingga 2-3 minggu.

6.2 Suportif

Tujuan pengobatan suportif selain mengatasi berbagai defisiensi dan belum matangnya fungsi pertahanan tubuh neonatus, yaitu mengatasi perubahan yang terjadi dalam perjalanan penyakit dan kaskade inflamasi pasien sepsis neonatorum. Beberapa terapi yang diberikan antara lain :

- a. Imunoglobulin intravena
- b. Fresh Frozen Plasma
- c. Lain-lain

KEPUSTAKAAN

1. Pusponegoro TS. Sepsis pada Neonatus (Sepsis Neonatal). Sari Pediatri, Vol.2, No.2. 2000. h. 96-102
2. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. StatPearls Publishing. 2025.
3. Raymond SL, Stortz JA., Mira JC., Larson SD., Wynn JL., Moldawer LL. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. Frontiers in Pediatrics, 2017.

4. Singh, M, Alsaleem,M, Gray,C.P. *Neonatal sepsis*. StatPearls. 2022
5. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll B J. Neonatal sepsis. Lancet. 2017; 390: 1770–80 .

SEPSIS PADA ANAK

1. Pendahuluan

Sepsis dan syok septik merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas (50-60%) anak yang dirawat di ruang rawat inap dan ruang rawat intensif. Angka kematian lebih tinggi pada anak dengan imunodefisiensi. Insiden sepsis lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi <1 tahun dibandingkan dengan usia >1-18 tahun (9,7 versus 0,23 kasus per 1000 anak). Pasien sepsis berat, sebagian besar berasal dari infeksi saluran nafas (36-42%), bakteremia, dan infeksi saluran kemih. Di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), sejumlah 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%. Sepsis berat lebih sering dialami anak dengan komorbiditas yang mengakibatkan penurunan sistem imunitas seperti keganasan, transplantasi, penyakit respirasi kronis dan defek jantung bawaan.

2. Definisi

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan (*life-threatening organ dysfunction*) yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi.\

3. Etiologi

Sepsis disebabkan oleh respon imun yang dipicu oleh infeksi. Bakteri merupakan penyebab infeksi yang paling sering, tetapi dapat pula berasal dari jamur, virus, atau parasit. Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok septik dengan angka mortalitas relatif tinggi. Organ tersering yang merupakan infeksi primer, adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen. Faktor risiko terjadinya sepsis antara lain usia sangat muda, kelemahan sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi itu sendiri (Tabel 1).

Tabel 1. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia

Bayi dan anak di komunitas

- *Streptococcus pneumonia* merupakan penyebab utama infeksi bakterial invasif
- *Neisseria meningitidis*
- *Staphylococcus aureus* dan *Streptokokus* grup A, pada anak sehat
- *Haemophilus influenzae* tipe B
- *Bordetella pertussis* (terutama pada bayi sebelum vaksinasi dasar lengkap)

Bayi dan anak di rumah sakit

- Sesuai pola kuman di rumah sakit
- *Coagulase-negative Staphylococcus* (akibat kateter vaskular)
- *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Organisme gram negatif: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *E.coli*, dan *Acinetobacter sp*

Asplenia fungsional/asplenia

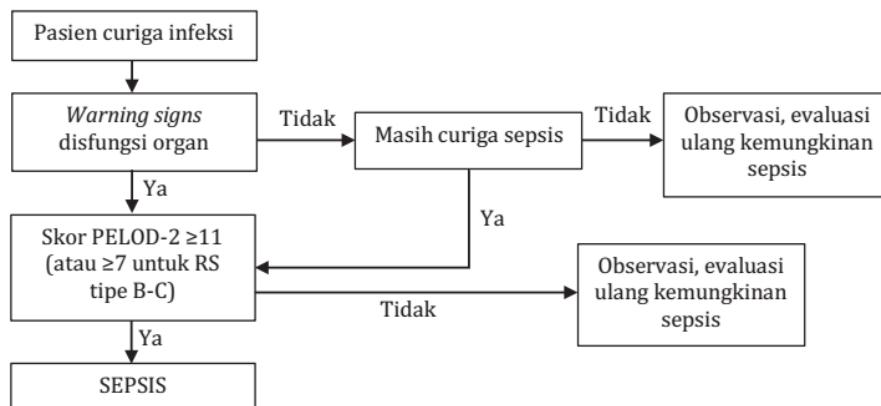
- Sepsis *Salmonella* (*Salmonella* osteomyelitis pada penyakit *sickle cell*)
- Organisme berkapsul: *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae*

Organisme lain

- Jamur (spesies *Candida* dan *Aspergillus*) dan virus (influenza, *respiratory syncytial virus*, *human metapneumovirus*, *varicella* dan *herpes simplex virus*)

4. Penegakan diagnosis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya : (1) Infeksi, meliputi (a) faktor predisposisi infeksi, (b) tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, (c) respon inflamasi; dan (2) tanda disfungsi/ gagal organ. Alur penegakan diagnosis sepsis tertera pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur penegakan diagnosis sepsis

4.1 Infeksi

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor-faktor predisposisi infeksi, meliputi: faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (steroid, antibiotika, tindakan invasif).

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda (*biomarker*) infeksi: pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio netrofil : limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksik, *Dohle body*, dan vakuola dalam sitoplasma), *c-reactive protein* (CRP), dan prokalsitonin. Sepsis memerlukan pembuktian adanya mikroorganisme yang dapat dilakukan melalui pemeriksaan apus Gram, hasil kultur (biakan), atau *polymerase chain reaction* (PCR). Pencarian fokus infeksi lebih lanjut dilakukan dengan pemeriksanan analisis urin, feses rutin, lumbal pungsi, dan pencitraan sesuai indikasi.

Secara klinis respon inflamasi terdiri dari:

1. Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau suhu aksila $>37,9^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $<36^{\circ}\text{C}$).
2. Takikardia : rerata denyut jantung di atas normal sesuai usia tanpa adanya stimulus eksternal, obat kronis, atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 sampai 4 jam
3. Bradikardia (pada anak <1 tahun): rerata denyut jantung di bawah normal sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, beta-blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam.
4. Takipneu : rerata frekuensi nafas di atas normal. Secara laboratoris, respon inflamasi berdasarkan pada jumlah leukosit, CRP, transaminase serum, dan prokalsitonin (Tabel 2).

Tabel 2. Penanda Biologis Infeksi

Penanda biologis	Kegunaan	Keterbatasan	Cut-off	Validitas
Leukosit	Diagnosis untuk infeksi dan sepsis	Keterbatasan: tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi	0 hr–1 mgg : >34.000/mm ³ 1 mgg-1 bln : >19.500 atau <5.000/mm ³ 1 bln-1 thn : >17.500 atau <5.000/mm ³ 2-5 thn : >15.500 atau <6.000/mm ³ 6-12 thn : >13.500 atau <4.500/mm ³ 13-18 thn : >11.000 atau <4.500/mm ³	Sensitivitas: 57,6% Spesifitas: 53,5% PPV: 55,2% NPV: 55,7%
Limfosit	Limfopenia menunjukkan diagnosis bakteremia	Keterbatasan: dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi	<1300 /uL	Sensitivitas: 73,9% Spesifitas: 57,6% PPV: 63,6% NPV: 68,8%
Rasio netrofil : limfosit	Peningkatan rasio menunjukkan diagnosis bakteremia	Keterbatasan: dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi	>10	Sensitivitas: 77,2% Spesifitas: 63,0% PPV: 67,6% NPV: 73,4%
<i>C-reactive protein</i> (CRP)	- Diagnosis untuk infeksi dan sepsis - Menentukan derajat keparahan infeksi	Keterbatasan: kinetik lambat, tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi (meningkat pada keadaan inflamasi)	1,56–110 mg/L	Sensitivitas: 43-90% (infeksi); 31-82% (sepsis) Spesifitas: 33-88% PPV: 31-100% NPV: 81-97%
Prokalsitonin (PCT)	- Diagnosis dini sepsis - Faktor prognostik (indikator perbaikan sepsis) - Menentukan lama pemberian antibiotika	Keterbatasan: dapat meningkat pada penyakit non-infeksi (trauma berat, pasca henti jantung, pembedahan, karsinoma tiroid medular, penyakit autoimun)	0,3–8,05 ng/ml	Sensitivitas: 74,8-100% Spesifitas: 70-100% PPV: 55-100% NPV: 56,3-100%
PCT + CRP	Membedakan infeksi bakteri, virus, dan jamur	Belum ada penelitian klinis	Bakteri: CRP >10 mg/L; PCT >0,3 ng/mL Jamur: CRP 10-100 mg/L; PCT 0,3-2 ng/mL	

5. Tata laksana

Tata laksana sepsis ditujukan pada penanggulangan infeksi dan disfungsi organ.

6.1 Tata laksana Infeksi

6.1.1 Antibiotika

Pemilihan jenis antibiotika empirik sesuai dengan dugaan etiologi infeksi, diagnosis kerja, usia, dan predisposisi penyakit. Apabila penyebab sepsis belum jelas, antibiotik diberikan dalam 1 jam pertama sejak diduga sepsis, dengan sebelumnya dilakukan pemeriksaan kultur darah. Upaya awal terapi sepsis adalah dengan menggunakan antibiotika tunggal berspektrum luas. Setelah bakteri penyebab diketahui, terapi antibiotika definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman.

6.1.2 Antibiotika kombinasi

Apabila antibiotika diberikan kombinasi, harus dipertimbangkan kondisi klinis, usia, kemungkinan etiologi dan tempat terjadi infeksi, mikroorganisme penyebab, pola kuman di RS, predisposisi pasien, dan efek farmakologi dinamik serta kinetik obat.

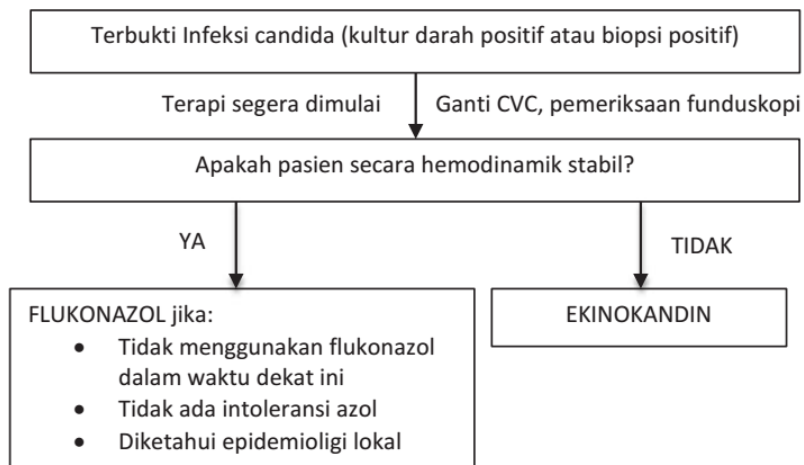
Tabel 3. Jenis Antibiotika Empirik berdasarkan Kondisi Sepsis dan Kemungkinan mikroorganisme Penyebab

Kondisi	Jenis Antibiotika i.v
Infeksi komunitas (<i>community acquired infection</i>)	Ampisilin-sulbactam, sefalosporin generasi III (sefotaxim, seftriaxon)
Infeksi rumah sakit (<i>hospital acquired infection</i>)	<i>Extended spectrum penicillin</i> (ampisilin-sulbactam, piperacillin-tazobactam)/cefepime/carbapenem; ditambah gentamisin, siprofloksasin, atau vankomisin (sesuai kasus)
Infeksi Stafilokokus koagulase negatif terkait kateter vascular sentral	Clindamycin, Vankomisin
<i>Methicillin-resistance Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Clindamycin, Vankomisin
Netropenia	Lini I: Cefepime, Piperacillin-tazobactam, meropenem Lini II: Vankomisin, clindamycin, teikoplanin
Sindrom syok toksik (<i>Toxic shock syndrome</i>)	vankomisin, linezolid, clindamycin
Kondisi imunokompromais	Lihat lampiran

6.1.3 Anti-jamur

Pasien dengan predisposisi infeksi jamur sistemik (skor Kandida ≥ 3 dan kadar prokalsitonin $>1,3$ ng/mL) memerlukan terapi anti-jamur. Penggunaan antijamur pada sepsis disesuaikan dengan data sensitivitas lokal. Bila tidak ada data, dapat diberikan lini pertama berupa: amphotericin B atau flukonazol, sedangkan lini kedua adalah

mycafungin. Antijamur diberikan pada pasien sepsis yang dirawat di ruang intensif dengan menggunakan algoritme di bawah ini (Gambar 2).



Gambar 2. Algoritme pemberian anti jamur

6.2 Tata laksana disfungsi organ

6.2.1 Pernapasan

Tata laksana pernapasan meliputi : pembebasan jalan napas (non-invasif dan invasif) dan pemberian suplemen oksigen. Langkah pertama resusitasi adalah pembebasan jalan nafas sesuai dengan tatalaksana bantuan hidup dasar. Selanjutnya pasien diberikan suplemen oksigen, awalnya dengan aliran dan konsentrasi tinggi melalui masker. Oksigen harus dititrasi sesuai dengan *pulse oximetry* dengan tujuan kebutuhan saturasi oksigen >92%. Bila didapatkan tanda-tanda gagal nafas perlu dilakukan segera intubasi endotrakeal dan selanjutnya ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif.

Pipa endotrakeal dengan balon (*cuff*) direkomendasikan pada pasien sindrom distress pernapasan akut (*pediatric acute respiratory distress syndrome*, PARDS) yang menggunakan ventilasi mekanik konvensional.

6.2.2 Ventilasi non-invasif

1. Ventilasi tekanan positif non-invasif dapat digunakan sebagai pilihan awal pada pasien sepsis dengan risiko PARDS atau

mengalami imunodefisiensi; dan tidak direkomendasikan untuk pasien PARDS berat.

2. Masker oronasal atau *full facial* merupakan alat yang direkomendasikan.
3. Gas pada ventilasi non-invasif harus dilembabkan dan dihangatkan (*heated humidification*).
4. Intubasi harus segera dilakukan bila pasien dengan ventilasi non-invasif tidak menunjukkan tanda perbaikan atau mengalami perburukan.
5. Untuk menjamin sinkronisasi pasien-ventilator, dapat diberikan sedasi kepada pasien.

6.2.3 Ventilasi mekanik invasif

1. Indikasi ventilasi mekanik pada pasien sepsis adalah gagal napas atau disfungsi organ lain (gangguan sirkulasi dan penurunan kesadaran)
2. Pasien yang gagal mencapai oksigenasi dan ventilasi optimal pada ventilasi mekanik konvensional, serta tidak ada bukti penurunan complians dinding dada, dapat beralih pada terapi *high frequency oscillation ventilation* (HFOV) atau *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO).

6.2.4 Resusitasi cairan dan tata laksana hemodinamik

Tata laksana hemodinamik meliputi : akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan, dan pemberian obat-obatan vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek *fluid-responsiveness* dan menghindari kelebihan cairan >15% per hari. Akses vaskular harus segera dipasang dalam waktu singkat melalui akses vena perifer atau intraosseus. Jenis cairan yang diberikan adalah kristaloid atau koloid. Cairan diberikan dengan bolus sebanyak 20 ml/kg selama 5-10 menit, menggunakan *push and pull* atau *pressure bag technique*. Pemberian cairan dapat diulang dengan menilai respon terhadap cairan (*fluid-responsiveness*), yaitu menggunakan :

1. *Fluid challenge*
2. *Passive leg raising* (kenaikan *cardiac index* $\geq 10\%$)
3. *Ultrasonograf*
- b. *Pengukuran diameter vena cava inferior*
- c. *Ultrasound Cardiac Output Monitoring (USCOM): stroke volume variation (SVV) $\geq 30\%$*

4. *Arterial waveform: Systolic pressure variation (SVV) atau Pulse pressure variation (PPV) $\geq 13\%$*
5. *Pulse contour analysis: stroke volume variation (SVV) $\geq 13\%$*

Resusitasi cairan dihentikan bila target resusitasi tercapai (Tabel 4) atau bila terjadi refrakter cairan. Bila tidak tersedia alat pemantauan hemodinamik canggih, resusitasi cairan dihentikan bila telah didapatkan tanda-tanda kelebihan cairan (takipneu, ronki, irama Gallop, atau hepatomegali). Namun perlu diingat bahwa gejala ini merupakan tanda lambat refrakter cairan. Bila pasien mengalami refrakter cairan, perlu diberikan obat-obatan vasoaktif sesuai dengan profil hemodinamik.

Tabel 4. Target Resusitasi

No.	Jenis Parameter	Target
1	Klinis	• Frekuensi denyut jantung atau nadi menurun • Kualitas nadi sentral dan perifer sama • Akral hangat, CRT <2 detik • Diuresis >1 ml/kg/jam • Kesadaran membaik • Tekanan sistolik >P_s sesuai usia
2	Hemodinamik	• <i>Inotropy index</i> >1,44 W/m² • <i>Stroke volume index</i> (SVI): 40-60 ml/m² • <i>Cardiac index</i> (CI): 3,3 – 6,0 L/m²/mnt • <i>Systemic vascular resistance index</i> (SVRI): 800 - 1600 d.s/cm⁵/m² • <i>Superior venacaval oxygen saturation</i> (Scvo2) $\geq 70\%$
3	Laboratorium	• Laktat darah $\leq 1,6$

Pemberian obat-obatan vasoaktif (inotropik, vasopresor) memerlukan akses vena sentral. Pemasangan pada anak dapat dilakukan di vena jugularis interna, vena subklavia, atau vena femoralis. Syok dingin adalah syok yang ditandai ekstremitas dingin akibat vasokonstriksi perifer, sedangkan syok hangat adalah syok yang ditandai ekstremitas hangat akibat vasodilatasi perifer.

Tahap lanjut dari resusitasi cairan adalah terapi cairan rumatan. Penghitungan cairan rumatan saat awal adalah menggunakan formula Holliday-Segar. Pencatatan jumlah cairan yang masuk dan keluar dilakukan setiap 4-6 jam dengan tujuan mencegah terjadinya kondisi hipovolemia atau hipervolemia (*fluid overload*) >15%.

6.2.5 Transfusi darah

6.2.5.1 Transfusi packed red cell

Transfusi *packed red cell* (PRC) diberikan berdasarkan saturasi vena cava superior (ScvO₂) <70% atau Hb <7 g/dL. Pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil dan ScvO₂ <70%, disarankan tercapai kadar hemoglobin >10 g/dL. Setelah syok teratasi, kadar Hb <7 g/dL dapat digunakan sebagai ambang transfusi.

6.2.5.2 Transfusi konsentrat trombosit

Transfusi trombosit diberikan pada pasien sepsis sebagai profilaksis atau terapi, dengan kriteria sebagai berikut :

1. Profilaksis diberikan pada kadar trombosit <10.000/mm³ tanpa perdarahan aktif atau kadar <20.000 /mm³ dengan risiko bermakna perdarahan aktif.
2. Terapi diberikan pada kadar trombosit <100.000/mm³ dengan perdarahan aktif.

6.2.5.3 Transfusi plasma

Transfusi plasma beku segar (*fresh frozen plasma*, FFP) diberikan pada pasien sepsis yang mengalami gangguan purpura trombotik, antara lain: koagulasi intravaskular menyeluruh (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), *secondary thrombotic microangiopathy*, dan *thrombotic thrombocytopenic purpura*.

6.2.6 Kortikosteroid

Hidrokortison suksinat 50 mg/m²/hari diindikasikan untuk pasien syok refrakter katekolamin atau terdapat tanda-tanda insufisiensi adrenal.

6.2.7 Kontrol glikemik

Gula darah dipertahankan 50-180 mg/dL. Bila gula darah >180 mg/dL, *glucose infusion rate* (GIR) diturunkan sampai 5 mg/kg/menit. Bila gula darah >180 mg/dL, dengan GIR 5 mg/kg/menit, GIR dipertahankan dan titrasi *rapid acting insulin* 0,05-0,1 IU/kg.

6.2.8 Nutrisi

Nutrisi diberikan setelah respirasi dan hemodinamik stabil, diutamakan secara enteral dengan kebutuhan fase akut 57 kCal/kg/hari dan protein 60% dari total kebutuhan protein (0-2 tahun

: 2-3 g/kg/hari; 2-3 tahun : 1,5-2 g/ kg/hari; 3-18 tahun : 1,5 g/kg/hari).⁶²⁻⁶⁴

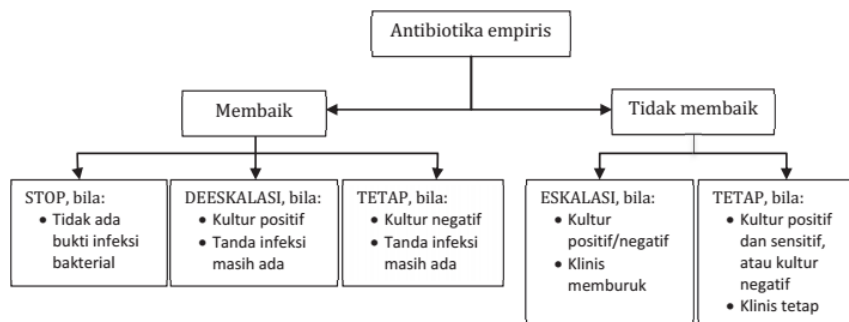
6.2.9 Menghilangkan sumber infeksi

Melakukan debridemen, mengeluarkan abses dan pus, membuka alat dan kateter yang berada dalam tubuh merupakan bagian dari eradikasi sumber infeksi.

7. Tindak lanjut

7.1 Evaluasi Penggunaan Antibiotika dan Anti-jamur

Pemberian antibiotika dan anti-jamur dievaluasi berkala secara klinis dan laboratoris (leukosit, granula toksik, *Dohle body*, vakuola sitoplasma, rasio netrofil:limfosit, perubahan kadar CRP, dan prokalsitonin). Prinsip penggunaan antibiotik dan anti-jamur empirik adalah melakukan deeskalasi apabila etiologi sepsis telah diketahui dan terdapat perbaikan klinis. Cara deeskalasi antibiotika dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Algoritme deeskalasi antibiotika berdasarkan respon pasien

7.2 Evaluasi Disfungsi Organ dan Prognosis

Perbaikan disfungsi organ dan prognosis dinilai dengan skor PELOD 2 dan prokalsitonin, menggunakan panduan derajat keparahan penyakit :

- Derajat ringan: skor PELOD2 nilai 0-3 dan kadar PCT 0,5-1,99 ng/ml
- Derajat sedang: skor PELOD2 nilai >3-9 dan kadar PCT 2,0-9,99 ng/ml
- Derajat berat: skor PELOD2 nilai >9 dan kadar PCT 10 ng/m

KEPUSTAKAAN

1. Hadinegoro SR, Chairulfatah A, Latief A, Pudjiadi A, Malisie RF, Alam A. Pedoman nasional pelayanan kedokteran Ikatan Dokter Anak Indonesia: diagnosis dan tatalaksana sepsis pada anak. Indonesia: Badan penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016.h.1-47
2. Wulandari A, Maturi S, Pudjiastuti. Perkembangan Diagnosis Sepsis pada Anak. Sari Pediatri. 2017;19(4). h.237-44.
3. Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. J Pediatr Intensive Care. 2019;8. h.3-10.
4. Menon, K, et al. Pediatric Sepsis Definition – A Systematic Review Protocol by the Pediatric Sepsis Definition Task Force. Crit Care Expl. 2020.
5. Aulia M, Triratna S, Iriani Y, Bakri A, Saputra I. Pediatric SOFA Score for Detecting Sepsis in Children. Pediatr Indones. 2021.

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan disebabkan oleh disregulasi sistem imun sebagai respons terhadap infeksi. Untuk menegakkan diagnosis sepsis diperlukan bukti adanya infeksi berupa tanda SIRS, faktor predisposisi dan anamnesis adanya kecurigaan ke arah infeksi baik dari sistem saraf pusat, respirasi, saluran kemih, saluran cerna dan lain sebagainya. Bila terdapat 2 dari 4 tanda SIRS langkah berikutnya adalah mencari tanda bahaya (warning sign) adanya risiko terjadinya disfungsi organ pada pasien yang dicurigai mengalami sepsis. Konsensus sepsis 3 merekomendasikan quick-sequential organ failure assesement (qSOFA) pada pasien dewasa yang dicurigai mengalami sepsis.

Tabel 4. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2*

Disfungsi organ dan variabel	Poin Berdasarkan Tingkat Keparahannya						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi <i>Glasgow Coma Score</i> <i>Pupillary reaction</i>	≥ 11 Kedua -nya reaktif	5 - 10			3 - 4	Kedua -nya non - reaktif	
Kardiovaskular Laktatemia (mmol/L) Mean arterial pressure (mmHg)	< 5.0	5.0 - 10.9			≥ 11.0		
0 - < 1 bulan	≥ 46		31 - 45	17 - 30			≤ 16
1 - 11 bulan	≥ 55		39 - 54	25 - 38			≤ 24
12 - 23 bulan	≥ 60		44 - 59	31 - 43			≤ 30
24 - 59 bulan	≥ 62		46 - 61	32 - 44			≤ 31
60 - 143 bulan	≥ 65		49 - 64	36 - 48			≤ 35
≥144 bulan	≥ 67						
Renal Kreatinin (μmol/L)			52 - 68	38 - 51			≤ 37
0 - < 1bulan			≥ 70				
1 - 11 bulan	≤ 69		≥ 23				
12 - 23 bulan	≤ 22		≥ 35				
24 - 59 bulan	≤ 34		≥ 51				
60 - 143 bulan	≤ 50		≥ 59				
≥144 bulan	≤ 58		≥ 93				
Respiratori PaO ₂ (mmHg)/FiO ₂ PaCO ₂ (mmHg) Ventilasi invasif	≥ ≤ Tidak	59 - 94	≤ 60	≥ 95 ya			
Hematologi Hitung sel darah putih (× 10 ⁹ /L) Platelet (× 10 ⁹ /L)	> 2 ≥ 142	77 - 141	≤ 2 ≤ 76				

Modul 4

Biomarker Sepsis

A. Pendahuluan

1. Deskripsi Singkat

Pada materi ini dijabarkan tentang pengertian singkat tentang Pemeriksaan laboratorium sepsis mulai dari pengertian, sampling hingga interpretasi hasil serta area laboratorium pada pra analitik, analitik, pasca laboratorium.

2. Capaian Pembelajaran Lulusan (CPL)

Pada akhir blok ini diharapkan mahasiswa mampu memahami:

1. Berperilaku baik, bermoral, beretika, disiplin dan profesional sesuai dengan kepribadian dan profesional yang berbasis pada ketujuh area kompetensi (SKDI 2012 dan 2024) yaitu

- d. Berfikir secara aktif, reflektif, analitik, konstruktif, konseptual, rasional dan holistik
 - e. Mendapatkan informasi ilmiah dari berbagai sumber
 - f. Berkomunikasi dan mempresentasikan informasi ilmiah yang diperoleh dalam kelompok belajar
- 1.4 Menvisualisasi informasi dalam bentuk multimedia (poster, makalah, presentasi oral dalam bentuk Power Point)
2. Memahami pengertian laboratorium sepsis

3. Kemampuan Akhir

Kemampuan akhir yang akan dimiliki oleh mahasiswa setelah mempelajari Modul 4 ini adalah mahasiswa mampu memahami laboratorium sepsis.

4. Kegunaan Modul 4

Kegunaan atau manfaat dari Modul 4 ini adalah mahasiswa setelah mempelajari Modul ini adalah mahasiswa mampu memahami laboratorium sepsis, praanalitik, sampling serta interpretasinya

5. Materi Pokok dan Sub Materi Pokok

- d. Pengantar laboratorium sepsis
- e. Permintaan pemeriksaan sepsis
- f. Praanalitik sampel sepsis
- g. Interpretasi hasil laboratorium

Kegiatan Pembelajaran 4: Biomarker Sepsis Bakterial

ABSTRAK

Sepsis merupakan masalah kegawatdaruratan medik yang serius sehingga memerlukan penanganan cepat dan tepat. Sepsis adalah infeksi yang disertai inflamasi sistemik. Kultur merupakan standar baku emas, namun membutuhkan waktu lama, sehingga dibutuhkan biomarker sepsis yang cepat dan tepat. Biomarker diagnosis sepsis yang ideal adalah sangat spesifik dan sensitif, mudah penggunaannya, cepat dan murah serta berbanding lurus dengan kegawatan. Saat ini C- *reactive protein* dan *procalcitonin*, neutrophil – limfosit (NLCR / *Neutrophil Lymphocyte Count Ratio*), eosinopenia, I/T rasio, atipikal limfosit, toksik granul, neutrophil

bervacuola dan *Monocyte Distribution Width* juga dapat digunakan sebagai biomarker sepsis. Pada tinjauan pustaka ini, penulis mencoba membahas beberapa biomarker sepsis yang sering digunakan.

Kata Kunci: Sepsis, biomarker, bakterial

I. PENDAHULUAN

Sepsis masih merupakan masalah di dunia kesehatan dan sering menyebabkan kematian karena sering terlambat diagnosis dan berakibat kematian, sehingga perlu ada biomarker sepsis yang mampu mendeteksi sepsis sedini mungkin.

Central Disease Control (CDC) di Amerika melaporkan insiden sepsis meningkat dari 73,6 per 100.000 pasien pada tahun 1979 menjadi 175,9 per 100.000 pasien pada tahun 1987 (Aryana, 2006). Tahun 2007 insiden sepsis menurun menjadi 50 hingga 95 kasus/100.000 penduduk, namun diprediksi akan meningkat sekitar 9% per tahun. Angka mortalitas dari sepsis berkisar 30 hingga 70 % (Aryana, 2006) (Kresno, 2009). Rerata biaya yang dibutuhkan berkisar US\$ 22.000/kasus. Di Indonesia mortalitas lebih tinggi, yaitu 56,83% (Yogyakarta), 54,17% (Palembang), bahkan pada tahun 2004 di Solo didapatkan 83,1% penderita sepsis meninggal (Budianto, 2006). Berdasarkan data di bagian rekam medik RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2009, didapatkan 1460 penderita sepsis yang dirawat pada ruang rawat inap penyakit dalam RSUD Dr Soetomo. Dari data diatas membuktikan bahwa sepsis masih merupakan masalah di seluruh dunia (Luhulima, 2012).

Jika masalah diagnosis dini sepsis dapat diatasi, diharapkan dapat mengurangi resiko kematian penderita sepsis. Biomarker diagnosis sepsis yang ideal adalah: a. sangat spesifik dan sensitif, b. mudah penggunaannya, c. cepat dan murah, d. berbanding lurus dengan kegawatan. Kultur merupakan baku emas, namun membutuhkan waktu lama.

Saat ini telah ada beberapa biomarker sepsis yang mendekati ideal seperti procalcitonin dan *C-Reactive Protein*, namun sering menjadi kendala terutama di negara berkembang karena biaya pemeriksaan yang tinggi. Beberapa biomarker seperti eosinopenia, *neutrophil to lymphocyte count ratio*, I/T ratio, atipikal limfosit, neutrophil

bervacuola, toksik granul dan *monocyte distribution width* juga dapat diandalkan sebagai biomarker sepsis bakteri.

II. BIOMARKER SEPSIS BAKTERIA

Pada makalah ini penulis menguraikan beberapa biomarker sepsis yang mendekati ideal seperti procalcitonin dan *C-Reactive Protein*, eosinopenia, *neutrophil to lymphocyte count ratio*, I/T ratio dan *Monocyte distribution width*, toksik granul, neutrophil bervacuola, atipikal limfosit.

III.1. C-REACTIVE PROTEIN

C-Reactive Protein merupakan suatu protein fase akut yang terdiri 5 – 6 subunit polipeptida yang *non glycosylated* dan 206 residu asam amino yang berikatan secara kofalen membentuk suatu cakram dengan berat molekul 110 – 140 kDa. CRP terdapat pada serum normal dalam jumlah yang sangat sedikit yang disintesis di hati oleh sel hepatosit dan kadarnya akan meningkat dengan cepat setelah 6 - 8 jam terjadinya kerusakan jaringan serta mencapai puncaknya setelah 24 jam, kemudian akan menurun dengan cepat bila kerusakan jaringan telah mereda.

Dalam keadaan tertentu, kadar CRP dapat meningkat sampai 100 kali lipat akibat penyakit infeksi maupun non infeksi. Asupan tinggi kolesterol juga berkaitan dengan peningkatan kadar CRP. Peningkatan CRP terjadi apabila terdapat kerusakan jaringan baik akibat infeksi maupun bukan infeksi dipengaruhi oleh mediator yaitu IL 6, TNF- α dan TGF, sehingga dapat dijadikan sarana penunjang untuk menilai adanya kerusakan jaringan yang terjadi baik yang bersifat kronis maupun yang bersifat akut (kawthalkar, 2010).

Fungsi CRP dalam tubuh belum diketahui dengan pasti, namun diduga memiliki beberapa fungsi diantaranya:

1. Mengikat C-Polisakarida bakteri dengan reaksi presipitasi dan aglutinasi.
2. Meningkatkan aktifitas dan motilitas sel fagosit (granulosit dan monosit)
3. Mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik (C1q) maupun jalur alternatif
4. Menghambat agregasi trombosit.
5. Mengikat limfosit T.
6. Menetralkan toksin yang terbentuk akibat kerusakan jaringan.

Pemeriksaan kadar CRP merupakan pemeriksaan yang sering diminta oleh para klinisi dengan tujuan untuk:

1. Membantu menegaskan diagnosis pada penyakit yang menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan
2. Membantu memantau pengobatan penyakit kerusakan jaringan yang dilakukan oleh klinisi.
3. Meramalkan kemungkinan adanya serangan penyakit jantung koroner. (Nicola R) (kawthalkar, 2010)

C - Reactive Protein memiliki kelemahan dalam membedakan inflamasi dan infeksi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CRP memiliki sensitivitas yang sedang dalam membedakan infeksi dan inflamasi umumnya. Oleh karena itu sebaiknya CRP tidak digunakan secara tersendiri sebagai biomarker infeksi.

III.2. EOSINOPENIA

Estimasi jumlah eosinofil di sirkulasi adalah satu hingga tiga persen dari jumlah leukosit atau jumlah absolutnya kurang dari 350 sel/uL (Abidi et al, 2008) (Shaaban et al, 2010). Masa hidup eosinofil di sirkulasi berkisar delapan jam hingga tujuh hari, kemudian bermigrasi ke jaringan dan akan menetap disana selama beberapa minggu.

Sifat dan pengaruh eosinofil antara lain:

- a) membunuh parasit, karena granul eosinofil mengandung Major Basic Protein (MBP) yang bersifat toksik terhadap parasit,
- b) Sitoplasma eosinophil mengandung large bright red-orange granules. Granul eosinofil ini mengandung acid hydrolase, histaminase, aryl-sulphatase B yang dapat mengaktivasi slow - reacting substance dari basophil dan sel mast, serta phospholipase D yang mengaktivasi *platelet activating factors*,
- c) menetralkan heparin yang dikeluarkan oleh sel mast.

Pelepasan eosinofil dari sumsum tulang dapat dihambat oleh steroid. Eosinopenia adalah jumlah eosinofil di bawah jumlah normal dan sudah dikemukakan oleh Zappert et al (1893) sebagai akibat dari respon inflamasi terhadap suatu infeksi akut dan telah dibuktikan kegunaannya oleh Schilling (1929) sebagai biomarker infeksi akut oleh bakteri (Gil et al, 2003) (Shaaban et al, 2010).

Eosinopenia dan neutrophilia adalah merupakan hal yang khas timbul akibat respon terhadap stress akut atau infeksi akut. Mekanisme ini belum dipahami secara baik, diduga keadaan eosinopenia pada infeksi akut atau stress akut melibatkan *adrenal glucocorticosteroids* dan *epinephrine*, namun teori ini masih belum dapat menjelaskan mengapa terjadi eosinopenia pada keadaan infeksi akut atau stress akut (Bass, 1980).

Teori yang mungkin mendukung terjadinya eosinopenia pada infeksi akut atau stress akut adalah sebagai berikut:

- a) menghilangnya atau menurunnya jumlah eosinofil dari sirkulasi adalah akibat terlokalisasi di jaringan tubuh lainnya seperti di lokasi inflamasi, kelenjar limfe, limpa dengan cara *diffuse intravascular margination*, atau karena terjadi destruksi eosinofil,
- b) terjadi supresi pelepasan eosinofil matur dari sumsum tulang,
- c) terjadi supresi produksi eosinofil.

Bass et al (1979) melakukan penelitian tentang eosinopenia. Pada hewan coba tikus dilakukan inokulasi kuman seperti *Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Coxsackie B4 virus*, setelah itu dilakukan pemeriksaan jumlah eosinofil di darah perifer, sumsum tulang, biopsi di daerah abses akibat infeksi *Staphylococcus aureus*, dan splenektomi. Hasil penelitiannya: pada peradangan akut atau infeksi akut didapatkan jumlah eosinofil yang rendah di sumsum tulang yang diduga akibat hambatan stimulus produksi eosinophil. Ia juga melakukan biopsi abses akibat infeksi *Staphylococcus* dengan hasil meningkatnya eosinofil disekitar inflamasi. Hal ini dapat menerangkan mengapa eosinofil menurun di sirkulasi pada infeksi akut.

Pada tahun 1980, Bass et al kembali juga melakukan penelitian eosinopenia pada hewan coba kelinci dan menyimpulkan hilangnya eosinofil dari sirkulasi dan bermigrasi ke lokasi inflamasi dimediasi oleh sitokin dan *chemo tactic substances* lain (C5a dan *fibrin fragments*) yang dilepas ke sirkulasi selama proses inflamasi akut terjadi. Fibrin(ogen) telah terbukti menyebabkan terjadinya respon inflamasi. Pada keadaan ini sitokin pro-inflamasi meningkat (TNF- α , IL-1 β dan IL-6). Peningkatan C5a juga merangsang sintesis dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8 (Guo, 2006).

Pelepasan eosinofil dari sumsum tulang juga dihambat oleh peningkatan hormon glukokortikosteroid (Bass, 1980) (Hilman 2005) (Aryana, 2006). Penyuntikan histamin dosis tinggi pada kuda dan anjing juga terbukti menghasilkan eosinopenia (Bass 1980).

Peningkatan jumlah netrofil pada sepsis ternyata juga berdampak buruk pada penderita karena netrofil yang sebelumnya diduga sebagai suatu mekanisme untuk mengeradikasi kuman patogen ternyata juga dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang lebih luas karena peningkatan produksi oksidan yang berlebihan dan terjadi peningkatan mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 dan keadaan ini juga akan membuat eosinofil semakin menurun (Aryana 2006).

Gil et al (2003) meneliti eosinopenia dan menyimpulkan bahwa pada inflamasi akibat infeksi bakteri jumlah eosinofil kurang dari 40 sel/uL. Abidi et al (2008) adalah yang pertama kali meneliti dan menyimpulkan bahwa eosinopenia dapat digunakan sebagai biomarker sepsis pada penderita baru di ICU dengan sensitivitas 80 % dan spesifisitas 91 %, namun tidak dapat digunakan sebagai nilai prognostik karena tidak ada perbedaan bermakna pada kadar eosinopenia pada penderita sepsis, sepsis berat dan syok sepsis.

Shaaban et al, (2010) juga meneliti penderita sepsis dan menilai eosinopenia, hasil penelitian ini disimpulkan bahwa eosinopenia memiliki sensitivitas 81 % dan spesifisitas 65 % sehingga mereka menganggap eosinopenia kurang baik jika digunakan sebagai biomarker sepsis pada penderita baru di ICU.

Penelitian di Surabaya ditemukan bahwa eosinopenia dapat diandalkan untuk diagnosis sepsis dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 75% dengan nilai *cut off* eosinophil kurang dari 50/uL (Luhulima D, 2012).

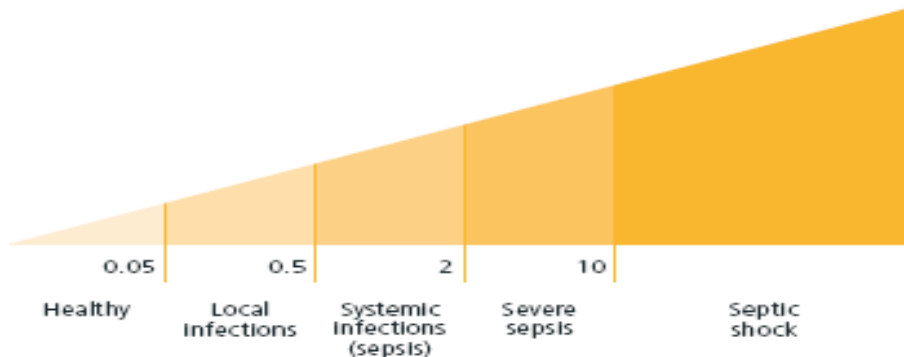
Van Heel et al (Belgia, 2008) membandingkan jumlah eosinofil pada 11 penderita anak dengan diagnosis sepsis dan penderita menjalani operasi dan tidak menderita infeksi yang dirawat di Perinatology Intensive Care Unit. Hasilnya disimpulkan bahwa eosinopenia sebanding dengan nilai CRP yang tinggi pada penderita sepsis.

III.3. PROCALCITONIN

Beberapa penelitian menunjukkan procalcitonin memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi terhadap infeksi dan sepsis. Procalcitonin

pertama kali dikenali dari sel karsinoma medula tiroid (Buchori 2006).

Dari gambar dua kita lihat bahwa nilai PCT pada orang sehat kurang dari 0,05 ng/uL, infeksi lokal 0,05 sampai 0,5 ng/uL, sepsis lebih dari 0,5 sampai dua ng/uL, sepsis berat 2,1 sampai 10 ng/uL dan syok sepsis kadar PCT lebih dari 10 ng/uL. (Brahms PCT)



Gambar 2, Nilai Procalcitonin pada sepsis (Brahms PCT)

Leclerc (2002) mengemukakan bahwa cut off PCT pada orang normal, inflamasi akibat infeksi virus, penyakit autoimun, inflamasi kronik, infeksi lokal adalah kurang dari 0,5 ng/mL, sedangkan kadar 0,5 sampai 2 ng/mL didapatkan pada penderita SIRS. Untuk sepsis adalah lebih dari 2,0 ng/mL.

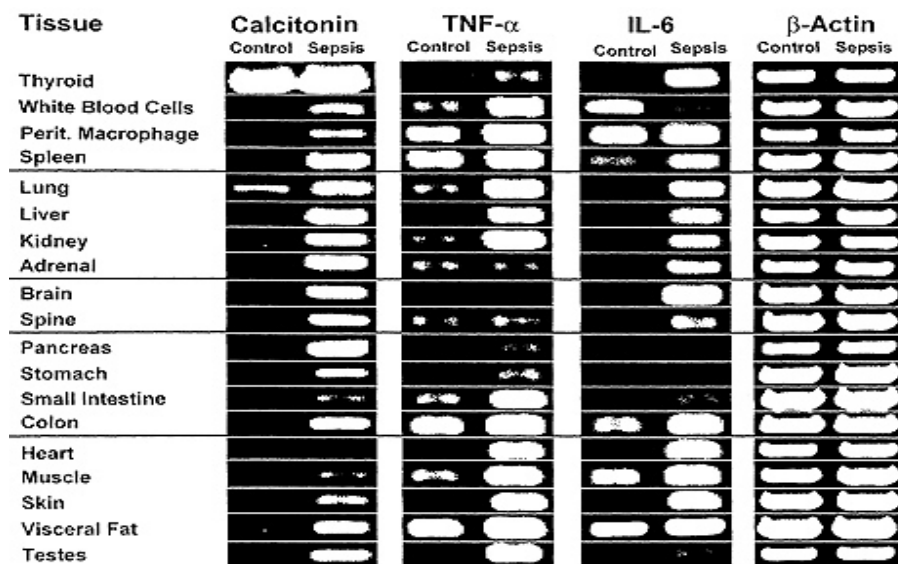
Procalcitonin akan meningkat dalam waktu tiga hingga enam jam setelah infeksi akut sistemik yang disebabkan oleh bakteri, sedangkan pada infeksi virus, proses inflamasi kronik atau proses autoimun kadar PCT tidak meningkat (Brahms PCT).

Procalcitonin terdiri dari 116 asam amino dan merupakan prohormon calcitonin (32 asam amino) dengan berat molekul 13 kDa yang disandi oleh gen CALC-1 di lengan pendek kromosom 11. PCT dihasilkan dalam sel C kelenjar tiroid sebagai prohormon calcitonin. Sel C terletak menyebar diantara sel follicular kelenjar tiroid. Secara normal PCT dipecah di dalam tiroid menjadi calcitonin dengan kepekatan sangat rendah pada orang sehat yaitu kurang dari 0,05 ng/uL. Saat infeksi bakteri menyerang tubuh maka akan terjadi ekspresi gen CALC-1 di seluruh jaringan tubuh dan merangsang semua jaringan untuk melepaskan PCT sehingga

terjadi peningkatan PCT di sirkulasi (Buchori,2006) (Schneider, 2009). PCT juga dapat meningkat pada karsinoma *C-cell* tiroid dan *small cell carcinoma* (Buchori, 2006).

Pada suatu penelitian dengan menggunakan penghitungan kuantitatif *CT-mRNA expression* dari *Taq-Man PCR* ditemukan bahwa pada saat sepsis PCT secara merata dihasilkan oleh hampir semua jaringan tubuh (hati, paru, ginjal, jaringan lemak, dan otot). Pelepasan PCT pada proses inflamasi dapat disebabkan akibat induksi secara langsung oleh toksin mikroba (misal: endotoksin) atau secara tidak langsung melalui hormonal atau respon *cell-mediated* (misal: IL-1 β , TNF- α , IL-6).

Pada penderita sepsis yang disebabkan oleh infeksi virus, ternyata ditemukan bahwa induksi PCT melemah. Hal ini diduga akibat akibat sitokin yang juga dilepaskan selama infeksi virus berbeda dengan infeksi bakteri (misal: *interferon-gamma*) (Maruna, 2000).



Gambar 3 Sekresi PCT Pada Saat Sepsis (*Bhrams PCT*)

Procalcitonin akan meningkat sekitar dua hingga tiga jam setelah adanya infeksi yang disebabkan oleh endotoksin dan akan mencapai puncaknya sekitar enam hingga 12 jam setelah onset, dan tetap meningkat hingga 48 jam (Meisner, 2000).

Jika pengobatan berhasil dan keadaan penderita membaik maka kadar PCT akan menurun, demikian juga sebaliknya, sehingga kadar PCT dapat digunakan sebagai indikator baik atau buruknya keadaan penderita (Meisner, 2000).

III.4. NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE COUNT RATIO (NLCR ATAU NLR)

Peningkatan jumlah neutrofil disebabkan IL-6 yang diproduksi oleh makrofag. Sepsis akan merangsang produksi IL-6 sehingga terjadi neutrofilia (Okashah, 2014). Penurunan jumlah limfosit pada keadaan sepsis bakterial disebabkan karena sekresi hormon glukokortikoid yang meningkat dan menekan produksi limfosit pada kelenjar getah bening sehingga terjadi limfositopenia (Nugroho, 2013). Teori lain mengatakan bahwa mekanisme yang bertanggungjawab terhadap proses limfositopenia pada sepsis melibatkan proses marginasi dan redistribusi limfosit pada sistem limfatik serta adanya percepatan proses apoptosis (Jager CPC, 2010). Proses apoptosis sudah terjadi pada awal terjadinya sepsis, ketika bakteri atau produknya merangsang makrofag untuk melepaskan substansi proapoptotik, seperti TNF- α , NO (*nitrite oxide*) dan glukokortikoid. Keadaan ini akan menekan produksi limfosit. Seiring dengan perkembangan penyakit pada sepsis akan terjadi akumulasi produk apoptosis limfosit yang berperan sebagai stimulus anti inflamasi (Perrino, 2007).

Kortikosteroid yang meningkat selama stres berlangsung mempunyai efek immunosupresif pada sistem limfotikuler dengan menekan fungsi dan jumlah limfosit sehingga pada akhirnya menurunkan jumlah limfosit.

Peningkatan jumlah netrofil pada sepsis ternyata juga berdampak buruk pada penderita karena netrofil yang sebelumnya diduga sebagai suatu mekanisme untuk mengeradikasi bakteri patogen ternyata juga dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang lebih luas karena peningkatan produksi oksidan dan terjadi peningkatan mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6. Keadaan ini juga akan menekan produk seri lekosit lainnya (Aryana, 2006).

Penelitian yang dilakukan pada pasien yang meninggal dunia karena sepsis dan kegagalan organ multipel (*multiple organ failure*) menunjukkan bahwa sepsis menyebabkan berkurangnya jumlah

limfosit yang bermakna melalui proses apoptosis. Berkurangnya jumlah limfosit ini mungkin menguntungkan untuk kelangsungan hidup pasien melalui mekanisme *down-regulating* terhadap respon inflamasi yang berlebihan mengingat limfosit juga berperan untuk memproduksi sitokin proinflamasi dan mengaktifkan makrofag. Berkurangnya jumlah limfosit juga bersifat merugikan karena berarti menurunnya kemampuan sistem imun untuk melawan patogen.

Penelitian yang dilakukan di *Tianjin Medical University General Hospital* pada tahun 2007 hingga 2008 menyebutkan bahwa persentase jumlah limfosit T $CD3^+$, $CD4^+$ dan rasio limfosit T $CD4^+/CD8^+$ pada darah tepi pasien sepsis lebih rendah dibandingkan pasien non sepsis. Hal ini menunjukkan bahwa pada pasien sepsis terjadi kerusakan fungsi imunologis. Persentase limfosit T $CD4^+$ pada darah tepi dapat menggambarkan keparahan penyakit dan dapat secara efektif memprediksi prognosis pasien sepsis. Makin rendah persentase limfosit T $CD4^+$ di darah tepi, makin parah sepsis dan makin buruk prognosis (Lin J, 2011).

Lestari *et al* dalam penelitian tentang limfosit ($CD4^+$) pada penderita sepsis menyimpulkan bahwa terjadi penurunan jumlah limfosit ($p < 0,001$). Penurunan ini dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan respon imun yang didominasi oleh Th2 yang menekan aktivitas Th1 sehingga terjadi supresi respon imun berlebihan yang dapat mempengaruhi prognosis pasien sepsis. Neutrophil akan meningkat pada fase awal respon inflamasi, biasanya disertai limfositopenia. Keadaan ini mungkin disebabkan penekanan terhadap *innate immunity*. Hal ini didukung data bahwa $CD4^+$ menurun selama sepsis bakteri (Lestari, 2013).

Ljungström *et al*, *University of Gothenburg, Sweden*, melakukan penelitian terhadap 425 penderita dengan membandingkan kadar PCT dengan NLCR pada sepsis bakterial. Ljungström menyimpulkan NLCR dapat diandalkan sebagai biomarker untuk bakteremia (Ljungström, 2015).

Nilai *cut off* NLCR dalam mendeteksi sepsis masih bervariasi. Beberapa peneliti mengajukan nilai *cut off* NLCR, antara lain Holub *et al* dan Okashah *et al* mengemukakan bahwa $NLCR \geq 6,2$

mendukung sepsis. Luhulima et al menyatakan $NLCR \geq 6,4$ signifikan mendukung sepsis (Luhulima 2018)

III.5. IMMATURE TO TOTAL NEUTROPHIL RATIO

Immature to Total neutrophil ratio (I/T ratio) adalah salah satu pemeriksaan, di samping darah lengkap dan CRP, yang dapat membantu diagnosis sepsis pada pasien neonatus. Sama halnya dengan NLCR dan eosinopenia, pemeriksaan I/T rasio hanya memerlukan pemeriksaan apusan darah biasa.

Setelah apusan darah dengan pengecatan Wright atau Giemsa dibuat, maka kita hanya Perlu melakukan diff seri leukosit seperti biasa yaitu hitung jenis per 100 leukositnya. Dalam 100 leukosit tersebut kita hitung berapa jumlah dari masing-masing jenis leukosit. Perhitungan *I/T ratio* didapat dari pembagian jumlah netrofil imatur oleh jumlah total seluruh bentuk netrofil.

Yang dimaksud dengan netrofil imatur disini adalah bentuk netrofil stab, metamielosit, mielosit dan promielosit sedangkan jumlah total netrofil adalah keseluruhan jumlah dari semua bentuk netrofil baik yang imatur dengan segmen. Adanya peningkatan *I/T ratio* secara tidak langsung menunjukkan adanya *shift to the left* dari sebaran hitung jenis leukosit.

Normal dari *I/T ratio* adalah $<0,2$, jika melebihi 0,2 menunjukkan kemungkinan adanya infeksi bakteri berat atau sepsis. Perlu diingat I/T rasio harus ditunjang pemeriksaan yang lain, baik pemeriksaan fisik maupun pemeriksaan laboratorium lain.

Fungsi neutrofil merupakan salah satu mekanisme pertahanan tubuh. Pada neonatus jumlah neutrofil beragam. Jumlah keseluruhan neutrofil yang normal di bayi baru lahir adalah 1800/uL, lalu meningkat hingga 7200/uL pada 12 jam kehidupan dan kemudian menurun dan menetap di 1800/uL setelah umur 72 jam sehingga dalam keadaan normal nilai I/T rasio adalah $\leq 0,16$ pada saat lahir dan menurun hingga 0,12 setelah umur 72 jam. Jika terjadi inflamasi atau Infeksi terutama bakteri maka akan menyebabkan pelepasan neutrofil ke dalam aliran darah, sehingga akan meningkatkan jumlah leukosit. Pada Infeksi bakteri akut dijumpai pergeseran ke kiri dari neutrofil, yakni dengan banyak dijumpai bentuk imatur.

$$I/T \text{ ratio} = \frac{(\text{stab} + \text{metamielosit} + \text{mielosit} + \text{promielosit})}{(\text{segmen} + \text{stab} + \text{metamielosit} + \text{mielosit} + \text{promielosit})}$$

Immature to Total neutrophil ratio rasio masih dipercaya sebagai salah satu uji yang dapat diandalkan terutama pada neonatus, namun beberapa peneliti menganjurkan bahwa I/T rasio tidak dapat berdiri sendiri sebagai biomarker sepsis (bastiana 2010)

III.6. MONOCYTE DISTRIBUTION WIDHT

Monosit adalah bagian dari seri leukosit yang termasuk dalam *innate immune system* dimana monosit termasuk mekanisme pertahanan tubuh yang pertama untuk melawan Infeksi.

Saat bakteri invasi tubuh dan menimbulkan Infeksi hingga sepsis maka mediator proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF α dikeluarkan oleh neutrophil dan monosit.

Prekursor myeloid untuk monosit di sumsum tulang berdiferensiasi menjadi promonosit dan akhirnya menjadi monosit. Usia monosit disirkulasi berkisar 1 – 3 hari. Morfologis monosit berdiameter 10 hingga 18 μ m. Setelah 3 hari monosit akan bermigrasi ke jaringan berubah menjadi makrofag dan sel dendritik (Elena A, 2018).

Monosit dan sel dendritik memiliki fungsi imunologis yang beragam antara lain fagositosis, presentasi antigen, dan produksi sitokin. Fungsi ini diatur oleh sejumlah reseptor permukaan lekosit, yaitu:

- a) CD 14; merupakan kompleks reseptor untuk liposakarida bakteri dan protein
- b) CD163 biasanya akan mendeteksi fragmen membran/komponen sel lain yang rusak
- c) Beberapa reseptor untuk *Fc regions IgG*: CD64 (Fc γ R1, *high-affinity receptor*), CD32 (Fc γ R2, *medium-affinity receptor*) dan CD16 (*pro-inflammatory monocytes*)
- d) Reseptor lain yang bertugas untuk interaksi dengan limfosit dan sitokin

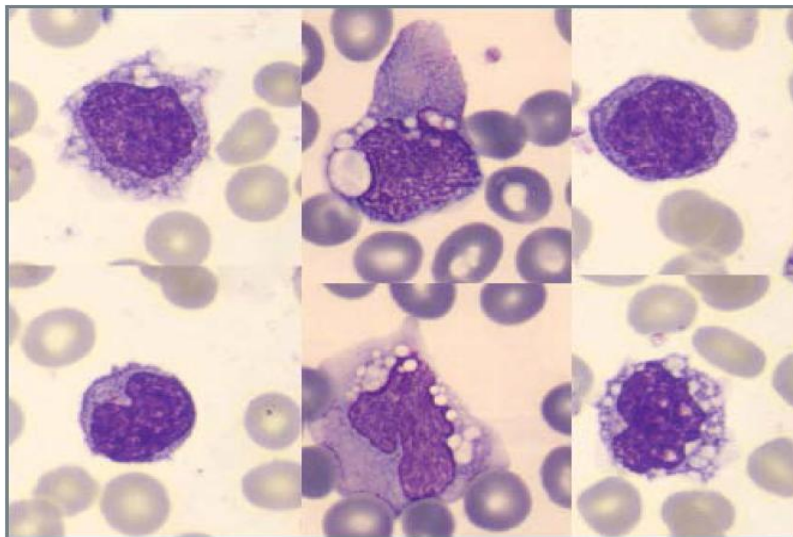
Dalam keadaan normal monosit di dominasi oleh CD 14 (80–90% dari monosit di perifer) dan sebagian kecil monosit diekspresi oleh kombinasi CD16 dan CD 14, namun akan meningkat pada inflamasi dan stimulasi sitokin. Monosit *nonclassical subtypes* yaitu monosit yang mengalami penurunan CD 14 dan peningkatan CD 16 berkisar (5 – 9%) dari populasi normal monosit. *Nonclassical subtypes* ini akan meningkat pada keadaan sepsis, HIV, Diabetes, TBC dan infeksi lainnya.

Mukherjee et al mengemukakan tentang fungsi monosit sebagai berikut:

- a) *Classical monocyte* adalah sekelompok monosit yang bersifat fagosit tanpa inflamasi,
- b) *Nonclassical subtypes*: monosit yang aktif pada inflamasi dan menggambarkan presentasi dari antigen
- c) *Intermediate subtypes*: yang memiliki fungsi fagosit dan inflamasi

Penelitian terbaru menunjukkan jumlah monosit menurun pada awal infeksi yang dipicu oleh lipopolysaccharide (LPS). Penurunan ini diduga karena monosit migrasi ke jaringan dan berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik. Keadaan ini akan membuat monosit memiliki populasi yang heterogen dalam hal fenotipe, ukuran, morfologi inti, profil gen dan fungsi. Pada sepsis keanekaragaman ini akan lebih menonjol karena perubahan fungsional dari monosit sehingga menghasilkan variasi morfologi monosit (Elena A, 2018).

Crouser et al. meneliti tentang variasi morfologi monosit pada kasus inflamasi. Variasi ini digambarkan pada *monocyte distribution width* (MDW), dan hasil penelitiannya menyimpulkan bahwa MDW dapat diandalkan untuk mendeteksi sepsis. Perbedaan morfologi monosit pada inflamasi dapat diukur dengan hematoanalyzer DxH 800. Studi ini menunjukkan bahwa variasi anisocytosis monosit ini memberikan nilai tambah yang signifikan dalam mendeteksi sepsis.



G

Gambar Berbagai macam bentuk dan ukuran monosit (Elena A 2018)

III.7. Toksik Granul Neutrophil dan Neutrophil Bervacuola

Granul neutrophil mengandung Myeloperoxidase, elastase, laktoferin, dan metalloproteinase yang berfungsi sebagai antimikroba.

Berikut fungsi granula neutrophil:

Myeloperoxidase, elastase adalah Enzim yang dapat menghancurkan dinding sel bakteri.

Laktoferin: Protein ini yang mengikat zat besi, dimana besi juga dibutuhkan bakteri untuk berkembang biak, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri.

Metalloproteinase adalah enzim yang dapat menghancurkan matriks ekstraseluler, selain itu enzim ini membantu neutrofil untuk bergerak ke lokasi infeksi.

Setelah membunuh mikroorganisme maka granul neutrophil yang awalnya berbentuk granula dan halus akan mengalami perubahan berwarna lebih gelap, lebih besar dan kasar dan disebut sebagai

Toksik Granul

Vacuola Neutrophil terjadi akibat proses fagositosis. Vakuola neutrophil adalah organel seluler yang berisi cairan/bahan seperti enzim dan protein, yang dibutuhkan neutrofil untuk menjalankan fungsinya yaitu menghancurkan patogen. Saat neutrophil melakukan fagositosis maka vakuola akan menyatu dengan bakteri tersebut dan melepaskan enzim dan protein untuk menghancurkannya.

Toksik Granul dan Vakuola neutrophil dapat digunakan sebagai Marker infeksi Bakteri. Selain itu keadaan lain yang dapat meningkatkan toksik granul dan vacuole neutrophil antara lain: alkohol, gagal hati, asam urat, dan tiroiditis .

III.8. Atipikal Limfosit/ Limfosit reaktif

Limfosit atipikal adalah limfosit yang aktif merespons infeksi, seperti infeksi virus, bakteri, atau parasit. Limfosit atipikal juga dikenal sebagai limfosit varian atau limfosit reaktif atau limfosit plasma biru.

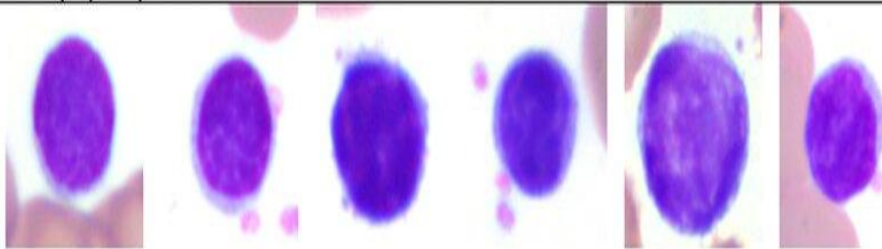
Limfosit atipikal ditemukan paling banyak pada infeksi virus dengue dibandingkan infeksi lainnya, seperti leptospirosis atau demam

tifoid. Selain itu, jumlah limfosit atipik dalam darah pasien demam dengue juga berbanding lurus dengan derajat keparahan manifestasi klinis demam dengue serta penurunan kadar trombosit (Oehadian, 2015). Disamping itu peningkatan atipikal limfosit biasanya juga disebabkan infeksi virus lainnya, reaksi obat, radiasi, pasca imunisasi, atau hormonal (stress ada addisons disease) atau karena autoimun.

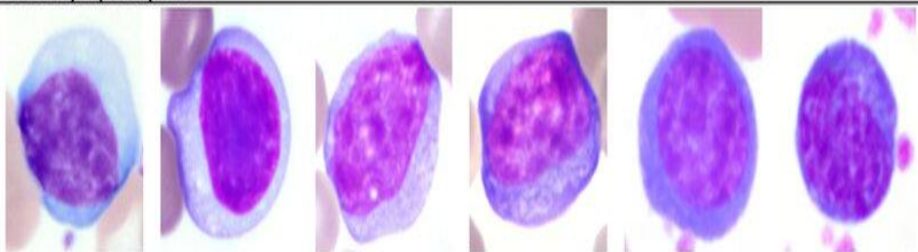
Ciri atipikal limfosit: bentuk biasanya lebih besar dari limfosit normal, dengan berbagai ukuran dan bentuk. Inti Tunggal bentuk bulat/lonjong kadang tidak beraturan. Sitoplasma biasanya berwarna biru.

Peran atipikal limfosit adalah berperan penting dalam respons imun.

Normal lymphocytes



Reactive lymphocytes



III.9. Laktat

Pemeriksaan laktat darah pada kasus sepsis biasanya ditujukan untuk monitor, evaluasi dan pengobatan sepsis. Peningkatan kadar laktat pada pasien sepsis menunjukkan adanya hipoperfusi jaringan, yang dapat terjadi akibat gangguan sirkulasi dan perfusi organ.

Pada sepsis, tubuh bereaksi berlebihan terhadap infeksi, menyebabkan disfungsi organ dan hipoperfusi jaringan (kurangnya suplai darah ke jaringan). Pada kondisi ini sel akan beradaptasi/

merespon diri terhadap kekurangan asupan oksigen dann beralih ke jalur metabolisme anaerob. Proses anaerob akan menghasilkan asam laktat sebagai sisa metabolisme.

Laktat Clearance:

Selain kadar laktat, "laktat clearance" (kecepatan pembersihan laktat dari tubuh) juga dapat digunakan sebagai prediktor prognosis sepsis berat dan syok septik. Penurunan laktat clearance menunjukkan kondisi mikrosirkulasi yang buruk dan berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas.

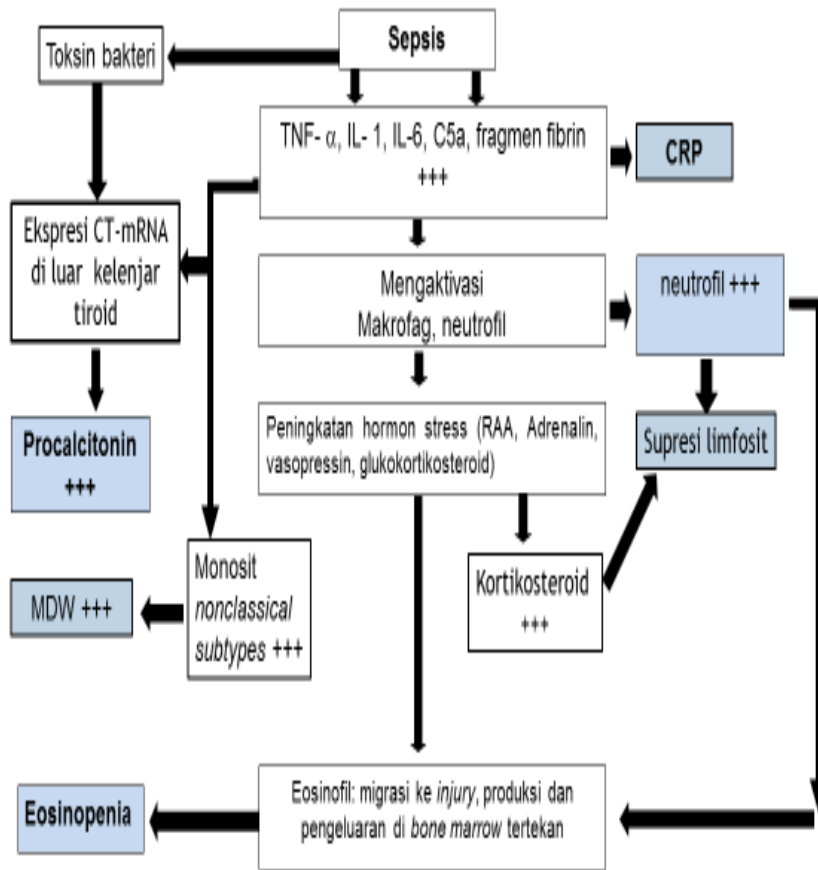
Penutup

Seperti telah di bahas maka masing – masing biomarker sepsis diatas memiliki keunggulan dan kekurangan, sehingga dibutuhkan kejelian dan ketelitian klinisi untuk menganalisis data yang ada.

Eosinopenia, NLCR, *IT Ratio*, toksik granul dan neutrophil bervacuola, atipikal limfosit merupakan biomarker sederhana yang mudah diperiksa, murah, dan mudah menginterpretasinya, disamping itu sensitivitas dan spesifisitas cukup tinggi. Hal ini sangat membantu klinisi terutama untuk fasilitas kesehatan primer.

Procalcitonin, CRP, MDW juga memiliki sensitivitas, spesifitas yang tinggi, bahkan PCT dapat digunakan untuk menentukan tingkat keparahan penderita dan *guide line* terapi antibiotik, sehingga memudahkan klinisi dalam menangani penderita sepsis, namun biomarker ini memerlukan alat khusus dalam pemeriksaannya.

Pada gambar 4 adalah rangkuman mekanisme berbagai biomarker sepsis yang telah diuraikan diatas, demikian juga pada tabel 1 kita dapat melihat kelebihan dan kekurangan masing – masing biomarker sepsis.



Gambar 5, Rangkuman mekanisme biomarker sepsis.

Tabel; Biomarker Sepsis Bakterial

No	Nama Biomarker	Keunggulan	Kekurangan
1	Procalcitonin	• Sensitivitas dan spesifisitas tinggi • Dapat digunakan sebagai pemantau terapi	• Harga mahal • Memerlukan alat khusus
2	CRP	• Sensitivitas tinggi, spesifitas sedang	• Memerlukan alat khusus
3	Eosinopenia	• Sensitivitas dan spesifisitas sedang • Murah dan sederhana pemeriksaannya • Dapat digabungkan dengan NLCR tanpa	• Tidak dapat sebagai pemantau terapi • Belum ada penelitian jika penderita mengalami eosinofilia

		memerlukan pemeriksaan baru	
	NLCR	• Sensitivitas dan spesifisitas tinggi • Murah dan sederhana pemeriksaannya • Dapat digabungkan dengan eosinopenia tanpa memerlukan pemeriksaan baru	• Tidak dapat sebagai pemantau terapi. • Belum ada penelitian pada penderita yang mengalami limfositopenia
	I/T Rasio	• Digunakan pada neonatus • Murah	• Sensitivitas dan spesifitas rendah • Harus digabungkan dengan biomarker lain. • Hanya untuk neonatus
	Toksik granul, neutrophil bervacuola dan atipikal limfosit	Mudah digunakan	Memerlukan pemeriksaan apusan darah tepi
	MDW	• Mudah digunakan • Spesifitas dan sensitivitas tinggi	• Memerlukan alat khusus

Pustaka

1. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui, Zeggwagh, Abouqal, Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units, critical care 2008,12:R59(doi:10.1186/cc6883), diunduh 1 november 2019 dari <http://ccforum.com/content/12/1/R59>, 24/3/2011
2. Aryana IGPS, Konsep Baru Kortikosteroid Pada Penanganan Sepsis, Tinjauan Pustaka, bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah Denpasar-Bali, Dextra Medica no 4 volume 19, Oktober – Desember 2006.
3. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE: Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. J Clin Invest 1980, 65:1265-1271, diunduh 1 november 2019 dari [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC371463 /pdf/jcinvest00690-0017.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC371463/pdf/jcinvest00690-0017.pdf)

4. Bass DA, Behavior of Eosinophil Leukocytes in Acute Inflammation, *Journal of Clinical investigation* volume 56, October 1975. 870 – 879 Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, England, diunduh 3 november 2019 dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC301942/>
5. Bastiana, Immature to Total Neutrophil (I/T) Ratio sebagai penunjang Diagnosis Sepsis Neonatorum, diunduh 3 november 2019 dari https://www.researchgate.net/publication/328279370_Immature_to_Total_Neutrophil_IT_Ratio_sebagai_penunjang_Diagnosis_Sepsis_Neonatorum
6. Budianto, Pengaruh Penambahan Deksametason Dosis Tinggi Sampai 2 Hari Dalam Menurunkan Mortalitas Sepsis, Mempercepat Hilangnya SIRS dan Memperpanjang Hari Kematian Sepsis, diunduh 3 november dari <http://papdiplg.multiply.com/journal/item/6/> Pengaruh Penambahan Deksametason Dosis Tinggi Pada Sepsis KOPAPDI XIII Palembang 2006, 13/4/2011
7. Burdette SD, Systemic Inflammatory Response Syndrome, *emedicine*, diunduh 3 november 2019 dari <http://emedicine.medscape.com>
8. Buchori, Diagnosis Sepsis Menggunakan Procalcitonin, tinjauan pustaka, *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, vol 12 no 3, Juli 2006 hal. 131-137, diunduh 1 november dari <http://journal.unair.ac.id/filerPDF/IJCPUL-12-3-06.pdf>
9. Brahms PCT, Measuring Principle, Thermo Scientific, diunduh 2 november 2019 dari http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=_4_3_0&key=liais2
10. Elena A, The Role of Monocytes in the Progression of Sepsis, [https://media.beckmancoulter.com › media › docs](https://media.beckmancoulter.com/media/docs), 3 november 2019
11. Elliott D, Monocyte Distribution Width: A Novel Indicator of Sepsis-2 and Sepsis-3 in High-Risk Emergency Department Patients, diunduh dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629174/>, 2 november 2019
12. Guo, C5a, a Therapeutic Target in Sepsis, University of Michigan Medical School, Dept. of Pathology, Ann Arbor, Michigan 48109-

- 0602, USA, diunduh 2 november dari
<http://www.benthamscience.com/pri/samples/pri1-1/Guo.pdf>
13. Gill H, Maqy N, Mauny F, Dupone JL, Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited, Service de médecine interne, praticien hospitalier, centre hospitalier universitaire Jean-Minjoz, 25000, Besançon, France, diunduh 2 november dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829215>
 14. Jager CPC et al: Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergence unit, Critical care med. 2010, 1-8, diunduh 1 november 2019 dari
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219299/>
 15. Kresno SB, Aspek Biologi Molekuler Sepsis. Dalam Oesman F, Setiabudy RD (editor), Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2009, Jakarta, Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2009: 90-100.
 16. Kawthalkar, essential of clinical pathology, patologi klinik, downloaded at patologiklinik.com/2018/03/15/c-reactive-protein-crp-sebagai-protein-fase-akut/
 17. Lin J: Clinical significance of the change of T lymphocyte subset in the patient with sepsis, Medical science articles. Diunduh dari <http://www.medical-science.net/emergency-medicine/> [Accessed on Sept 25th, 2011]
 18. Lestari EW, CD4+ T Lymphocyte as a prognosis predictor in sepsis patients, Media clinical pathology and medical laboratory volume: 19 - No. 3 Terbit: 1-2013, diunduh. 3 november 2019 dari http://journal.unair.ac.id/filerPDF/abstrak_57839_tpjua.pdf
 19. Luhulima D, Eosinopenia dan Procalcitonin dalam Sepsis, https://www.researchgate.net/publication/328279670_EOSINOPE_NIA_DAN_PROCALCITONIN_DALAM_SEPSIS, 1 november 2019
 20. Ljungström, Neutrophil to lymphocyte count ratio performs better than procalcitonin as a biomarker for bacteremia and severe sepsis in the emergency department, 35th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, Belgium, 17-20 March 2015 Published: 16 March 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470638/>, diunduh 1 november 2019.
 21. Luhulima D, Neutrophil-lymphocyte Count Ratio in Bacterial Sepsis, diunduh 1 november 2019 dari

- <https://indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1204>,
22. Meisner M., Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects, ISBN: 3-13-105503-0, Thieme Stuttgart, New York 2000, diunduh 36 Oktober 2019 dari <http://www.procalcitonin.com>
 23. Nicola R; Role of C-Reactive Protein at sites inflammation and infection; diunduh 1 november 2019 dari frontier in immunologi, downloaded at ncmb.nlm.gov/pmc/articles/PMC5908901/pdf/fimmu-09-00754.pdf.
 24. Nugroho Adi et al: Hubungan antara rasio neutrofil-limfosit dan skor sequential organ failure assessment pada pasien yang dirawat di ruang intensive care unit, JAP. 2013; 1(3): 189-96, diunduh 1 November 2019 dari <http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/jap/article/view/198>
 25. Okashah A: Ratio Ratio of neutrophil to lymphocyte counts as a marker for sepsis and severe sepsis in intensive care unit. Opinion in anesthesia and intensive care unit. 2014. 21: 39-45. Diunduh 28 Oktober 2019 dari <https://pdfs.semanticscholar.org/f33b/33f1ca0b2f45d4a3a5fe671d5ed3be5ca4d5.pdf>
 26. Perrino J et al: Prevention of immune cell apoptosis as potential therapeutic strategy: lymphocyte apoptosis in sepsis, Emerging infectious diseases, 13(2), pp. 191-198, 2007.
 27. Slade et al, the Surviving Sepsis Campaign: Raising Awareness to Reduce Mortality, diunduh 1 november 2019, dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC154124/pdf/cc1876.pdf>, 18/4/2011.
 28. Shaaban et al, Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital?, diunduh 3 November 2019 dari <http://ccforum.com/content/12/1/R59>,
 29. Schneider HG: Procalcitonin for the Clinical Laboratory: A Review. Clinical Laboratory and Hospital News, Surabaya edisi 2, 2009, h 4-7
 30. Van HW, HachimiIdrissia SJ, Eosinopenia as Early Marker of Severe Bacterial Infection in Children, Pediatric Intensive Care of The "Universiteit Ziekenhuis Brussel", Laarbeeklaan, Brussels,

Modul 5

A. Pendahuluan

1. Deskripsi Singkat

Pada materi ini dijabarkan tentang pengertian singkat tentang Hemodinamik parameter pada pasien dengan sepsis dan syok septik sangat penting untuk dipantau dan dikelola dengan baik.

2. Capaian Pembelajaran Lulusan (CPL)

Pada akhir blok ini diharapkan mahasiswa mampu memahami:

1. Berperilaku baik, bermoral, beretika, disiplin dan profesional sesuai dengan kepribadian dan profesional yang berbasis pada ketujuh area kompetensi (SKDI 2012 dan 2024) yaitu
 - a) Berfikir secara aktif, reflektif, analitik, konstruktif, konseptual, rasional dan holistic
 - b) Mendapatkan informasi ilmiah dari berbagai sumber
 - c) Berkomunikasi dan mempresentasikan informasi ilmiah yang diperoleh dalam kelompok belajar
- 1.4 Menvisualisasi informasi dalam bentuk multimedia (poster, makalah, presentasi oral dalam bentuk Power Point)
2. Memahami pengertian pemantauan penderita sepsis.

3. Kemampuan Akhir

Kemampuan akhir yang akan dimiliki oleh mahasiswa setelah mempelajari Modul 5 ini adalah mahasiswa mampu memahami laboratorium sepsis.

4. Kegunaan Modul 5

Kegunaan atau manfaat dari Modul 4 ini adalah mahasiswa setelah mempelajari Modul ini adalah mahasiswa mampu memahami pemantauan penderita sepsis.

5. Materi Pokok dan Sub Materi Pokok

- a) Pengantar pemantauan penderita sepsis
- b) Hemodinamik sepsis
- c) Hemodinamik syok sepsis

Kegiatan Pembelajaran 5:

Parameter Hemodinamik pada Pasien Sepsis dan Syok Sepsis (Dr Doddy SpAn)

Hemodinamik parameter pada pasien dengan sepsis dan syok septik sangat penting untuk dipantau dan dikelola dengan baik. Berikut adalah beberapa parameter hemodinamik yang biasanya dipantau:

1. Tekanan Darah

MAP (Mean Arterial Pressure)

- Target: ≥ 65 mmHg
- Menjadi target utama dalam resusitasi cairan dan terapi vasopresor.
- MAP rendah $\rightarrow$ hipoperfusi jaringan $\rightarrow$ disfungsi organ.

Rumus MAP = **Sistolik + 2 Diastolik x 1/3.**

MAP diperlukan karena menunjukkan:

- Menunjukkan adekuat perfusi organ
- Target resusitasi hemodinamik
- Lebih representative daripada tekanan sistolik

2. Laktat

Serum Laktat

Target: < 2 mmol/L

Laktat meningkat = tanda hipoperfusi jaringan dan metabolisme anaerob. Digunakan untuk menilai keberhasilan resusitasi (lactate clearance).

Laktat diperlukan sebagai

- penanda hipoperfusi jaringan
- mendeteksi syok septik dini
- prognostik mortalitas
- paduan terapi dan monitoring

3. Perfusi Jaringan

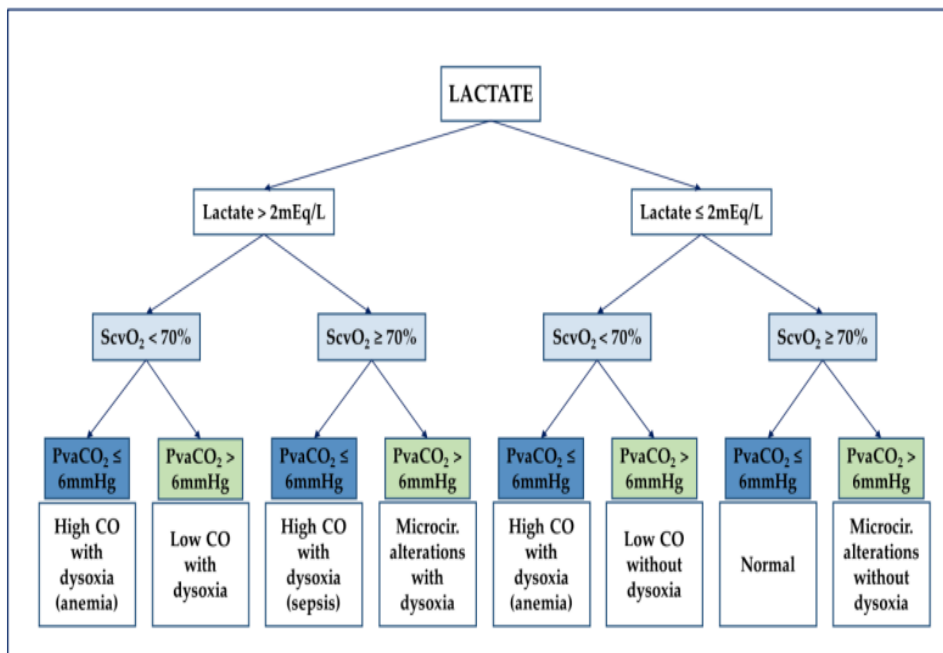


Figure 2. Flow chart for analyzing the hemodynamic profile according to De Backer. ScvO₂, central venous oxygen saturation; CO, cardiac output; Microcir, microcirculatory; PvaCO₂, venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference. Reproduced with permission [54].

4. Saturasi oksigen vena sentral (ScvO₂)

Target: $\geq 70\%$

Menggambarkan keseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen.

Rendah → konsumsi oksigen tinggi atau suplai rendah.

Digunakan pada pendekatan *Earlu Goal Direct therapy* (EGDT)

Dinilai penting karena:

1. Menilai keseimbangan DO_2 dan VO_2

DO_2 (Delivery of Oxygen): seberapa banyak oksigen dibawa ke jaringan .

VO_2 (Oxygen Consumption): seberapa banyak oksigen yang digunakan jaringan.

ScvO₂ rendah → berarti jaringan mengambil lebih banyak oksigen ($VO_2 \uparrow$), atau oksigen yang dikirim kurang ($DO_2 \downarrow$).

2. Deteksi Dini Hipoperfusi

- Dalam sepsis, perfusi bisa menurun → DO_2 turun → jaringan ambil lebih banyak oksigen → **ScvO₂ turun**.
- Jadi, **ScvO₂ < 70%** bisa jadi tanda **hipoperfusi dini**, bahkan saat MAP atau laktat belum terlalu terganggu.

3. Panduan Terapi Resusitasi

EGDT (*Early Goal-Directed Therapy*) menggunakan ScvO₂ sebagai salah satu target:

Jika ScvO₂ < 70%:

Periksa: Apakah preload cukup atau tidak pemberian cairan merupakan salah satu pilihan utama

Apabila kontraktilitas jantung lemah maka pemberian inotropik, misal norepinefrin atau dobutamin

Apakah Hb rendah, maka diperlukan transfuse

4. Monitoring Respon Terapi

- Kenaikan ScvO₂ selama terapi resusitasi → tanda peningkatan DO_2 → respons terapi baik.
- Tapi: ScvO₂ tinggi **bukan selalu baik**, bisa juga karena **sel gagal menggunakan oksigen** (mitokondria rusak) → disebut *dysoxia*.

5. CVP (Central Venous Pressure)

CVP (Central Venous Pressure)

Target awal: 8–12 mmHg

CVP membantu menilai status volume intravaskular, tapi bukan indikator tunggal untuk kebutuhan cairan.

Keterbatasan: Tidak selalu korelatif dengan preload jantung.

Apa Itu CVP?

- **CVP = tekanan dalam vena cava superior** → mencerminkan tekanan dalam atrium kanan.
- Digunakan sebagai **indikator status volume intravaskular** (preload).

Kenapa penilaian CVP penting?

- Panduan Resusitasi Cairan
- Target awal dalam EGDT
- Identifikasi potensi komplikasi

6. Cardiac Output / Cardiac Index

- **Normal CI:** 2.5–4.0 L/min/m²
- Pada sepsis: bisa tinggi (hiperdinamik) → menurun saat syok progresif.

Pemantauan: echocardiography, PiCCO, atau alat invasif lain

Apa Itu Cardiac Output (CO)?

- **CO = jumlah darah yang dipompa oleh jantung/menit**
- Rumus: **CO = Heart Rate × Stroke Volume**
- Normal: sekitar **4–8 L/menit** (tergantung ukuran tubuh dan kondisi)

Mengapa CO Penting dalam Sepsis?

- a) Penentu Utama Perfusi Jaringan
- b) Dalam Syok Septik, CO Bisa Menurun
- c) Panduan Intervensi Terapi
- d) CO Rendah = DO₂ Rendah

CVP	CO	IMPLICATION
↓	↑	Increased cardiac function
↑	↓	Decreased cardiac function
↑	↑	Increased venous return
↓	↓	Decreased venous return
↔	↑	Increase in both
↔	↓	Decrease in both
↑	↔	Fluid unresponsiveness & Increased venous return
↓	↔	Fluid unresponsiveness & Decreased venous return

Figure 1. Interpretation of coupled changes in cardiac output and central venous pressure. CO, cardiac output; CVP, central venous pressure. Adapted with permission [37].

7. Stroke Volume Variation(SVV)/Pulse Pressure Variation(PPV)

- **Fungsi:** Prediksi **fluid responsiveness**
- $SVV > 13\%$ → kemungkinan besar respon terhadap cairan.

Hanya valid pada pasien:

- Ventilasi mekanik
- Ritme sinus stabil

8. Urine Output

Urine Output

Target: ≥ 0.5 mL/kg/jam

Indikator perfusi ginjal & keberhasilan resusitasi.

Rendah = curah jantung atau perfusi menurun.

Dalam SSC 2021, urine output dijelaskan sebagai **salah satu endpoint klinis** untuk memandu resusitasi, bersama dengan:

- Penurunan **kadar laktat**,
- Perbaikan tekanan darah (**MAP $\geq$ 65 mmHg**),
- Perbaikan **status mental**,

Peningkatan **perfusi perifer** (contoh: *rewarming of extremities, capillary refill time*)

Daftar Pustaka

1. Carsetti A, Vitali E, Pesaresi L, Antolini R, Casarotta E, Damiani E, et al. Anesthetic Management of Patient with Sepsis/Septic shock. *Front Med. Sec Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2023;10:1-6.
2. National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, Mortality Data, 2021. <https://wonder.cdc.gov/mcd.html>
3. Clinical Pathways in Emergency Medicine. in David SS ed. Springer Vol 1. p. 207-208
4. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis:Network Pathophysiology and Implicationsfor Early Diagnosis. *American Journal of Physiology*. 2023;324:612-624
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
5. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology. 6th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2018 <https://w>Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2024;391:2133-2146
6. www.researchgate.net/figure/Earlier-Conceptual-View-and-Definition-of-Systemic-Inflammatory-Response-Syndrome-SIRS_fig1_309767839
7. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11348270/> The Global Burden of Sepsis and Septic Shock
8. Silva JM Jr, Toledo DO, Oliveira AM, Nogueira LH, Troster EJ. Hemodynamic Monitoring in Sepsis—A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 16;11(12):2559. doi:10.3390/diagnostics11122559. PMID: 34943083; PMCID: PMC8708459.
9. Maeder, M. T., & Hunziker, P. (2009). Sepsis-associated myocardial dysfunction: From bedside to bench. *Journal of Organ Dysfunction*, 5(2), 79–90.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment

- of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–77. doi:10.1056/NEJMoa010307
11. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L. C. P., Beale, R., De Backer, D., ... Levy, M. M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
 12. Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L. C. P., Beale, R., De Backer, D., ... Levy, M. M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
 13. Hamzaoui O, Teboul JL. How do I integrate hemodynamic variables when managing septic shock? *Korean J Crit Care Med*. 2016;31(4):265–275. doi:10.4266/kjccm.2016.00927
 14. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, De Giorgio R. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023;12(9):3188. doi:10.3390/jcm12093188

