

Hubungan tingkat keparahan sepsis dengan diabetes melitus terkontrol dan tidak terkontrol menggunakan parameter Hba1c di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta Barat periode 2015-2017

Burhan Gunawan¹, Frans Pangalila^{2,*}, Marina Ludong³

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

² Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

³ Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*korespondensi email: frans_herce@yahoo.com

ABSTRAK

Diabetes Melitus adalah salah satu permasalahan kesehatan dunia yang memiliki efek jangka panjang yang buruk jika tidak ditangani dengan baik. Salah satu permasalahan yang dapat timbul adalah defek pada sistem imunitas tubuh, sehingga menjadi faktor predisposisi untuk mengalami infeksi yang berat. Hal inilah yang kemudian menjadi dasar tingginya kejadian sepsis yang berat pada pasien Diabetes Melitus yang tidak terkontrol. Faktor utama penyebab keparahan sepsis pada pasien tersebut adalah karena aktivasi faktor koagulasi di jaringan sehingga meningkatkan fragmen-fragmen protrombin. Hal ini akan diperburuk jika terdapat kontrol darah yang buruk pada pasien Diabetes Melitus. Oleh karena itulah digunakan parameter HbA1c yang dapat merepresentasikan kontrol gula darah jangka panjang sekaligus menjadi prediktor dari tingkat keparahan sepsis pada pasien Diabetes Melitus. Metode penelitian adalah analitik observasional, dengan desain *cross-sectional*. Hasil penelitian menunjukkan pasien Diabetes Melitus dengan glukosa darah terkontrol mengalami tingkat kejadian sepsis yang lebih parah, yaitu *severe sepsis* dan syok sepsis. Ditemukan kemaknaan perbedaan tingkat kejadian sepsis secara statistik ($p=0,01$). Sebagai kesimpulan, pasien Diabetes Melitus dengan gula darah tidak terkontrol terbukti mengalami tingkat kejadian sepsis yang lebih parah dibandingkan dengan yang terkontrol, sejalan dengan kadar HbA1c nya.

Kata kunci: sepsis, *severe sepsis*, syok sepsis, diabetes melitus, HbA1c

PENDAHULUAN

Sepsis adalah suatu keadaan klinis yang disebabkan karena infeksi mikroba dan *Systemic Inflammation Response Syndrome* (SIRS), yang dapat melemahkan respon imun tubuh, dan berujung kepada disfungsi organ.¹ Salah satu faktor pemberat dari keadaan sepsis adalah Diabetes Melitus. Di dunia, 20-30 juta orang mengalami sepsis setiap tahunnya, dan 2400 pasien sepsis meninggal setiap harinya.² Di kebanyakan negara berkem-

bang, 60-80% pasien sepsis meninggal dunia, yang menyerang lebih dari 6 juta bayi yang baru lahir dan anak-anak, serta lebih dari 100.000 ibu hamil yang mengalami sepsis juga memberikan dampak pada kelahiran mereka.²

Pada tahun 2014, 422 juta orang di atas 18 tahun di dunia mengalami diabetes, dengan prevalensi tertinggi pada Asia Tenggara (96 juta orang) dan Area Pasifik Barat (131 juta orang).³ Di Indonesia sendiri, pada tahun 2013 sekitar 8.554

orang (5,55% dari total penduduk) dengan rentang umur 20-79 tahun mengalami diabetes.⁴ Berdasarkan data rumah sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta pada bulan Januari-September 2005, insiden sepsis adalah 13,68% dan tingkat mortalitasnya adalah 14,18%.⁵ Beberapa penelitian menunjukkan kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan defek dari pada neutrofil, yaitu defek dalam adhesi, kemotaksis dan pembunuhan intrasel, juga pada defek fagositosis. Selain itu, respon imun humoral pada pasien diabetes melitus terbukti lebih lemah dari pada orang yang tidak punya diabetes melitus.⁶ Insulin mempunyai efek protektif terhadap tubuh manusia dengan 2 cara, pertama dengan mengontrol glukosa darah agar efek dari hiperglikemia tidak berkelanjutan, dan kedua dengan memberikan efek langsung maupun tidak langsung kepada sistem imun, akibatnya adalah gangguan dalam sekresi insulin juga berdampak pada sistem imun tubuh.⁹ Diabetes melitus sendiri terbukti mempunyai efek langsung dalam melemahkan sistem imun adaptif dengan cara menghambat kerja sistem tersebut.⁷ HbA1c merupakan prediktor yang sering digunakan dalam perjalanan penyakit diabetes, yang sekaligus menjadi faktor prognosis dependen dalam keadaan sepsis pada pasien DM. Hal ini menunjukkan terdapat

bukti yang kuat mengenai hubungan antara tingkat keparahan pasien sepsis dengan diabetes melitus.⁸

Rumah Sakit Royal Taruma adalah rumah sakit yang dijadikan tempat penelitian, dengan kondisi pasien yang bervariasi dari keadaan ekonomi ke atas, menengah dan ke bawah, peneliti berharap populasi sampel yang dimasukkan cukup representatif untuk kasus sepsis dan diabetes melitus. Peneliti tertarik meneliti hubungan antara tingkat keparahan pada pasien sepsis dengan diabetes melitus untuk membuktikan bahwa diabetes melitus adalah faktor pemberat untuk kasus sepsis, sehingga ke depannya diharapkan dapat dilakukan penanganan yang lebih baik lagi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik, dengan desain *cross sectional* analitik komparatif numerik tidak berpasangan antara dua kelompok. Tempat penelitian adalah di Rumah Sakit Royal Taruma, Jakarta Barat periode 2015-2017.

Populasi target adalah semua pasien yang pernah mengalami sepsis dan diabetes. Populasi terjangkaunya adalah pasien sepsis dan diabetes pada periode 2015-2017. Metode yang digunakan adalah dengan penelurusan data rekam medis

pasien pada periode dan karakteristik yang ditetapkan. Penelitian dilakukan dengan jumlah sampel yang didapatkan sebanyak 36 data rekam medis.

HASIL PENELITIAN

Subjek penelitian memiliki karakteristik rerata usia 73, dengan rerata lama perawatan di rumah sakit adalah sekitar 10 hari. Penyebab sepsis terbanyak adalah karena pneumonia sebanyak 56,1%) dengan *Klebsiella pneumoniae* (12,12%) dan *Staphylococcus aureus* (9,09%) sebagai organisme penyebab tersering. Dari data di atas diketahui bahwa pasien sepsis yang Diabetes Melitus dengan glukosa darah terkontrol adalah 41,67% dan yang tidak terkontrol adalah 58,33 %, dengan distribusi untuk tingkat keparahan sepsisnya adalah sepsis biasa 19,44%, *severe* sepsis 58,33%, dan syok sepsis 22,22%. Rerata kadar glukosa darah sewaktu pasien adalah 232, serta rerata kadar HbA1c nya adalah 7,25%.

Terkait lama perawatan pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, pasien DM dengan kadar glukosa darah tidak terkontrol memerlukan perawatan lebih lama. Didapatkan nilai $p=0,76$ yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan lama perawatan pada pasien

sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan lama perawatan adalah antara 3,5-4,7 hari.

Tabel 1 juga menunjukkan adanya perbedaan suhu tubuh pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki suhu lebih rendah. Rerata suhu tubuh didapatkan nilai $p=0,73$ yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan suhu tubuh pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan suhu tubuh pasien adalah antara 0,76-1,08°C. Selain itu terdapat perbedaan frekuensi pernafasan pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki frekuensi nafas lebih tinggi. Didapatkan nilai $p = 0,163$, yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan frekuensi pernafasan pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan frekuensi pernafasan pasien adalah antara 1,52-8,1x/menit .

Tabel 1. Sebaran data pasien sepsis pada pasien DM terkontrol dan tidak terkontrol dengan Uji T Tidak Berpasangan

Variabel	N	Rerata ± SD	Perbedaan rerata (IK95%)	p-value
Lama perawatan			2,2 (3,5–4,7)	0,76
• DM terkontrol	15	9,25 ± 4,37		
• DM tidak terkontrol	21	11,35 ± 7		
Suhu tubuh			0,66 (0,76–1,08)	0,73
• DM terkontrol	15	37,79 ± 1,32		
• DM tidak terkontrol	21	37,13 ± 1,08		
Frekuensi napas			4,4 (1,52–8,1)	0,163
• DM terkontrol	15	22,33 ± 6,69		
• DM tidak terkontrol	21	26,73 ± 6,7		
Frekuensi nadi			6,37 (9,44–19,19)	0,435
• DM terkontrol	15	92,15 ± 14,85		
• DM tidak terkontrol	21	85,78 ± 21,94		
Tekanan darah sistolik			8,17 (22,73–45,06)	0,349
• DM terkontrol	15	133,75 ± 34,4		
• DM tidak terkontrol	21	141,92 ± 52,2		
Tekanan darah diastolik			10,44 (8,88–30,54)	0,186
• DM terkontrol	15	75,33 ± 18,27		
• DM tidak terkontrol	21	85,77 ± 30,87		
Jumlah Leukosit			2,72 (1,37–4)	0,26
• DM terkontrol	15	12,1 ± 2,83		
• DM tidak terkontrol	21	14,82 ± 4,1		
Jumlah Trombosit			68,3 (11,1–117,6)	0,1
• DM terkontrol	15	268,7 ± 109		
• DM tidak terkontrol	21	200,4 ± 78,6		
Kadar Ureum			52,8 (23,51–123,1)	0,105
• DM terkontrol	15	99,33 ± 62,6		
• DM tidak terkontrol	21	152,13 ± 116,24		
Kadar Kreatinin			1,7 (0,33–2,29)	0,07
• DM terkontrol	15	1,55 ± 1,18		
• DM tidak terkontrol	21	3,25 ± 1,44		
Kadar SGOT			11,62 (4,94–20,58)	0,21
• DM terkontrol	11	26,8 ± 18,67		
• DM tidak terkontrol	20	38,42 ± 15,02		
Kadar SGPT			11,93 (3,39–21,26)	0,147
• DM terkontrol	11	27,4 ± 17,57		
• DM tidak terkontrol	20	39,33 ± 14,76		
Kadar Natrium			3,37 (0,39–5,16)	0,757
• DM terkontrol	14	137,5 ± 4,44		
• DM tidak terkontrol	21	134,13 ± 6,98		
Kadar Kalium			0,05 (0,1–0,6)	0,148
• DM terkontrol	10	3,54 ± 0,53		
• DM tidak terkontrol	14	3,49 ± 0,46		
Kadar Klorida			9,52 (0,357–15,38)	0,06
• DM terkontrol	7	98,33 ± 7,73		
• DM tidak terkontrol	12	107,85 ± 7,48		
Kadar Kalsium			0,02 (0,2–2,02)	0,895
• DM terkontrol	13	7,35 ± 2,34		
• DM tidak terkontrol	17	7,33 ± 2,8		
Kadar Magnesium			0,39 (0,01–0,77)	0,016
• DM terkontrol	10	2,3 ± 0,19		
• DM tidak terkontrol	17	2,69 ± 0,55		
Kadar CRP			39,19 (7–81,39)	0,08
• DM terkontrol	5	81,44 ± 29,41		
• DM tidak terkontrol	7	120,63 ± 29,41		
Kadar Prokalsitonin			10,99 (4,35–13,82)	0,001
• DM terkontrol	12	6,93 ± 1,66		
• DM tidak terkontrol	13	17,92 ± 7,42		
Kadar Laktat			1,74 (2,13–5,35)	0,147
• DM terkontrol	3	1,85 ± 0,07		
• DM tidak terkontrol	4	3,59 ± 1,94		

Ket. tabel: Parameter DM terkontrol = kadar HbA1c <7,5%, DM tidak terkontrol = kadar HbA1c ≥ 7,5%

Tabel di atas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan frekuensi nadi pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki frekuensi nadi lebih rendah. Didapatkan nilai $p = 0,435$, yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan frekuensi nadi pada pasien sepsis dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% menunjukkan bahwa perbedaan rekuensi nadi pasien adalah antara 9,44-19,19x/menit.

Tekanan darah sistolik dan diastolik juga terdapat perbedaan pada pasien sepsis yang mengalami DM terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki tekanan darah sistolik dan diastolik lebih tinggi. Didapatkan nilai p tekanan sistolik dan diastolik adalah 0,349 dan 0,186, yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan tekanan darah sistolik dan diastolik pasien adalah antara 22,73-45,06 mmHg dan 8,88-30,54 mmHg.

Kadar leukosit berbeda pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa

darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki kadar leukosit lebih tinggi. Didapatkan nilai $p = 0,26$, yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan kadar leukosit pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan kadar leukosit pasien adalah antara $1,37-4 \times 10^3 \text{ sel}/\mu\text{L}$.

Tabel di atas juga menunjukkan terdapat perbedaan kadar trombosit pada pasien sepsis yang mengalami Diabetes Melitus (DM) dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki kadar trombosit lebih rendah. Didapatkan nilai $p = 0,1$ yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan kadar trombosit pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan kadar trombosit pasien adalah antara $11,1-117,6 \times 10^3 \text{ sel}/\mu\text{L}$.

Selain itu, perbedaan juga terdapat pada kadar ureum dan kreatinin pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol

memiliki kadar ureum dan kreatinin lebih tinggi. Didapatkan nilai p ureum dan kreatinin adalah 0,105 dan 0,07, yang menunjukkan bukti lemah untuk ureum dan bukti sedang untuk kreatinin bahwa terdapat perbedaan hasil pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan kadar ureum dan kreatinin pasien adalah antara 23,51-123,1 mg/dL dan 0,33-2,29 mg/dL.

Terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki kadar SGOT dan SGPT lebih tinggi. Didapatkan nilai p SGOT dan SGPT adalah 0,21 dan 0,147, yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan kadar SGOT dan SGPT pasien adalah antara 4,94-20,58 U/L dan 3,39-21,26 U/L.

Hal yang sama berlaku juga untuk kadar natrium, kalium, klorida, kalsium, dan magnesium pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah

terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki kadar natrium, kalium, klorida, kalsium, dan magnesium lebih tinggi. Didapatkan nilai p natrium adalah 0,757; kalium 0,148 dan kalsium 0,895 yang menunjukkan bukti lemah terdapat perbedaan kadar elektrolit natrium, kalium, dan kalsium pada kedua kelompok pasien. Sedangkan nilai p klorida adalah 0,06 yang menunjukkan bukti sedang perbedaan kadar klorida diantara 2 kelompok, dan nilai p magnesium adalah 0,016 yang menunjukkan bukti kuat adanya perbedaan kadar magnesium diantara 2 kelompok pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan kadar natrium pasien adalah antara 0,39-5,16 mEq/L, kalium diantara 0,1-0,6 mEq/L, klorida diantara 0,357-15,38 mEq/L, kalsium diantara 0,2-2,02 mEq/L, dan magnesium diantara 0,01-0,77 mEq/L.

Kadar CRP juga berbeda pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki kadar CRP lebih tinggi. Didapatkan nilai $p = 0,08$, yang menunjukkan bukti sedang bahwa terdapat perbedaan kadar CRP

pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan kadar CRP pasien adalah antara 7-81,39 mg/L.

Tabel 1 juga menunjukkan adanya perbedaan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki kadar prokalsitonin lebih tinggi. Didapatkan nilai $p = 0,001$, yang menunjukkan bukti kuat bahwa terdapat perbedaan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan kadar prokalsitonin pasien adalah antara 4,35-13,82 ng/L.

Terdapat perbedaan kadar laktat pada pasien sepsis yang mengalami DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol, dimana pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki kadar laktat lebih tinggi. Didapatkan nilai $p = 0,147$, yang menunjukkan bukti lemah bahwa terdapat perbedaan kadar laktat pada pasien sepsis yang DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol. Interval kepercayaan 95% (IK95%) menunjukkan bahwa perbedaan

kadar laktat pasien adalah antara 2,13-5,35 mmol/L.

Pada Tabel 2 memperlihatkan perbedaan probabilitas antara pasien DM dengan glukosa darah terkontrol dan tidak terkontrol terhadap masing-masing tingkat keparahan sepsis, dimana pasien DM dengan glukosa darah terkontrol lebih banyak mengalami sepsis biasa, dan pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol lebih banyak mengalami *severe* sepsis. Nilai p untuk kejadian sepsis biasa adalah 0,003 dan Interval Kepercayaan 95% (IK 95%) adalah berada pada rentang probabilitas 0,132-0,618. Nilai p untuk *severe* sepsis adalah 0,01 dan Interval Kepercayaan 95% (IK 95%) adalah berada pada rentang probabilitas 0,014-0,604, sedangkan untuk kejadian syok sepsis, nilai p adalah 0,108 dan Interval Kepercayaan 95% (IK 95%) adalah berada pada rentang probabilitas 0,12-0,453.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap data rekam medis selama periode 2013-2016, sebanyak 32 pasien meninggal dunia dari total data 36 pasien yang diteliti. Rerata lama perawatan pasien sepsis dengan DM adalah 10 hari, hal tersebut juga diungkapkan oleh Stoeckle yang menyatakan bahwa lama

perawatan sampai dipindahkan ke unit lain pada pasien sepsis yang DM adalah 1,6 kali lebih lama dibanding yang tidak DM.^{9,10} Selain itu, Jean-Ralph juga

menyatakan bahwa kadar HbA1c berkorelasi dengan lamanya perawatan pasien sepsis.^{11,12}

Tabel 2. Sebaran data probabilitas pada tiap tingkat kejadian sepsis pada pasien DM terkontrol dan tidak terkontrol dengan Uji T Tidak Berpasangan

Variabel	N	Rerata ± SD	Perbedaan rerata (IK95%)	p-value
Sepsis biasa			0,36 (0,132–0,618)	0,003
• DM terkontrol	15	0,41 ± 0,515		
• DM tidak terkontrol	21	0,05 ± 0,204		
Severe sepsis			0,27 (0,104–0,604)	0,01
• DM terkontrol	15	0,41 ± 0,515		
• DM tidak terkontrol	21	0,68 ± 0,482		
Syok sepsis			0,169 (0,12–0,453)	0,108
• DM terkontrol	15	0,23 ± 0,442		
• DM tidak terkontrol	21	0,44 ± 0,515		

Penelitian Stoeckle juga didapatkan bahwa *Klebsiella pneumonia* 3,5 kali lebih sering menjadi patogen pada pasien yang mengalami DM dibanding yang tidak DM, dan jumlahnya lebih banyak pada keadaan glukosa darah tidak terkontrol.¹⁰ Peningkatan suhu pada sepsis disebabkan karena sitokin TNF- α , IL-1, IL-6, dan IFN yang bekerja pada organum vasculosum di otak, sehingga menyebabkan peningkatan prostaglandin. Selain itu juga dapat disebabkan karena produksi sitokin lokal yang menginduksi nervus vagus atau karena pelepasan sitokin lokal oleh hipotalamus karena monosit yang teraktivasi di sirkulasi darah.^{13,14} Pada penelitian didapatkan bahwa suhu pasien lebih rendah pada kelompok glukosa darah yang tidak terkontrol. Frekuensi pernafasan pada pasien DM

dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki frekuensi pernafasan lebih tinggi. Hal ini dapat disebabkan karena kerusakan epitel alveolus oleh akumulasi dan degranulasi neutrofil yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, dan juga karena peningkatan IL-6 yang berlebihan pada pusat pernafasan di medulla oblongata oleh karena kontrol glukosa darah yang buruk atau sebagai kompensasi dari adanya asidosis metabolik.¹⁰

Frekuensi nadi dan tekanan darah pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol yang mengalami sepsis memiliki frekuensi nadi lebih rendah. Penurunan ini dapat disebabkan karena kontrol glukosa darah yang buruk berkaitan dengan supresi respon inflamasi yang terlalu berlebihan (anti-inflamasi menjadi dominan) dan peningkatan

aktivitas parasimpatomimetik (terutama nervus vagus). Penurunan tersebut juga berkaitan dengan terjadinya syok septik, karenan menunjukkan adanya *collapse* homeostasis. Penurunan frekuensi nadi dan tekanan darah ini berkaitan erat dengan peningkatan IL-6, yang menunjukkan nilai prognostik yang buruk pada pasien sepsis.¹⁵ Selain itu, pasien sepsis mengalami penurunan kadar sitrulin, yang kemudian menyebabkan penurunan produksi arginin, dan pada akhirnya menurunkan produksi nitrit oksida (NO), hal ini yang kemudian menyebabkan penurunan mikrosirkulasi dan perfusi organ.^{16,17} Hal ini menunjukkan bahwa kontrol glukosa darah yang buruk pada pasien sepsis berpengaruh terhadap nilai parameter tanda-tanda vital.¹⁸

Kadar leukosit lebih tinggi pada pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol. Hal tersebut disebabkan karena peningkatan rekrutmen neutrofil matur dari *marginating pool* ke *circulating pool*, peningkatan mobilisasi neutrofil muda dan matur dari sumsum tulang, peningkatan kemoatraktan, peningkatan masa hidup neutrofil, serta peningkatan leukopoiesis oleh karena peningkatan sitokin yang berlebihan yang berkorelasi dengan derajat glikemia.^{6,19}

Selain itu, leukopenia juga dapat terjadi pada pasien sepsis, hal ini disebabkan oleh defek imunitas humoral karena kontrol glukosa darah yang buruk, terutama yang mengalami ketoasidosis. Defek tersebut ditandai oleh penurunan fungsi PMN, penurunan jumlah komplemen C4 dan zink dan juga penurunan respon sitokin, serta penurunan migrasi limfosit karena penebalalan membran basalis pembuluh kapiler oleh mikroangiopati pada pasien DM.^{13,19}

Penelitian Jean-Ralph menyatakan bahwa hiperglikemia pada sepsis menyebabkan perubahan pada sistem imun, neutrofil, trombosit, dan koaglukosasi.¹² Hal ini menunjukkan kontrol glukosa darah yang buruk mempengaruhi jumlah dan fungsi leukosit pada pasien sepsis.^{12,18}

Pada penelitian didapatkan bahwa kadar trombosit lebih rendah pada pasien DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk. Hal ini juga diungkapkan oleh penelitian Richert yang menyatakan bahwa persentase pasien sepsis yang mengalami trombositopenia di ICU adalah 20-40%.¹⁹ Hal tersebut disebabkan karena peningkatan jumlah adhesi trombosit untuk mengaktivasi endotel, dan trombosit tersebut dapat masuk ke sirkulasi darah yang kemudian mengalami agregasi ireversibel. Mediator inflamasi dan endotoksin bakteri juga

dapat menyebabkan peningkatan adhesi dan reaktivitas trombosit.^{16,19} Artinya, penurunan kadar dan fungsi trombosit pada pasien sepsis berkaitan dengan kontrol glukosa darah pada pasien DM.¹⁸ Pada pasien DM terjadi peningkatan kadar TNF- α dan Fas-*pathway* yang berkaitan erat dengan penurunan fungsi ginjal, dan hal ini diperburuk jika pasien tersebut memiliki glukosa darah yang tidak terkontrol. Sitokin TNF- α menyebabkan terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus (karena peningkatan vasokonstriksi glomerulus) dan peningkatan permeabilitas albumin, yang disebabkan karena efek inflamasi melalui induksi IL-8, MCP-1, IFN- γ , IL-10, ICAM-1, dan VCAM-1. Sedangkan Fas berkaitan dengan Fas-ligan (FasL) di ginjal dan menyebabkan terjadinya apoptosis. Selain itu, TNF- α juga dapat menginduksi apoptosis melalui aktivasi Fas.^{10,16} Penelitian Sabin juga menyatakan bahwa GSK lebih sering terjadi pada pasien dengan kadar HbA1c lebih dari 9% (glukosa darah tidak terkontrol), dan berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk.²⁰ Artinya, kejadian DM berkaitan dengan penurunan fungsi ginjal, dan diperburuk dengan adanya kontrol glukosa darah yang buruk.^{7,18,20} Pada pasien sepsis yang DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk, hiperglikemia dan ketonemia yang lebih

tinggi dapat menyebabkan diuresis osmotik yang juga lebih berat, sehingga terjadi dehidrasi dan kehilangan elektrolit (terutama natrium kalium, dan magnesium). Kehilangan natrium juga diperburuk dengan adanya defisiensi insulin dan peningkatan glukagon. Kehilangan kalium diperburuk oleh asidosis yang menyebabkan perpindahan kation tersebut dari intraselular ke ekstraseluler, dan kemudian dikeluarkan melalui urin atau muntah. Insulinopenia juga menyebabkan terjadinya protelolisis intraselular dan mempersulit masuknya kalium ke dalam sel. Hipomagnesemia sering terjadi pada keadaan diabetik ketoasidosis (DKA).^{7,10,21}

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, kadar *C-Reactive Protein* (CRP) lebih tinggi pada pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol. Penelitian Ajay juga menyatakan bahwa peningkatan kadar CRP berkorelasi dengan peningkatan kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus, sehingga akan lebih tinggi pada pasien dengan glukosa darah tidak terkontrol. Peningkatan tersebut berkaitan dengan ukuran dari jaringan adiposa yang merupakan sumber utama pembentukan IL-6, yang artinya merupakan sumber pembentukan CRP. Selain itu, pada pasien diabetes terjadi peningkatan makrofag dan sel T pada jaringan adiposanya, sehingga

berperan dalam modulasi respon inflamasi. Peningkatan kadar IL-6 tersebut juga berperan dalam terjadinya resistensi insulin. Artinya, peningkatan kadar CRP yang lebih tinggi pada pasien sepsis berkaitan dengan kontrol glukosa darah yang buruk.^{6,18}

Dari hasil penelitian, kadar prokalsitonin (PCT) lebih tinggi pada pasien DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk. Penelitian Ayat yang menyatakan bahwa pasien DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk memiliki kadar PCT lebih tinggi (110,7 vs 84,81 ng/L), demikian juga pada pasien dengan resistensi insulin. Hal ini dapat disebabkan karena jaringan adiposa merupakan tempat ekspresi non-neuroendokrin mRNA kalsitonin, dan sekresinya distimulasi oleh makrofag yang teraktivasi (adiposa pasien DM memiliki jumlah makrofag yang lebih banyak). Artinya, peningkatan kadar PCT yang lebih tinggi berkaitan dengan kontrol glukosa darah yang buruk.^{10,18}

Dari hasil penelitian yang didapatkan, terjadi peningkatan kadar laktat yang lebih tinggi pada pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol. Pasien DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk mengalami peningkatan D-laktat (dalam keadaan normal hanya dihasilkan 1-5% dari L-laktat) yang lebih tinggi. D-Laktat berasal dari *metilglyoxal* (MG)

melalui *glioxylase pathway*. Kadar MG tersebut lebih meningkat pada kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol, terutama pada diabetik ketoasidosis (DKA), dan hal ini kemudian yang menyebabkan asidosis D-laktat dan peningkatan anion *gap*.^{10,22} Artinya, peningkatan kadar laktat yang lebih tinggi berkaitan dengan kontrol glukosa darah yang buruk.^{18,22}

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, didapatkan bahwa rentang kadar HbA1c untuk kejadian sepsis biasa adalah 4-6,99%, dengan rerata kadar HbA1c untuk kejadian sepsis biasa adalah 5,49%. Jumlah kejadian lebih banyak ada pada pasien yang DM dengan glukosa darah terkontrol dibanding yang tidak terkontrol (38,53% vs 3,54%), dan angka probabilitas juga lebih tinggi pada pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol (0,41 vs 0,05). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Stoeckle yang menyatakan bahwa pasien DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk 4,4 kali lebih sering mengalami komplikasi yang lebih berat dari sepsis karena adanya defek pada cell-mediated immunity dan fungsi fagositosis yang lebih parah.^{6,7,10} Oleh karena itu, pasien DM dengan kontrol glukosa darah yang buruk lebih banyak mengalami tingkat keparahan sepsis yang lebih tinggi, yaitu *severe sepsis* dan *syok sepsis*.

Dari data penelitian yang didapatkan, rentang kadar HbA1c untuk kejadian *severe sepsis* adalah 5,5-10,99%, dengan rerata kadar HbA1c untuk kejadian *severe sepsis* adalah 7,67%. Jumlah kejadian lebih banyak ada pada pasien DM tidak terkontrol (52,38% vs 47,61%), dan angka probabilitas untuk mengalami kejadian *severe sepsis* biasa lebih tinggi pada pasien DM tidak terkontrol dibanding yang terkontrol (0,68 vs 0,41). Hal ini sejalan dengan penelitian Michiel yang dalam penelitiannya menunjukkan bahwa 22,7% pasien *severe sepsis* memiliki riwayat DM dengan glukosa darah tidak terkontrol. Hal ini disebabkan karena hiperglikemia dan hiperinsulinemia mempengaruhi proses inflamasi dan koagulosasi. Hiperglikemia menginduksi aktivasi faktor koagulosasi di jaringan, sehingga meningkatkan konsentrasi fragmen protrombin F1.2 dan kompleks TAT, sedangkan hiperinsulinemia menghambat fibrinolisis melalui stimulasi PAI-1, juga meningkatkan kadar IL-6. Dan semua kadar tersebut (F1.2, TAT, PAI-1, dan IL-6) meningkat drastis pada pasien *severe sepsis*, dan hal inilah yang mendasari terjadinya koagulopati dan berujung pada disfungsi organ.²³ Pasien sepsis dengan kontrol glukosa darah yang buruk juga mengalami penurunan protein C, antitrombin, *tissue factor pathway*

inhibitor (TFPI), dan trombomodulin yang lebih tinggi, sehingga meningkatkan kadar thrombin untuk membentuk *clot*. Namun dalam penelitian tersebut dinyatakan bahwa angka mortalitas lebih tinggi pada pasien yang mengalami hiperglikemia akut.²³

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan rentang kadar HbA1c untuk kejadian syok sepsis adalah sama dengan *severe sepsis*, yaitu 5,5-10,99% dengan rerata kadar HbA1c untuk kejadian syok sepsis adalah 7,85%. Jumlah kejadian lebih banyak pada pasien DM dengan glukosa darah tidak terkontrol dibanding yang terkontrol (44,08% vs 13,86%), dan angka probabilitas untuk mengalami kejadian syok sepsis lebih tinggi pada pasien DM dengan kontrol glukosa yang buruk (0,44 vs 0,23). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Stoeckle, yang menyatakan bahwa persentase kejadian syok sepsis lebih tinggi pada pasien yang mengalami DM dibanding yang tidak DM (12,7% vs 11,1%). Hal ini disebabkan karena kontrol glukosa yang buruk mengakibatkan semakin menurunnya perfusi oksigen ke jaringan, hal ini ditandai dengan tingginya kebutuhan ventilasi mekanik pada pasien syok sepsis. Ventilasi mekanik itu sendiri menjadi faktor resiko yang paling

penting dalam menyebabkan kematian pada pasien sepsis yang DM.^{9,10}

HbA1c merupakan penanda status glikemia selama 2-3 bulan sebelumnya, yang dibentuk dari proses glisasi non enzimatis, dan berperan dalam pembentukan advanced glycation end product (AGE) yang dapat berikatan dengan reseptornya (RAGE) dan menyebabkan berbagai komplikasi serta perubahan respon inflamasi pada pasien DM yang mengalami sepsis melalui regulasi faktor transkripsi NF- κ B. Selain itu, HbA1c dapat menurunkan jumlah eNOS dalam sel endotel, meningkatkan jumlah radikal bebas, dan meningkatkan pembentuk plak di pembuluh darah oleh karena peningkatan Fe⁴⁺. Hal ini menunjukkan bahwa HbA1c merupakan faktor prognostik yang lebih baik dalam menentukan mortalitas pada pasien dengan kontrol glukosa darah yang buruk.^{9,11}

KESIMPULAN

Pasien Diabetes Melitus dengan glukosa darah tidak terkontrol memiliki tingkat keparahan Sepsis yang lebih tinggi dibanding Diabetes Melitus dengan glukosa darah terkontrol, dimana pasien Diabetes Melitus dengan glukosa darah tidak terkontrol lebih sering mengalami kejadian *Severe Sepsis* dan *Syok Sepsis*,

sesuai dengan peningkatan kadar HbA1c-nya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis Definition : Time For Change. HHS Public Access. 2013 March; 381(9898): p. 3-4.
2. Global Sepsis Alliance. World Sepsis Day. [Online].; 2013 [cited 2016 July 22. Available from: <http://www.world-sepsis-day.org/>.
3. Organization WH. World Report on Diabetes. France.; World Health Organization; 2016. Report No: ISBN.
4. Global Diabetes Scorecard Tracking Progress on Action : Indonesia. International Diabetes Fed VI Neration; 2013.
5. Rohsiswatmo R. Kontroversi diagnosis sepsis neonatorum. Update in neonatal infection. 2005; p. 32-43.
6. Koh GC, Peacock SJ, Van der pol T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. Springer. 2011 July; p. 380-384.
7. Philipp S, Castro P, Shaphiro NI. Diabetes And Sepsis : Preclinical Finding and Clinical Revelance. Diabetes Care. 2011 March; 34: p. 771-777.
8. Ivan Gornik, Gornik O, Gasparovic V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patient with sepsis. Diabetes Research and Clinical Practice. 2006 December; 77: p. 120-125.
9. Takeishi S Mori A, Hachiya H, Yamura T, Ito S, Shibuya T, et al. Hypoglycemic and glycemic variability are associated with mortality in non-intensive care unit hospitalized infectious disease patients with diabetes melitus. Journal of Diabetes Investigation. 2015 September; 7(3): p. 429-434.
10. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infection. Swiss Med Weekly. 2008; 138(35-36): p. 512-519.
11. Gornik I, Gornik O, Gasparovic V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. Diabetes Research and Clinical Practice. 2006 December; 77: p. 120-125.
12. Zahar J, Timsit J, Garrouste M, Adrien F, Vesim A, Descorps A, et al. Outcome in severe sepsis and patient with shock septic : Pathogen species and infection site are not associated with mortality. Critical Care Medicine. 2011; 39(18): p. 1886-1893.

13. Mossie A. Pathophysiology of Sepsis. World Journal of Medicine and World Science. 2013 Desember; 1(8): p. 159-163.
14. Natea MG, Kullberg BJ, Van MJ. Circulating cytokine as mediator of fever. Clinical Infectious Disease. 2000 October; 31(5): p. 178-184.
15. Tateishi Y, Oda S, Nakamura M, Watanabe K, Kuwaki T, Moriguchi T, et al. Depressed Heart Rate Variability Associated with High IL-6 Blood Level and Decline in the Blood Pressure in Septic Patient. Shock Society. 2007 March; 5(9): p. 549-553.
16. Cohen J. Immunopathogenesis of sepsis. Nature. 2002; 420: p. 885-891.
17. Luiking Y, Poeze M, Ramsay G, Deutz N. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo. The American Journal of Clinical Nutrition. 2008 December; 89: p. 142-152.
18. Finney S, Zeckfeld C, Elia A, Evans T. Glucose Control and Mortality in Critically Ill Patient. American Medical Association. 2003 October; 290(15) : p.2041-2047.
19. Goyette R, Key N, Ely E. Hematological Change in Sepsis and Their Therapeutic Implication. Seminar in Respiratory and Clinical Care Medicine. 2004; 25(6): p. 649-51.
20. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar S, Klarenbach S, Manss B, et al. Association Between Glycemic Control and Adverse Outcome in People with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. American Medical Association. 2011 November; 171(21): p. 1921-1925.
21. English P, William G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Diabetes and Endocrinology Research. 2003 October; 80: p. 253-261
22. Lu J, Zello G, Randell E, Adeli K, Krahn J, Meng Q. Closing the anion gap: Contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. Clinica Chimica Acta. 2010 October; 412: p. 286-291.
23. Stegenga M, Vincent J, Vail G, Xie J, Haney D, Williams M, et al. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory response in patients with severe sepsis. Diabetes and Sepsis Mortality. 2008 April; 12(27): p. 112-123