

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC
TRANSAMINASE (SGOT) DAN SERUM GLUTAMIC PYRUVIC
TRANSAMINASE (SGPT) DENGAN MORTALITAS PENDERITA
SEPSIS YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT SAIFUL ANWAR MALANG**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

Rininta Arifianingsih

NIM 165070101111044

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2019

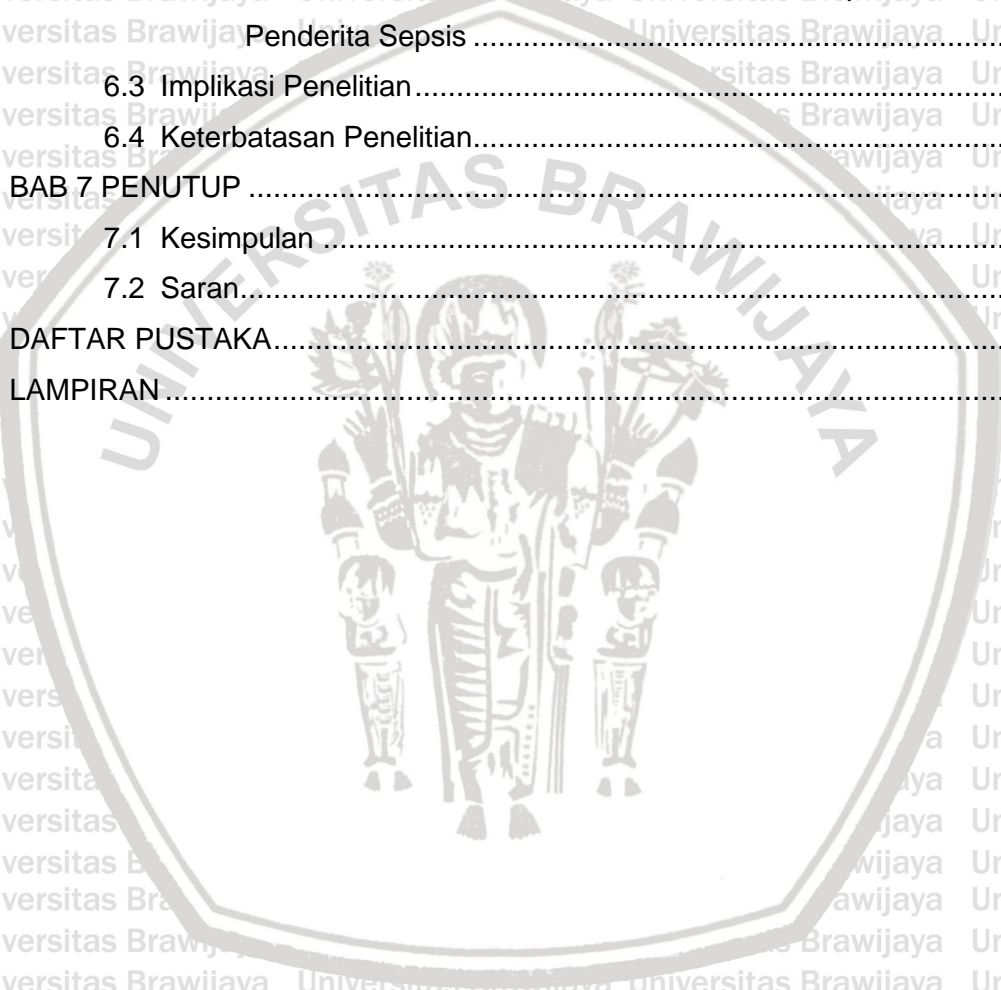
DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademik.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Definisi Sepsis.....	5
2.2 Epidemiologi.....	5
2.3 Etiologi dan Faktor Risiko.....	6
2.4 Patogenesis.....	7
2.5 Kriteria Diagnosis.....	11



2.6	Komplikasi	15
2.7	Serum <i>Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT) dan Serum <i>Glutamic Pyruvic Transaminase</i> (SGPT)	15
2.7.1	Definisi	15
2.7.2	Patofisiologi SGOT dan SGPT pada Sepsis	16
2.7.3	Metode Pengukuran dan Implikasi Pemeriksaan	20
BAB 3	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	21
3.1	Kerangka Konsep	21
3.2	Hipotesis Penelitian	23
BAB 4	METODE PENELITIAN.....	24
4.1	Rancangan Penelitian.....	24
4.2	Populasi dan Subyek Penelitian	24
4.2.1	Populasi	24
4.2.2	Subyek	24
4.2.1.1	Kriteria Inklusi	25
4.3	Tempat dan Waktu Penelitian.....	25
4.4	Variabel Penelitian.....	26
4.4.1	Variabel Bebas	26
4.4.2	Variabel Terikat	26
4.5	Instrumen Penelitian	26
4.6	Definisi Operasional	26
4.7	Prosedur Penelitian	28
4.8	Analisis Data	28
BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....	30
5.1	Hasil Penelitian.....	30
5.1.1	Karakteristik Subyek Penelitian	30
5.2	Analisis Data	32
5.2.1	Uji Normalitas Data.....	32
5.2.2	Uji Mann-Whitney	32
5.2.3	Uji Korelasi Spearman.....	33
5.2.4	Penentuan <i>Cut-off</i> dan <i>Relative Risk</i>	33
BAB 6	PEMBAHASAN.....	37
6.1	Karakteristik Subyek Penelitian	37

6.2 Analisis Data Kadar SGOT dan SGPT berdasarkan Mortalitas Penderita Sepsis	39
6.2.1 Uji Beda Kadar SGOT dan SGPT berdasarkan Mortalitas Penderita Sepsis	39
6.2.2 Uji Hubungan antara Kadar SGOT dan SGPT berdasarkan Mortalitas Penderita Sepsis	39
6.2.3 <i>Relative Risk</i> Kadar SGOT dan SGPT terhadap Mortalitas Penderita Sepsis	41
6.3 Implikasi Penelitian	42
6.4 Keterbatasan Penelitian	43
BAB 7 PENUTUP	44
7.1 Kesimpulan	44
7.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	48



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

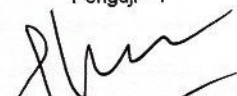
**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC
TRANSAMINASE (SGOT) DAN SERUM GLUTAMIC PYRUVIC
TRANSAMINASE (SGPT) DENGAN MORTALITAS PENDERITA SEPSIS
YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT SAIFUL ANWAR MALANG**

Oleh :

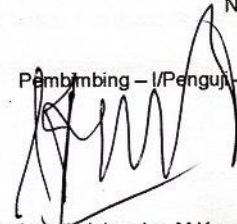
Rininta Arifianingsih
NIM 165070101111044

Telah diuji pada
Hari : Jumat
Tanggal : 8 November 2019
dan dinyatakan lulus oleh :

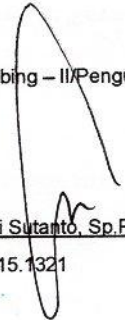
Penguji – I


Dr.dr.Seskoati Pravitnaningsih, Sp.M
NIP 196810232005012001

Pembimbing – I/Penguji – II,


dr. Aguslin Iskandar, M.Kes, Sp.PK
NIP 197308171999032001

Pembimbing – II/Penguji – III,


dr. Heri Sutanto, Sp.PD
NIP B.15.1321



ABSTRAK

Arifianingsih, Rininta. 2019. *Hubungan antara Kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) dengan Mortalitas Penderita Sepsis yang Dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang*. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK. (2) dr. Heri Sutanto, Sp.PD.

Sepsis masih menjadi penyebab utama kematian akibat infeksi di dunia. Angka mortalitas penderita sepsis yang mengalami disfungsi hepar berkisar antara 54-68% yang ditandai dengan peningkatan SGOT dan SGPT. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara SGOT dan SGPT terhadap mortalitas penderita sepsis. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cohort* prospektif melalui pengambilan data rekam medis penderita sepsis di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang periode November 2018 – April 2019. Data yang diambil meliputi identitas, tanda-tanda vital, hasil pengukuran parameter skor SOFA, diagnosis, kadar SGOT dan SGPT, mortalitas, hasil kultur, dan terapi yang selanjutnya diolah menggunakan *software* SPSS 24.0. Teknik *sampling* yang digunakan adalah *consecutive sampling* sehingga didapatkan 35 subyek penelitian. Hasil uji Mann-whitney didapatkan perbedaan SGOT dan SGPT yang signifikan antara subyek yang hidup dan meninggal ($p = 0,004$ dan $p = 0,011$). Hasil uji Spearman menunjukkan terdapat hubungan positif lemah antara kadar SGOT dengan mortalitas ($p = 0,001$, $r = 0,497$), begitu pula dengan kadar SGPT ($p = 0,004$, $r = 0,436$). *Relative Risk* (RR) SGOT dengan *cut-off* 45,5 U/L (AUC = 79,3%, sensitivitas = 78,6% dan spesifisitas = 61,9%), pasien dengan $\geq 45,5$ U/L memiliki RR = 1,93 kali mengalami kematian (95% CI : 1,083 – 3,438), sedangkan SGPT dengan *cut-off* 46,5 U/L (AUC = 75,7%, sensitivitas = 85,7% dan spesifisitas = 61,9%), pasien dengan nilai SGPT $\geq 46,5$ U/L memiliki RR = 2,167 kali mengalami kematian (95% CI : 1,223-3,840). Kesimpulan pada penelitian ini yaitu kadar SGOT dan SGPT memiliki hubungan positif lemah dengan mortalitas penderita sepsis.

Kata kunci : sepsis, SGOT, SGPT, mortalitas

ABSTRACT

Arifianingsih, Rininta. 2019. *Correlation between Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) and Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) with Mortality of Sepsis Patient that were Hospitalized in Saiful Anwar Malang Hospital*. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Agustin Iskandar, M. Kes, Sp.PK. (2) dr. Heri Sutanto, Sp.PD.

Sepsis is still as the leading cause of death due to infection worldwide. The mortality rate of sepsis patients with liver dysfunction is up to 54-68% that is marked by the elevation of SGOT and SGPT. This research aims to analyze the correlation between SGOT and SGPT with mortality of sepsis patients. The prospective cohort with observational analytic study was conducted by collecting the sepsis patient medical records in Saiful Anwar Malang Hospital in the period from November 2018 to April 2019. Consecutive sampling was used to determine the research samples. There were 35 patients as research subjects. General characteristics, vital signs, laboratory examination results of SOFA score parameters, diagnosis, SGOT and SGPT tests, mortality, culture result and treatment were recorded and analyzed by SPSS 24.0 software. Mann-whitney test showed that there was significant SGOT and SGPT difference between non-survivor and survivor group ($p = 0,004$ and $p = 0,011$), respectively. Spearman correlation test showed a weak positive correlation between SGOT and mortality ($p = 0,001$, $r = 0,497$), same with SGPT ($p = 0,004$, $r = 0,436$). Relative Risk (RR) of SGOT with 45,5 U/L as the cut-off (AUC = 79,3%, sensitivity = 78,6% and specificity = 61,9%), sepsis patient with SGOT $\geq 45,5$ U/L had RR = 1,93 times risk to die, meanwhile SGPT with 46,5 U/L as the cut-off (AUC = 75,7%, sensitivity = 85,7% and specificity = 61,9%), sepsis patient with SGPT $\geq 46,5$ U/L had RR = 2,167 times risk to die (95% CI: 1,223 - 3,840). In conclusion, this study showed that there was a weak positive correlation between SGOT and SGPT with the mortality of sepsis patient.

Keywords: sepsis, SGOT, SGPT, mortality

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis atau septikemia merupakan kondisi ditemukannya disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi (Singer et al., 2016). Sepsis disebabkan karena adanya infeksi mikroorganisme patogen dengan bakteri sebagai penyebab terbanyak, dilanjutkan dengan fungi, virus, dan parasit. Menurut data secara global, infeksi di saluran respirasi terutama pneumonia merupakan penyebab sepsis terbanyak sebesar 63,5%, dilanjutkan dengan infeksi intra-abdominal sebesar 19,6%, dan *urinary tract infection* sebesar 14,3% (Wiersinga dan Seymour, 2018). Individu dengan sistem imunitas yang lemah seperti pada neonatus, anak-anak, dan lansia sangat rentan terhadap sepsis dan berisiko dalam *sepsis-associated death* (Daniels dan Nutbeam, 2010).

Hingga saat ini, sepsis masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas *non-cardiac* terbanyak di *Intensive Care Unit*. Kasus sepsis di dunia mencapai 19,4 juta setiap tahunnya dengan angka kematian mencapai 5,3 juta setiap tahunnya. Sepsis menyumbang angka kematian pasien di rumah sakit mencapai 1/3-1/2 kasus. Di negara berkembang, insiden sepsis mencapai 2,5 juta pasien setiap tahunnya dan angka mortalitas mencapai 650.000 pasien per tahun (Wiersinga dan Seymour, 2018). Berdasarkan Laporan Tahunan Rumah Sakit Saiful Anwar Malang menunjukkan bahwa terdapat 530 kasus sepsis pada tahun 2014 dengan

jumlah kematian mencapai 394 (74,34%) yang didominasi oleh pasien rawat inap > 48 jam. Sepsis juga sebagai penyebab kematian ibu hamil terbanyak setelah perdarahan dan pre-eklampsia di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Dengan kata lain, sepsis menjadi salah satu penyakit yang perlu mendapatkan penanganan segera untuk dapat menurunkan angka kematian (Laporan Tahunan RS Saiful Anwar Malang, 2014).

Apabila sepsis tidak terdiagnosis secara dini ataupun tidak menunjukkan keberhasilan terapi, maka sepsis dapat berkembang menjadi syok sepsis. Syok sepsis merupakan sepsis persisten akibat hipoperfusi jaringan yang menetap walaupun sudah diberi resusitasi cairan secara adekuat, yang selanjutnya dapat berkembang menjadi *Multi Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). MODS dapat menyerang paru, sistem kardiovaskuler, ginjal, hepar, otak, dan sistem koagulasi. Apabila MODS ini terus terjadi maka dapat mengakibatkan kematian pada pasien sepsis (Daniels dan Nutbeam, 2010).

Hepar merupakan salah satu organ vital yang harus diperhatikan karena hepar memegang peranan penting dalam mempertahankan homeostasis, seperti regulasi aktivitas metabolik, sistem koagulasi, aktivitas hormonal, dan detoksifikasi zat-zat yang masuk ke tubuh, serta menciptakan respon sistem imun yang seimbang antara *pro-inflammatory response* dengan *anti-inflammatory response* sehingga dapat melakukan *pathogen clearance* dengan baik. Insiden disfungsi hepar akibat sepsis berkisar antara 34-46%. Angka mortalitas pada pasien sepsis yang mengalami disfungsi hepar atau gagal hepar berkisar antara 54-68% (Jun Yan *et al.*, 2015). Penelitian *clinical trial* yang diikuti oleh 312 penderita syok

sepsis menunjukkan bahwa 20% penderita mengalami kegagalan fungsi hepar akut (*acute hepar failure*) selama 72 jam pertama setelah onset sepsis berat (Nessler *et al.*, 2012). Pemeriksaan penunjang yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dalam menilai perubahan integritas hepatosit yaitu pemeriksaan kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) (Hall dan Cash, 2012). Adanya perubahan kadar SGOT dan SGPT dalam darah minimal 2 kali lebih tinggi dibanding batas atas nilai rentang kadar enzim normal dapat mengindikasikan adanya kerusakan hepatosit. Kemajuan teknologi di bidang kedokteran mendukung pemeriksaan kedua zat ini sebagai pemeriksaan rutin yang sering dilakukan, cepat, mudah, praktis, dan dapat dilakukan di fasilitas kesehatan primer contohnya puskesmas. Adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang signifikan tersebut akan berkorelasi pada tingkat keparahan sepsis yang dapat meningkatkan mortalitas, sehingga tenaga medis diharapkan dapat segera deteksi dini adanya kerusakan hepar untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas penderita sepsis.

Berdasarkan hal tersebut, penulis melakukan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas penderita sepsis khususnya penderita yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar

Malang.

1.3.2. Tujuan Khusus

- Untuk menganalisis kadar SGOT pada penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang berdasarkan mortalitas.
- Untuk menganalisis kadar SGPT pada penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang berdasarkan mortalitas.
- Untuk menganalisis *Relative Risk* kadar SGOT terhadap mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
- Untuk menganalisis *Relative Risk* kadar SGPT terhadap mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat sebagai acuan terkait pengembangan *biomarker* dalam menentukan prognosis penderita sepsis.

1.4.2. Manfaat Praktis

Pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk memprediksi kematian pada penderita sepsis sehingga dapat memperbaiki manajemen sepsis.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Sepsis

Menurut *International Consensus Conference on Definition for Sepsis* pada tahun 1992, sepsis didefinisikan sebagai suatu keadaan ditemukannya manifestasi klinis inflamasi secara sistemik atau *Systemic Inflammation Response Syndrome (SIRS)* dengan ditemukannya sumber infeksi. Seiring dengan peningkatan mortalitas sepsis, definisi sepsis terus mengalami perubahan. Hingga pada tahun 2016, *The Third International Consensus Conference on Definition for Sepsis and Septic Shock* oleh *Society for Critical Care Medicine (SCCM)* meresmikan definisi terbaru dari sepsis, yaitu kondisi ditemukannya disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Berkaitan dengan hal tersebut, terminologi perjalanan penyakit sepsis dibagi menjadi 2, yaitu sepsis dan syok sepsis. Syok sepsis didefinisikan sebagai subset dari sepsis dengan ditemukan adanya abnormalitas pada sirkulasi, seluler, dan metabolik yang mendasari secara kuat untuk menyebabkan peningkatan mortalitas. Syok sepsis dapat berkembang menjadi *Multi Organ Failure (MOF)* yang menyerang beberapa organ vital, seperti jantung, paru, hepar, ginjal, otak, hingga sistem koagulasi (Daniels dan Nutbeam, 2010).

2.2. Epidemiologi

Sepsis tetap menjadi kasus yang membutuhkan deteksi dini dan penanganan yang tepat terkait komplikasi yang dapat berpotensi menyebabkan kematian hingga 6 juta secara global (*World Health*

Organization, 2017). Bila dikaitkan dari faktor usia, insiden sepsis lebih tinggi pada bayi, anak (< 1 tahun), dan pasien geriatri (> 50 tahun), dibandingkan pada pasien remaja dan dewasa. Kasus sepsis maternal mencapai 20-40% berkaitan dengan insiden sepsis pada bayi akibat adanya infeksi saluran reproduksi polimikroba pada ibu (Wiersinga dan Seymour, 2018). Insiden sepsis lebih tinggi pada pasien dengan status sosio-ekonomi yang rendah. Pasien yang memiliki riwayat penyakit kronis dapat meningkatkan insiden sepsis, seperti pada pasien pengidap kanker, status *immunocompromised* misal pada AIDS, diabetes mellitus, penyakit jantung kronis, penyakit ginjal kronis, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD), dan pada pasien pecandu alkohol (*Global Sepsis Alliance*, 2017).

2.3. Etiologi dan Faktor Risiko

Sepsis dapat disebabkan oleh mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, fungi, dan protozoa. Sekitar 35-45% kasus sepsis disebabkan oleh bakteri gram negatif, 30-40% kasus disebabkan oleh bakteri gram positif, dan 12-16% kasus disebabkan oleh fungi. Sumber infeksi yang paling banyak menyebabkan sepsis yaitu infeksi di saluran pernapasan terutama pneumonia, infeksi saluran pencernaan, infeksi pada saluran reproduksi, dan infeksi pada kulit atau jaringan ikat lainnya (Daniels dan Nutbeam, 2010). Bakteri penyebab sepsis pada anak-anak dan dewasa yang sering ditemukan yaitu *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, spesies *Pseudomonas*, spesies *Klebsiella*, dan spesies *Candida*. Pada anak-anak, virus yang paling

banyak ditemukan yaitu rhinovirus, *respiratory syncytial virus*, dan adenovirus.

Tabel 2.1 Faktor Risiko Sepsis (Soedarmo dkk., 2015)

No	Faktor Risiko
1.	Prematuritas
2.	Usia
3.	Defisiensi sistem imun : <ol style="list-style-type: none"> a. Malnutrisi b. Agamaglobulinemia c. Neutropenia dengan immunosupresi d. <i>Sicke-cell anemia</i> e. AIDS f. Asplenia g. Defisiensi komplemen h. Defek neutrofil <i>chemotactic factor</i>
4.	Penyakit yang sedang diderita : <ol style="list-style-type: none"> a. Keganasan b. Galaktosemia c. Paraplegia d. Sindrom nefrotik e. Kecanduan obat secara intravena
5.	Prosedur/Instrumentasi Medis <ol style="list-style-type: none"> a. Pembedahan b. Pemasangan kateter vena dan kateter urin c. Atrioventricular <i>shunt</i> d. Intubasi endotrakea e. Pemakaian katup jantung protesa f. <i>Continuous</i> peritoneal dialisa

Tabel di atas berisi faktor risiko yang dapat memperparah terjadinya sepsis, baik dari segi usia, sistem imunitas pasien, hingga riwayat penyakit dan riwayat tindakan medis pasien (Soedarmo dkk., 2015).

2.4. Patogenesis

Sistem imun mulai bekerja pada kondisi sepsis yang diinduksi oleh invasi mikroorganismenya patogen atau adanya produk spesifik mikroorganismenya tersebut, baik yang beredar di dalam darah maupun di suatu fokus infeksi.

- **Sistem imun non spesifik / *Innate Immunity***



Pada tahap awal terjadinya infeksi, sistem imun non spesifik bekerja melalui *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) berupa protein trans-membran yaitu *Toll-like receptors* (TLRs) yang secara spesifik mengenali komponen molekuler patogen atau *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). TLRs yang teraktivasi menstimulasi pelepasan *nuclear factor* NF- κ B untuk inisiator aktivasi neutrofil dan makrofag, pelepasan sitokin, dan stimulasi sel endotel (Wiersinga dan Seymour, 2010).

- **Sistem imun spesifik / *adaptive immunity***

Selanjutnya, sistem imun adaptif membantu sistem imun non spesifik dengan aktivasi sel limfosit T dan sel limfosit B. *Antigen Presenting Cell* (APC) termasuk makrofag, sel dendritik, dan sel limfosit B akan berikatan dengan limfosit T (terutama sel Th1) melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) agar teraktivasi dalam membunuh patogen. Sel limfosit B dapat secara mandiri mengenali patogen dan membentuk antibodi dalam eradikasi patogen, dan bekerja sama dengan limfosit T untuk pembentukan memori patogen (Wiersinga dan Seymour, 2010).

- **Hiper-inflamasi**

Sistem imun *innate* dan adaptif saling bekerja sama dalam menghasilkan mediator pro-inflamasi. Mediator pro-inflamasi yang dihasilkan yaitu Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , *Platelet Activating Factor* (PAF), *Nitric Oxide* (NO), dan *Transforming Growth Factor* (TGF)- β . Pada proses fisiologis yang normal, terdapat beberapa mekanisme dalam mengatur PRRs agar

tidak *over-stimulation*, dengan aktivasi *negative regulators MyD88 short* (MyD88s), ST2, *single-immunoglobulin interleukin* (IL)-1 *receptor-related molecule* (SIGIRR), *toll-interacting protein* (TOLLIP), dan *suppressor of cytokine signaling* (SOCS) sehingga pro-inflamasi dan anti-inflamasi berjalan seimbang. Pada sepsis, kondisi ini terganggu mengakibatkan hiper-inflamasi yang menyebabkan peningkatan aktivasi komplemen dan sistem koagulasi. Mekanisme ini berakibat pada gangguan permeabilitas vaskuler dan kerusakan sel endotel.

Sistem komplemen melepas molekul anaphylatoxins C3a dan C5a untuk memperkuat inflamasi dengan memanggil sel imun lain, seperti basofil, eosinofil, sel mast, dan juga aktivasi sel endotel dan platelet. Peranan berbahaya molekul ini berkorelasi dengan adanya disfungsi neutrofil, apoptosis sel limfoid, eksaserbasi inflamasi sistemik, dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Disfungsi sel endotel yang progresif memicu kerja *coagulation cascade* yang dihasilkan oleh TNF- α dan IL-1 dalam merangsang pelepasan *Tissue Factor*, sehingga thrombin dan fibrinogen dihasilkan dan membentuk *micro-clots* atau *Intravascular Thrombus Formation*. Pada respon fisiologis yang normal, mediator anti-inflamasi dihasilkan terkait inhibisi koagulasi yaitu anti-thrombin III, Protein C, Protein S, dan *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) dengan aktivasi fibrinolisis. Namun, pada sepsis, inhibitor koagulasi tersebut tidak mampu mengompensasi kerja *coagulation cascade* sehingga jumlah *micro-clots* atau trombus mikrovaskuler meningkat dan menyebabkan maldistribusi aliran darah

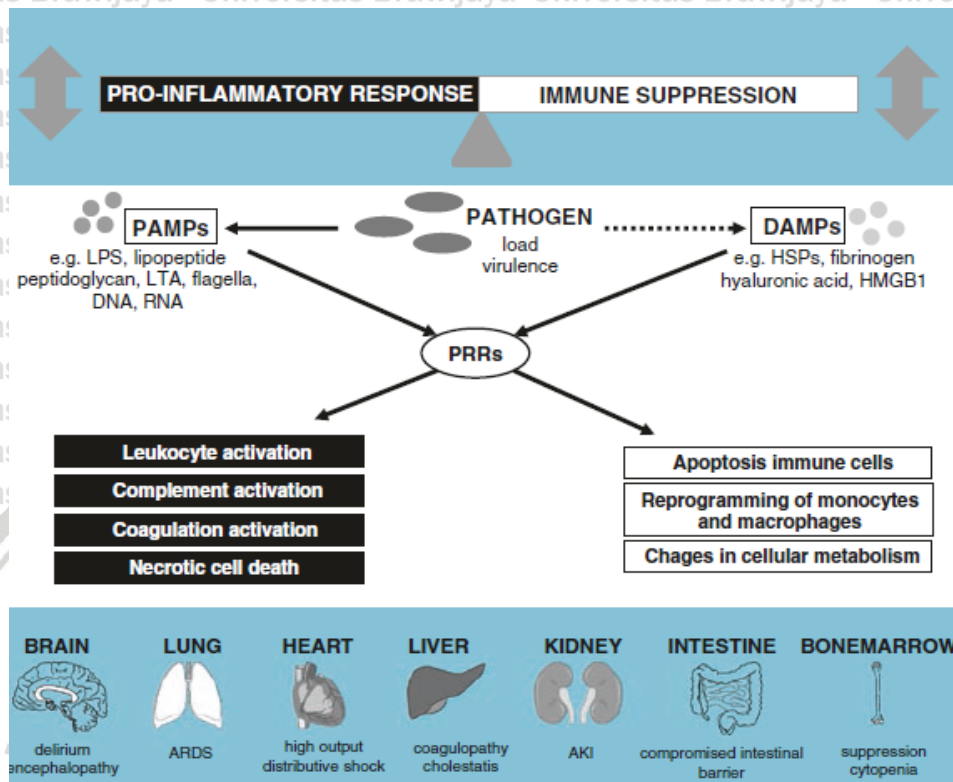
ke sel-sel tubuh terutama organ-organ vital. Gangguan sirkulasi berdampak pada penurunan jumlah oksigen dan nutrisi yang disalurkan ke organ-organ vital menyebabkan hipoperfusi jaringan dan hal tersebut menjadi proses awal terjadinya syok sepsis yang dapat berlanjut pada *Multi Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). Disfungsi endotel juga menyebabkan fungsi *barrier* endotel terganggu sehingga terdapat kebocoran protein ke ekstraseluler, edema jaringan, dan berkurangnya perfusi mikrovaskuler (Wiersinga dan Seymour, 2010).

- **Supresi Imun / *Compensated Anti-Inflammatory Response* (CARS)**

Pada pasien dengan durasi sepsis > 72 jam, fase hiper-inflamasi dapat menuju ke fase *Compensatory Anti-Inflammatory Reaction Syndrome* (CARS) atau fase supresi imun. Supresi imun ditandai dengan deplesi sel imun, terutama sel T CD4+ , CD8+ , dan sel B, namun tidak pada sel T-regulator, sehingga keberadaan sel T-regulator memperparah kondisi supresi imun ini. Monosit/makroflag mengalami *re-programming* dan berperan sebagai anti-inflamasi.

CARS ditandai dengan adanya penurunan ekspresi HLA-DR < 30% pada permukaan monosit, sehingga sekresi TNF- α dan IL-6 menurun menyebabkan anergi dan pasien berisiko lebih mudah terkena infeksi.

Bila tahap ini persisten di saat inflamasi terus terjadi, maka dapat terjadi *Immune Dissonance* yang menyebabkan *Multi Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) juga menetap, sehingga prognosis pasien semakin memburuk (Wiersinga dan Seymour, 2010).



Gambar 2.1 Patogenesis Sepsis (Wiersinga dan Seymour, 2018)

Gambar 2.1 sebagai ringkasan konsep patogenesis sepsis yang dimulai akibat adanya ketidakseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dengan sitokin anti-inflamasi yang nantinya dapat berefek pada organ-organ vital seperti otak, paru, hepar, jantung, ginjal, dan sumsum tulang (Wiersinga dan Seymour, 2018).

2.5. Kriteria Diagnosis

Berdasarkan *International Consensus for Sepsis* pada tahun 1992 merumuskan kriteria diagnosis sepsis dengan kriteria *Systemic Inflammation Response Syndrome* (SIRS) ditambah dugaan infeksi.

Namun, kriteria SIRS tidak lagi digunakan sejak definisi sepsis mengalami perubahan dan dianggap tidak spesifik dalam mengenali disfungsi organ



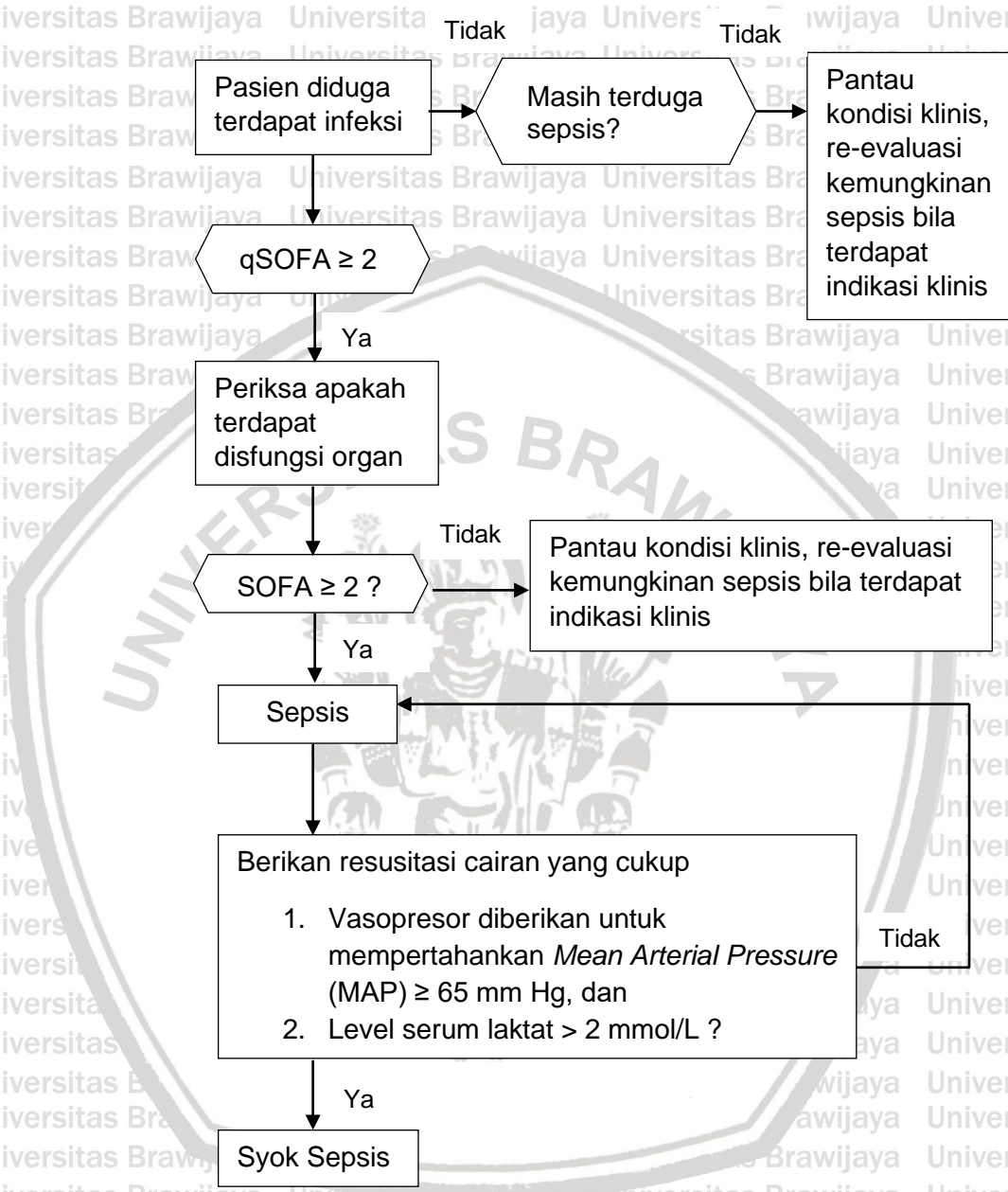
pada sepsis. Maka dari itu, penegakan diagnosis sepsis dapat melalui 2 pedoman, yaitu *quick Sequential Organ Failure Assessment Score* (qSOFA) dan *SOFA Score*. qSOFA dan SOFA memiliki ketentuan parameter yang berbeda dalam penegakan diagnosis sepsis. qSOFA sebagai *triage* dalam identifikasi pasien apakah termasuk risiko tinggi terkena sepsis. Bila pasien memenuhi 2 parameter atau lebih, maka qSOFA Score pasien tersebut positif, atau termasuk kategori terduga *high-risk sepsis / poor outcome*. Selanjutnya, para klinisi menilai *SOFA Score*, bila ditemukan skor minimal 2 atau lebih dari parameter SOFA, dari situlah dapat ditegakkan diagnosis sepsis (Singer *et al.*, 2016).

Tabel 2.2. *quick Sequential Organ Failure Assessment Score* (qSOFA) (Singer *et al.*, 2016)

No	Parameter <i>quick Sequential Organ Failure Assessment Score</i> (qSOFA)
1.	Laju pernapasan / <i>Respiratory Rate</i> ≥ 22 kali/menit
2.	Perubahan status mental (<i>GCS</i> < 15)
3.	Tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg

Tabel 2.3 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score (Singer et al., 2016)

Sistem	Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)				
	0	1	2	3	4
Respirasi PaO ₂ /FIO ₂ mm Hg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400	< 300	< 200 (26,7) dengan bantuan respirasi	< 100 (13,3) dengan bantuan respirasi
Koagulasi Platelets x 10 ³ / μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepar Bilirubin mg/dL (μmol/L)	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2-5,9 (33-101)	6-11,9 (102-204)	>12 (204)
Kardiovaskuler	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 atau Dobutamin (any dose)	Dopamin 5,1-15 atau Epinephrin ≤0,1 or Norepinephrin ≤0,1	Dopamin >15 atau Epinephrin >0,1 or Norepinephrin >0,1
Sistem Saraf Pusat (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Sistem ginjal • Kreatinin (mg/dl) • Urine Output (mL/hari)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 <500	>5 <200



Gambar 2.2 Alur Penegakan Diagnosis Sepsis (Singer et al, 2016)

Gambar 2.2 merupakan bagan alur penegakan diagnosis sepsis yang berpedoman pada kriteria skor qSOFA dan skor SOFA, sehingga para klinisi dapat mendiagnosis pasien sepsis dengan lebih tepat.



2.6. Komplikasi

Komplikasi yang paling umum terjadi pada sepsis adalah syok sepsis. Syok sepsis sebagai subset dari sepsis dengan ditemukan adanya abnormalitas pada sirkulasi, seluler, dan metabolik. Syok sepsis ditandai dengan hipotensi secara persisten sehingga membutuhkan vasopressor karena nilai *Mean Arterial Pressure* (MAP) ≤ 65 mmHg dan kadar serum laktat > 2 mmol/L (18 mg/dL) walaupun sudah diberi resusitasi cairan yang adekuat. Syok sepsis dapat berlanjut menjadi *Multi Organ Failure* dikarenakan pasokan darah tidak mampu memenuhi kebutuhan nutrisi organ-organ vital seperti otak, ginjal, dan hepar dalam jangka waktu yang lama. Kondisi ini dapat memperburuk kondisi pasien dan risiko mortalitas pasien meningkat (Singer *et al.*, 2016).

2.7. Serum *Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan Serum *Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT)

2.7.1 Definisi

SGOT merupakan enzim yang diproduksi di mitokondria dan sitosol hepatosit yang berperan sebagai katalisator perpindahan gugus amino dari aspartat membentuk oksaloasetat. Selain di hepar, SGOT juga dapat ditemukan di beberapa organ lainnya, seperti jantung, otot lurik, ginjal, pankreas, otak, leukosit, dan eritrosit namun kadar SGOT lebih banyak di hepar. Dalam peranannya sebagai katalisator di metabolisme asam amino, SGOT membutuhkan koenzim pyridoxal fosfat yang merupakan turunan dari vitamin B6. Waktu paruh kadar SGOT di sirkulasi tubuh yaitu 17 – 87 jam, yang nantinya SGOT ini akan dimetabolisme oleh sistem

retikuloendotelial hepar itu sendiri. Kadar normal SGOT untuk pria yaitu 10-50 U/L, sedangkan kadar normal SGOT untuk perempuan yaitu 10-35 U/L (Woreta dan Alqahtani, 2014). Di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang, pedoman kadar SGOT normal baik pada pria maupun wanita yaitu 0-40 U/L.

SGPT merupakan enzim yang hanya diproduksi di sitosol hepatosit, sebagai katalisator perpindahan gugus amino dari alanin membentuk piruvat. SGPT hanya ditemukan di hepatosit, sehingga kadar SGPT lebih spesifik dalam menilai kerusakan hepatosit. Dalam peranannya sebagai katalisator di metabolisme asam amino, SGPT juga membutuhkan koenzim pyridoxal fosfat yang merupakan turunan dari vitamin B6. Waktu paruh kadar SGPT di sirkulasi tubuh yaitu 47 jam, yang nantinya SGPT ini juga akan dimetabolisme oleh sistem retikuloendotelial hepar itu sendiri. Kadar normal SGPT untuk pria yaitu 10-50 U/L, sedangkan kadar normal SGPT untuk perempuan yaitu 10-35 U/L (Woreta dan Alqahtani, 2014). Di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang, pedoman kadar SGPT normal baik pada pria maupun wanita yaitu 0-40 U/L.

2.7.2 Patofisiologi SGOT dan SGPT pada Sepsis

Sepsis melibatkan respon inflamasi sistemik yang tentunya dapat mempengaruhi vaskular, baik integritas endotel maupun fungsi perfusi ke organ-organ vital, salah satunya menuju hepar. Hepar berperan sebagai organ limfoid dalam eradikasi patogen sepsis melalui reaksi imunologis.

Ketika invasi mikroorganisme patogen, *liver sinusoidal endothelial cells* (LSECs), sel stellate hepar, dan hepatosit berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APCs) melalui *Pattern-Recognition Receptors* yaitu *Toll-*

like receptors, sehingga sel-sel tersebut berperan sebagai lini pertahanan pertama terhadap sepsis. APCs tersebut kemudian mengaktivasi sel Kupffer untuk eradikasi patogen terutama bakteri. Sel Kupffer mengaktivasi sel *hepatic natural killer* (NKT) untuk menginduksi sel Th1 dan menghasilkan kemokin pro-inflamasi sehingga platelet dan neutrofil dapat membantu fagositosis patogen secara efisien. Proses tersebut selanjutnya dibantu oleh sel B di hepar dengan produksi IgM yang bekerja seperti sel Kupffer. Saat terjadi respon pro-inflamasi, semua sel tersebut menghasilkan mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , NF- κ B, *Nitric Oxide*, dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Bila inflamasi terus terjadi, maka mediator pro-inflamasi semakin banyak dihasilkan sehingga terjadi respon inflamasi lokal dan sistemik semakin meningkat.

Hepar juga berperan dalam proses supresi sistem imun sebagai kompensasi proses hiper-inflamasi. Monosit, makrofag, sel T CD4+, sel T CD8+, dan sel B mengalami *reprogramming* menjadi anti-inflamasi. Proses tersebut didukung dengan adanya peningkatan ekspresi *Programmed Cell Death 1* (PD1) dengan PD-Ligand antara sel T CD4+ dan makrofag, peningkatan ekspresi IL-10, *Transforming growth factor*- β , dan peran sel T Regulator. Namun, bila reaksi supresi imun ini berlangsung dalam jangka waktu yang lama, maka tubuh kehilangan kontrol dalam melawan infeksi dan rentan terjadinya super-infeksi dan re-infeksi (Jun Yan *et al.*, 2014).

Akibatnya, sel-sel di hepar dapat mengalami nekrosis dan mengakibatkan kerusakan pada hepar yang masif (Jun Yan *et al.*, 2014). Disregulasi respon imun dalam jangka waktu yang lama ini dapat mengganggu proses-proses fisiologis di hepar. Beberapa proses fisiologis hepar yang dapat

terganggu apabila terjadi sepsis yaitu sebagai berikut : (Jun Yan *et al.*, 2014)

- Kerusakan integritas hepatosit sehingga fungsi-fungsi vital hepar terganggu.
- Aktivitas detoksifikasi terganggu sehingga akumulasi racun dan obat di hepar semakin meningkat.
- Aktivitas metabolisme bilirubin dan ekskresi empedu terganggu sehingga dapat menyebabkan ikterik dan kolestasis.
- Perubahan respon metabolik, misal pada situasi hiper/hipoglikemia, resisten insulin, glikoneogenesis, glikogenolisis, glikogenesis dan proteolisis terganggu sehingga nutrisi dan asupan energi tidak adekuat untuk tubuh.
- Sistem koagulasi yang terganggu menyebabkan abnormalitas pada faktor-faktor koagulasi, terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan perdarahan.

Akibat terganggunya hemodinamik tersebut, maka terjadi hipoperfusi ke hepar sehingga kebutuhan nutrisi dan oksigen hepatosit tidak tercukupi mengingat peran hepatosit dalam eradikasi patogen penyebab sepsis. Hal ini akan berlanjut pada kerusakan hepatosit akut dan kerusakan mitokondria hepar yang dapat ditandai dengan meningkatnya kadar SGOT dan SGPT dalam serum penderita sepsis. Kondisi ini dapat disebut sebagai *Sepsis-Associated Liver Dysfunction* (SALD). Tentunya bila terjadi syok sepsis maka kadar SGOT dan SGPT meningkat pesat dalam darah yang nantinya dapat berkorelasi dengan terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan perdarahan yang meningkat sehingga sepsis dapat

dikategorikan sebagai penyebab adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT (Kwo *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Birrer E.R *et al* pada tahun 2010, sepsis dapat menjadi penyebab kerusakan hepar selain hipotensi, gagal napas, dan penyebab lain yang mengakibatkan hipokseミア. Sepsis terdiagnosis sebesar 16,1% pada pasien yang mengalami hepatitis hipoksia (Woznika *et al.*, 2018). Maka dari itu, pemeriksaan SGOT dan SGPT dapat digunakan dalam memantau integritas hepatosit pada kondisi sepsis. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT di antara nya (Cash dan Hall, 2012) :

- a. Hepatitis viral, autoimun, maupun kronis
- b. Sirosis hepatic
- c. Kolestasis intra-hepatic
- d. Kerusakan hepar akibat iskemik, alkohol, maupun racun
- e. Rhabdomyolisis
- f. Penyakit tiroid
- g. Penggunaan obat-obat :
 - Asetaminofen
 - Co-amoksisklav
 - HMGCoA *reductase inhibitors*
 - INH
 - Anti-inflamasi nonsteroid
 - Fenitoin
 - Valproat

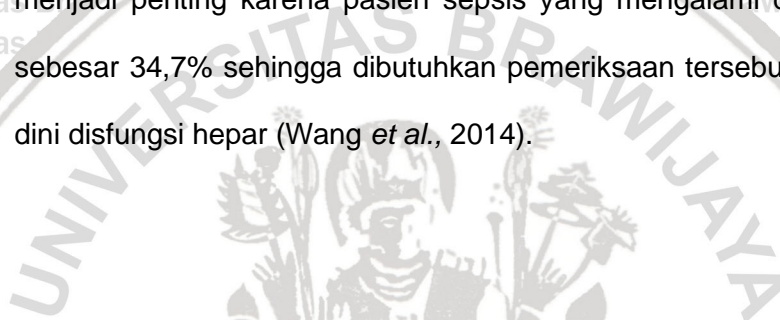
2.7.3 Metode Pengukuran dan Implikasi Pemeriksaan

Pengukuran kadar SGOT dan SGPT diawali dengan pengambilan sampel darah pasien secara flebotomi atau vena pungsi. Sampel darah disimpan dalam tabung *vacutainer* yang selanjutnya dimasukkan ke alat sentrifugator untuk dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3000-3400 rpm selama 90-120 detik, yang nantinya akan didapatkan sampel serum.

Serum tersebut selanjutnya diukur menggunakan alat yang bernama Cobas C501. Cobas C501 menggunakan prinsip spektrofotometer dengan melihat adanya penurunan pada penyerapan panjang gelombang 340 nm dari aktivitas enzimatis SGOT dan SGPT pada serum pasien yang sudah ditambahkan beberapa reagen tertentu. Prinsip pengukuran SGOT yaitu untuk mengukur aktivitas katalitik SGOT dalam reaksi pembentukan oksaloasetat dari asam amino aspartat, dimana proses ini sejalan dengan reaksi oksidasi NADH dalam mengubah oksaloasetat menjadi malat, sehingga kecepatan oksidasi NADH sebanding dengan aktivitas katalitik SGOT. Sedangkan untuk prinsip pengukuran SGPT yaitu untuk mengukur aktivitas katalitik SGPT dalam reaksi pembentukan piruvat dari asam amino alanin, dimana proses ini sejalan dengan reaksi oksidasi NADH dalam mengubah piruvat menjadi laktat, sehingga kecepatan oksidasi NADH sebanding dengan aktivitas katalitik SGPT (Woreta dan Alqahtani, 2014).

Pemeriksaan SGOT dan SGPT merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium yang sering dilakukan untuk menilai fungsi hepar dalam menjalankan homeostasis, atau dikenal sebagai *liver chemistry test*. Pemeriksaan kedua kadar tersebut dilakukan untuk *screening* penyakit

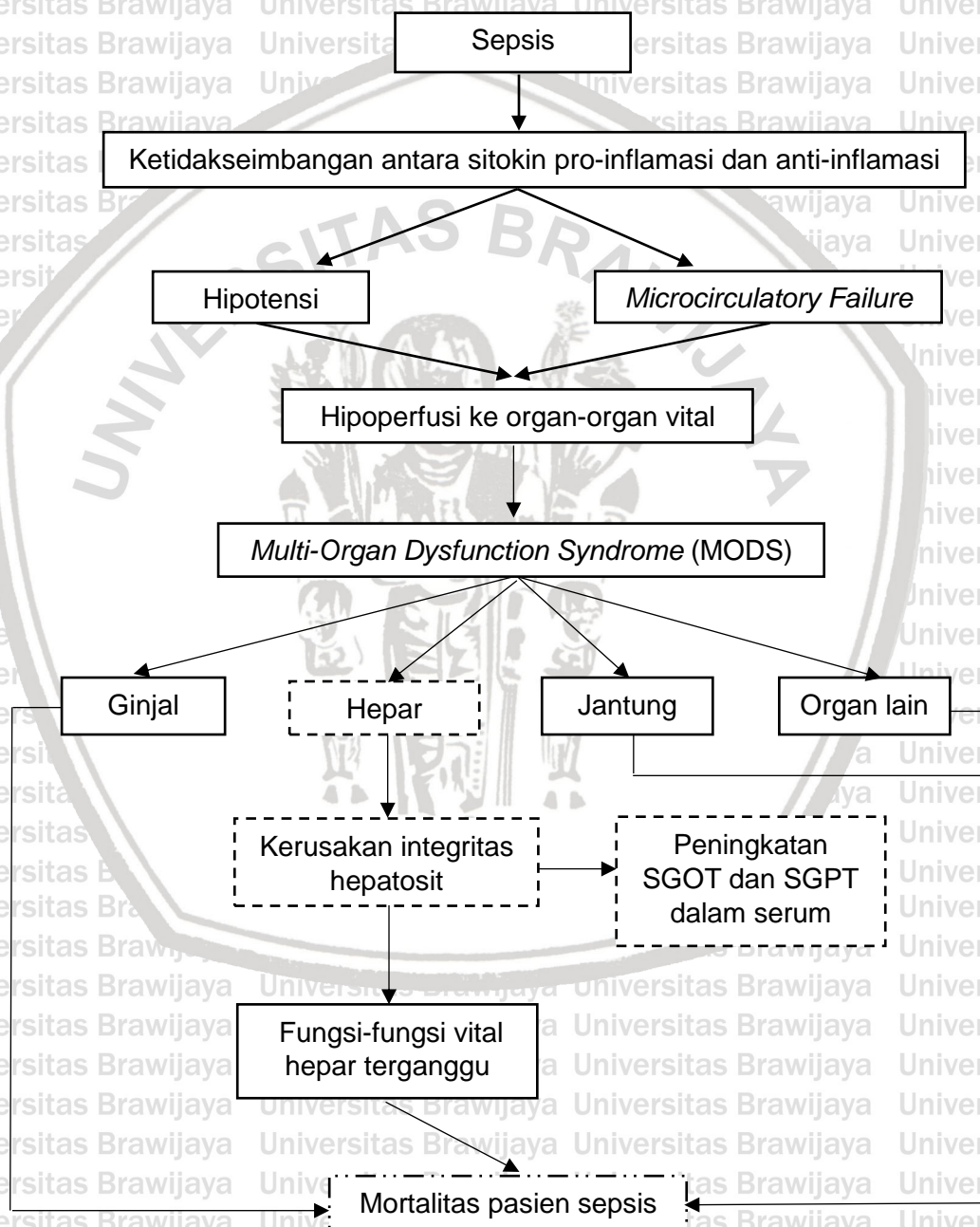
hepar dan juga sebagai *monitoring* pasien. Pada kondisi sepsis, pemeriksaan SGOT dan SGPT juga menjadi pemeriksaan laboratorium yang sering diuji selain pemeriksaan darah lengkap, koagulasi, kreatinin, *blood gas analysis*, asam laktat, dan kultur darah atau urin (Setiati dkk., 2016). Secara teori SGPT lebih sensitif dibandingkan SGOT dalam mendeteksi kerusakan hepar, namun kadar SGOT selanjutnya juga dapat mengalami peningkatan bila ada kerusakan hepar. Pemeriksaan ini menjadi penting karena pasien sepsis yang mengalami disfungsi hepar sebesar 34,7% sehingga dibutuhkan pemeriksaan tersebut untuk deteksi dini disfungsi hepar (Wang *et al.*, 2014).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

- : mempengaruhi / mengakibatkan
- ⋯⋯⋯ : variabel terikat
- : penjelasan proses
- : variabel bebas

Sepsis merupakan kondisi ditemukannya disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Inflamasi sebagai respon fisiologis tubuh dalam eradikasi mikroorganisme patogen. Namun, saat sepsis terjadi ketidakseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dengan anti-inflamasi. Proses tersebut mengakibatkan gangguan fungsi pada vaskuler sehingga menyebabkan hipotensi dan *microcirculatory failure* karena sel endotel yang rusak. Kelainan vaskuler tersebut menyebabkan hipoperfusi ke organ-organ vital sehingga menyebabkan terjadinya *Multi-Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), salah satunya yaitu hepar. Dampaknya adalah kerusakan integritas hepatosit yang ditandai dengan meningkatnya kadar SGOT dan SGPT pada serum penderita sepsis. Kondisi ini menyebabkan hepar tidak mampu menjalani fungsi-fungsi vital nya dengan baik akibat tidak terpenuhinya *demand* oksigen di hepar. Apabila kondisi ini persisten, tentunya dapat mempengaruhi mortalitas pasien sepsis, apakah pasien bisa sembuh/masih hidup atau meninggal dunia.





3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan positif antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan analisis desain studi *cohort prospective* menggunakan data rekam medis pasien sepsis yang diperiksa SGOT dan SGPT di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang periode November 2018 – April 2019 kemudian diikuti untuk dilakukan pengamatan (terjadinya kematian) selama 28 hari.

4.2 Populasi dan Subyek Penelitian

4.2.1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini yaitu seluruh penderita baru yang didiagnosis sepsis oleh dokter yang bertugas di ruang *Intensive Care Unit (ICU)* Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dalam periode November 2018 – April 2019.

4.2.2. Subyek

Metode pengambilan subyek penelitian dengan menggunakan *consecutive sampling*. *Consecutive sampling* merupakan salah satu bagian dari *non-probability sampling* dimana peneliti mengambil subyek yang sesuai dengan kriteria inklusi sampai memenuhi jumlah subyek yang sudah ditentukan. Dengan kata lain, subyek yang digunakan pada penelitian ini yaitu penderita sepsis yang masuk ruang ICU pada periode November 2018 – April 2019 yang telah memenuhi kriteria inklusi. Jumlah subyek ditentukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$N = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}} \right)^2 + 3$$

N : jumlah sampel

Z α : nilai Z untuk tingkat kepercayaan (1,96 untuk Interval Kepercayaan 95%)

Z β : nilai Z untuk *Power Test* 80% (0,842)

r : nilai korelasi kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas sepsis berdasarkan penelitian sebelumnya (0,54)

Didapatkan hasil perhitungan :

$$N = \left(\frac{(1,96 + 0,842)}{0,5 \ln \frac{(1+0,54)}{(1-0,54)}} \right)^2 + 3$$

$$N = 24,65$$

Sehingga dibutuhkan subyek minimal 25 orang.

4.2.2.1. Kriteria Inklusi

- Pasien berusia > 18 tahun
- Pasien yang didiagnosis infeksi
- Pasien yang memenuhi skor SOFA ≥ 2
- Pasien yang memiliki data rekam medis lengkap
- Pasien yang tidak memiliki penyakit hepar dan sistem bilier sebelumnya, seperti hepatitis, sirosis, dan kolestasis intra-hepatik
- Pasien yang tidak terdiagnosis rhabdomyolisis atau penyakit tiroid

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Penelitian ini dilaksanakan pada November 2018 – April 2019.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu kadar SGOT dan SGPT.

4.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu mortalitas pasien sepsis (meninggal atau hidup).

4.5 Instrumen Penelitian

- Rekam medis pasien sepsis Rumah Sakit Saiful Anwar Malang
- Spektrofotometer Cobas C501
- Program IBM SPSS 24 *Statistics for Windows*

4.6 Definisi Operasional

a. Sepsis merupakan kondisi ditemukannya disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi.

- Alat ukur : data klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium terkait parameter di SOFA Score.

- Cara pengukuran : berdasarkan diagnosis yang tercatat di rekam medis menggunakan kriteria adanya infeksi dan SOFA Score ≥ 2 .

- Rentang deteksi : Skor SOFA ≤ 2

- Skala : nominal

b. *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)* adalah enzim katalisator perpindahan gugus amino aspartat ke α -ketoglutarat membentuk asam oksaloasetat yang diukur pada pemeriksaan laboratorium *liver chemistry test* dengan analisis serum pasien.

- Alat ukur : Cobas C501

- Cara pengukuran : diukur secara enzimatik dengan spektrofotometer.

- Rentang deteksi : 0 – 40 U/L

- Skala : numerik

c. Serum *Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) adalah enzim katalisator perpindahan gugus amino alanin ke α -ketoglutarat membentuk asam piruvat yang diukur pada pemeriksaan laboratorium *liver chemistry test* dengan analisis serum pasien.

- Alat ukur : Cobas C501

- Cara pengukuran : diukur secara enzimatik dengan spektrofotometer.

- Rentang deteksi : 0 – 40 U/L

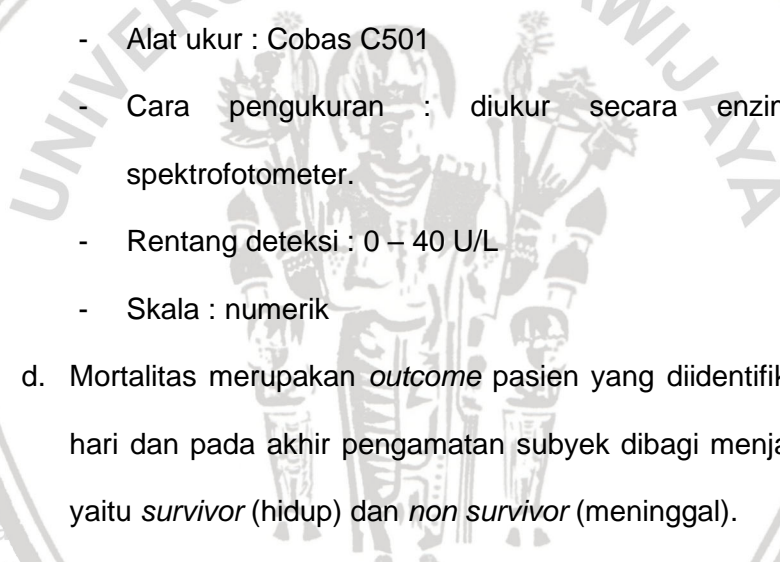
- Skala : numerik

d. Mortalitas merupakan *outcome* pasien yang diidentifikasi selama 28 hari dan pada akhir pengamatan subyek dibagi menjadi 2 kelompok yaitu *survivor* (hidup) dan *non survivor* (meninggal).

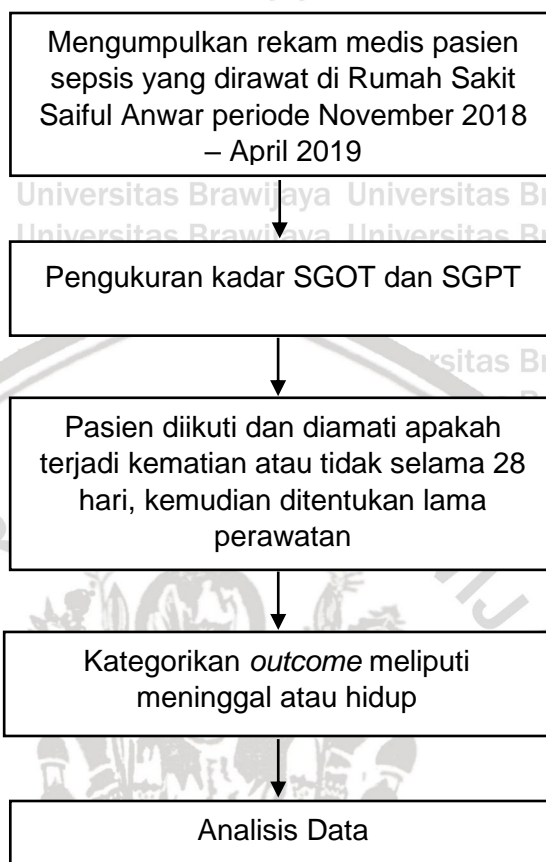
- Alat ukur : rekam medis

- Cara pengukuran : pemeriksaan fisik

- Skala : nominal



4.7. Prosedur Penelitian



Gambar 4.1 Bagan Alur Penelitian

4.8. Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini terkait dengan analisis hasil pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT pada setiap status mortalitas pasien menggunakan *software* komputer IBM SPSS 24. Mortalitas pasien dikategorikan menjadi dua yaitu pasien meninggal dan hidup. Uji yang pertama dilakukan yaitu uji normalitas. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data menggunakan Uji Saphiro Wilk karena jumlah subyek penelitian < 50 orang. Selanjutnya dilakukan uji beda untuk mengetahui apakah ada perbedaan kadar SGOT dan SGPT yang signifikan pada kategori pasien meninggal dan hidup. Apabila distribusi

normal, maka selanjutnya dilakukan uji Independent T-Test, bila tidak berdistribusi normal maka dilakukan uji Mann-Whitney. Selanjutnya dilakukan uji korelasi untuk mengetahui hubungan antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas pasien sepsis. Apabila distribusi normal, dilakukan Uji Korelasi Pearson, bila distribusi data tidak normal, maka dilakukan Uji Korelasi Spearman. Dikarenakan design penelitian ini adalah *cohort*, maka selanjutnya dilakukan analisis *Relative Risk* dengan terlebih dahulu menentukan nilai *cut-off* kadar SGOT dan SGPT dari kurva *Receiver Operation Characteristic* (ROC). Setelah diketahui nilai *cut-off*, maka dilakukan analisis *Relative Risk* dengan tabel 2X2 untuk *cohort*. Berikut tabel 2x2 untuk *cohort* dalam menentukan *Relative Risk*.

Risiko		Efek	
		Meninggal	Hidup
Kadar variabel bebas	\geq <i>Cut-off</i>	a	b
	$<$ <i>Cut-off</i>	c	d

Tabel 4.1. Tabel 2X2 untuk Cohort

Rumus perhitungan *Relative Risk* berdasarkan tabel 2X2 tersebut yaitu:

$$RR = \frac{a}{a+b} : \frac{c}{c+d}$$

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Subyek Penelitian

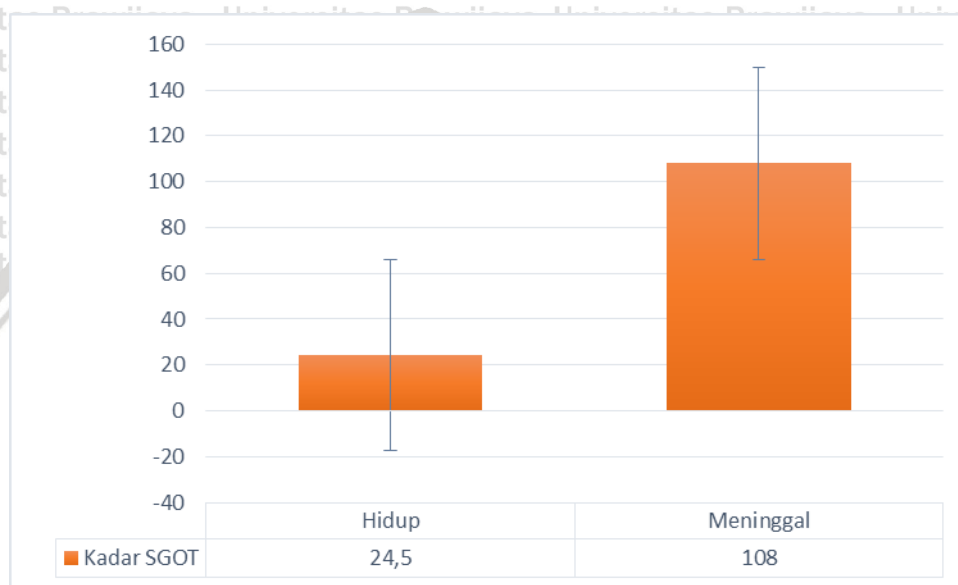
Berdasarkan hasil *consecutive sampling*, jumlah subyek penelitian yang sudah memenuhi kriteria inklusi sebanyak 35 orang. Distribusi subyek penelitian dibuat berdasarkan usia, jenis kelamin, dan sebaran infeksi yang disesuaikan dengan jumlah pasien sepsis yang hidup dan meninggal.

Tabel 5.1. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Outcome (N = 35)		p-Value
	Hidup (n = 14)	Meninggal (n = 21)	
Jenis Kelamin (n(%))			
Laki-laki	7 (33,33)	14 (66,67)	0,263
Perempuan	7 (50)	7 (50)	
Usia (Mean ± SD)	58,43 (± 14,059)	59,62 (± 10,519)	0,749
Fokus Infeksi (n(%))			
Respirasi	4 (21,05)	15 (78,95)	0,013
Integumen	2 (40)	3 (60)	1
Urogenital	9 (81,82)	2 (18,18)	0,001
Kardiovaskuler	1 (25)	3 (75)	0,515
Saraf	3 (60)	2 (40)	0,324
Sistem lainnya	1 (50)	1 (50)	0,766

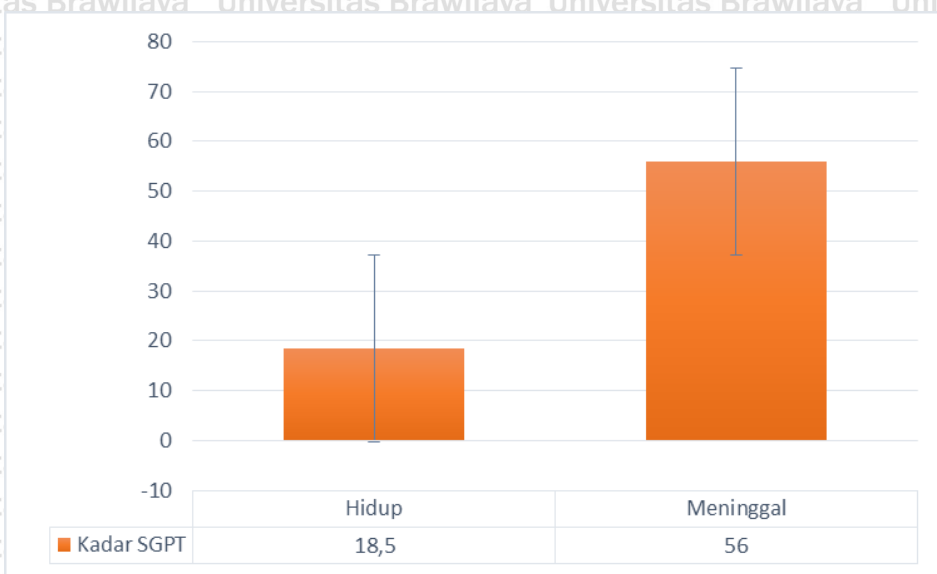


Distribusi subyek penelitian juga dilihat berdasarkan nilai median kadar SGOT dan SGPT pada pasien sepsis yang hidup dan meninggal yang dapat dilihat pada gambar 5.1. Berdasarkan gambar 5.1, nilai median kadar SGOT pada pasien sepsis yang masih hidup sebesar 24,5 dan pada pasien sepsis yang telah meninggal sebesar 108.



Gambar 5.1 Nilai Median Kadar SGOT Berdasarkan Mortalitas

Untuk nilai median kadar SGPT berdasarkan mortalitas dapat dilihat pada gambar 5.2. Berdasarkan gambar 5.2, nilai median kadar SGPT pada pasien sepsis yang masih hidup sebesar 18,5 dan pada pasien sepsis yang telah meninggal sebesar 56.



Gambar 5.2 Nilai Median Kadar SGPT Berdasarkan Mortalitas

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji Normalitas Data

Uji normalitas data yang dipilih pada penelitian ini yaitu Uji Saphiro Wilks dikarenakan jumlah subyek penelitian kurang dari 50 orang. Nilai signifikansi (p) untuk kadar SGOT pada pasien hidup yaitu $p = 0,041$ sedangkan nilai p untuk kadar SGOT pada pasien meninggal yaitu $p = 0,0$.

Nilai p untuk kadar SGPT pada pasien hidup yaitu $p = 0,002$ sedangkan nilai p untuk kadar SGPT pada pasien meninggal yaitu $p = 0,0$.

Berdasarkan nilai-nilai tersebut dapat disimpulkan bahwa distribusi data kadar SGOT dan SGPT berdasarkan mortalitas pasien sepsis tidak normal dikarenakan keseluruhan nilai $p < 0,05$.

5.2.2. Uji Mann-Whitney

Uji Mann-Whitney dipilih sebagai uji statistik perbedaan pada 2 kelompok variabel yang tidak berpasangan pada distribusi data yang tidak normal. Berdasarkan hasil uji tersebut didapatkan nilai signifikansi (p)



SGOT sebesar 0,004 ($p < 0,05$), sedangkan untuk SGPT nilai signifikansi (p) sebesar 0,011 ($p < 0,05$). Nilai tersebut menandakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar SGOT dan SGPT pada pasien sepsis yang masih hidup dengan pasien sepsis yang telah meninggal.

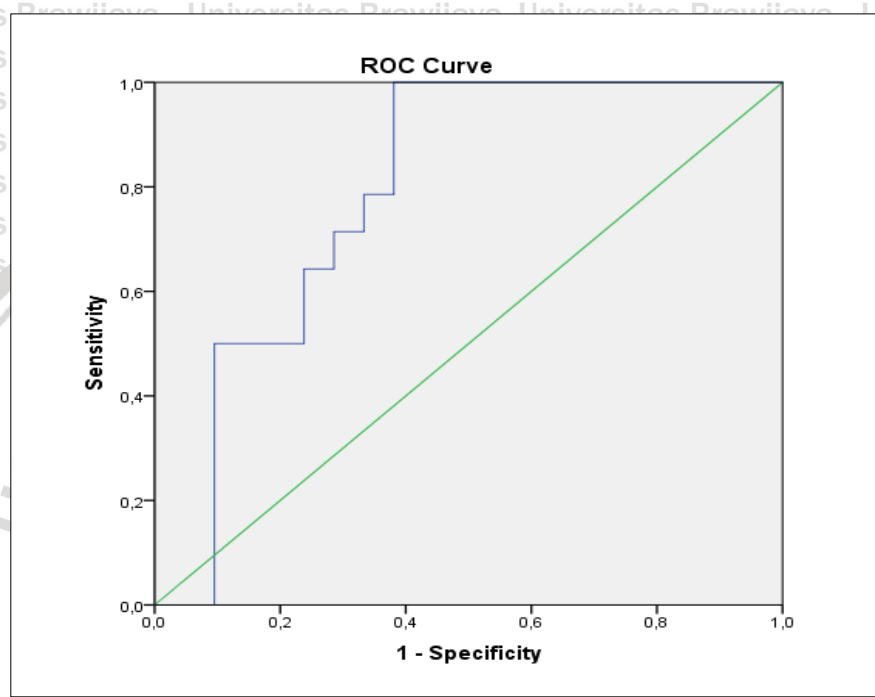
5.2.3. Uji Korelasi Spearman

Uji korelasi Spearman dipilih pada penelitian ini untuk melihat kekuatan dan arah korelasi antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas pasien sepsis. Berdasarkan hasil uji tersebut, nilai signifikansi (p) dalam menguji hubungan antara kadar SGOT dengan mortalitas pasien sepsis sebesar $p = 0,001$ ($p < 0,05$) dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,497. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar SGOT dengan mortalitas pasien sepsis. Nilai koefisien korelasi 0,497 menunjukkan bahwa hubungan antara kadar SGOT dengan mortalitas pasien sepsis bersifat lemah dan berarah positif. Nilai signifikansi (p) dalam menguji hubungan antara kadar SGPT dengan mortalitas pasien sepsis sebesar $p = 0,004$ ($p < 0,05$) dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,436. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar SGPT dengan mortalitas pasien sepsis. Nilai koefisien korelasi 0,436 menunjukkan bahwa hubungan antara kadar SGPT dengan mortalitas pasien sepsis bersifat lemah dan berarah positif.

5.2.4. Penentuan *Cut-off* dan *Relative Risk*

Penentuan *cut-off* kadar SGOT dan SGPT menggunakan kurva *Receiver Operation Characteristic* (ROC) dengan memperhatikan sensitivitas dan spesifisitas yang terbaik. Berdasarkan kurva ROC untuk

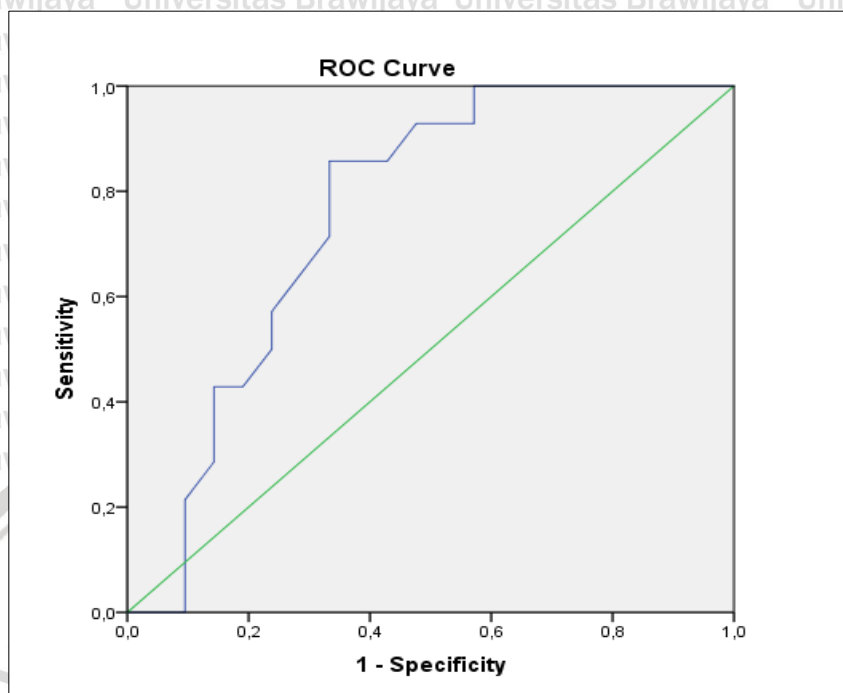
kadar SGOT yang telah dibuat, *Area Under the Curve* (AUC) sebesar 79,3% (95% CI : 0,641 s/d 0,944). Nilai *cut-off* kadar SGOT yang dipilih oleh peneliti yaitu 45,5 U/L dengan sensitivitas 78,6% dan spesifisitas 61,9%.



Gambar 5.3 Kurva ROC Kadar SGOT

Berdasarkan kurva ROC untuk kadar SGPT yang telah dibuat, *Area Under the Curve* (AUC) sebesar 75,7% (95% CI : 0,596 s/d 0,917). Nilai *cut-off* kadar SGPT yang dipilih oleh peneliti yaitu 46,5 U/L dengan 85,7% sensitivitas dan 61,9% spesifisitas.





Gambar 5.4 Kurva ROC Kadar SGPT

Risiko		Efek	
		Meninggal	Hidup
Kadar SGOT	≥ 45,5 U/L	13	3
	< 45,5 U/L	8	11

Tabel 5.2 Tabel 2x2 Analisis *Relative Risk* Kadar SGOT

Selanjutnya dalam menentukan *Relative Risk* (RR) kadar SGOT dapat menggunakan tabel 2x2 dan melihat *Risk Estimate* di SPSS.

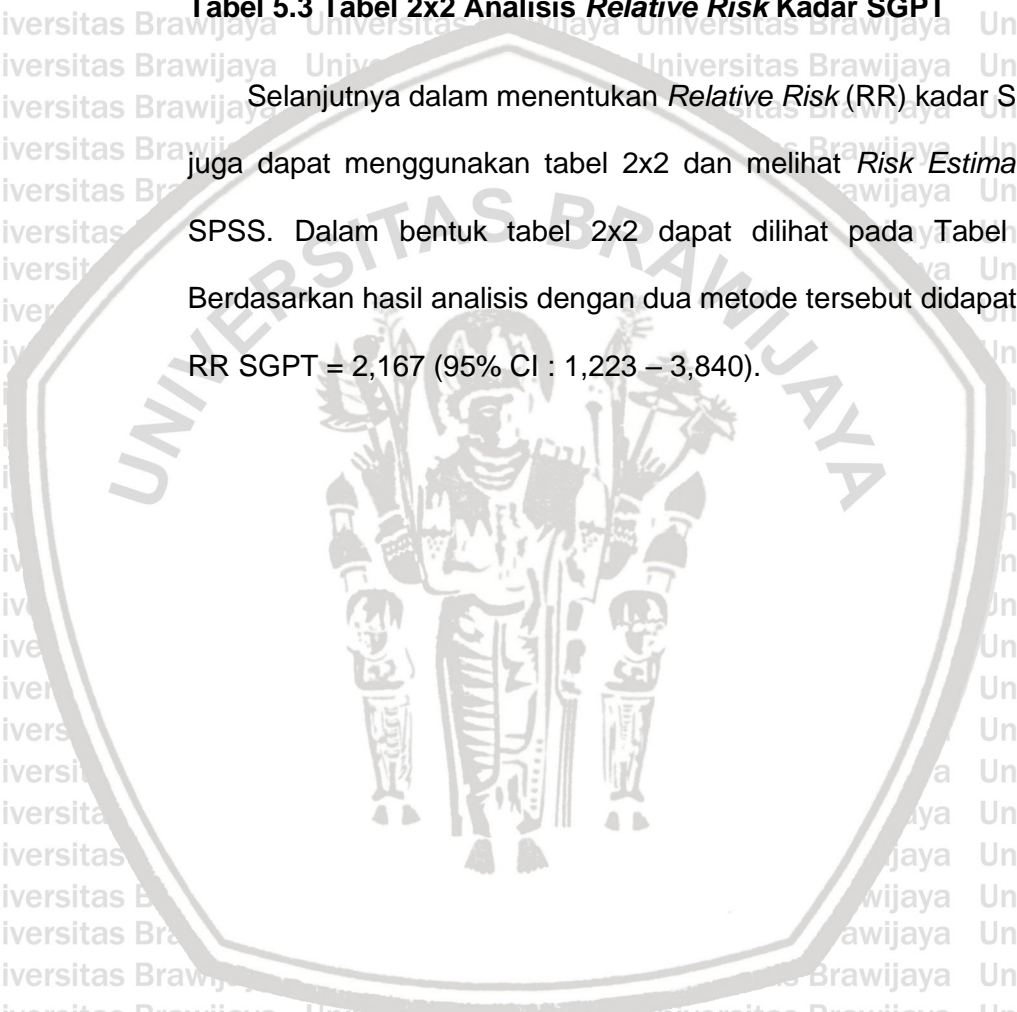
Dalam bentuk tabel 2x2 dapat dilihat pada Tabel 5.2: Berdasarkan hasil analisis dengan dua metode tersebut didapat nilai RR SGOT = 1,93 (95% CI : 1,083 – 3,438).



Risiko		Efek	
		Meninggal	Hidup
Kadar SGPT $\geq 46,5$ U/L		13	2
Kadar SGPT $< 46,5$ U/L		8	12

Tabel 5.3 Tabel 2x2 Analisis *Relative Risk* Kadar SGPT

Selanjutnya dalam menentukan *Relative Risk* (RR) kadar SGPT juga dapat menggunakan tabel 2x2 dan melihat *Risk Estimate* di SPSS. Dalam bentuk tabel 2x2 dapat dilihat pada Tabel 5.3. Berdasarkan hasil analisis dengan dua metode tersebut didapat nilai RR SGPT = 2,167 (95% CI : 1,223 – 3,840).



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Usia menjadi faktor risiko yang penting dalam penyakit sepsis. Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 29 pasien sepsis yang berusia ≥ 50 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa teori dan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa insiden sepsis lebih banyak terjadi pada usia balita dan usia > 50 tahun (Wiersinga dan Seymour, 2018).

Penelitian dari *Health Care Utilization* Amerika Serikat menunjukkan bahwa angka hospitalisasi akibat sepsis meningkat pada pasien yang berusia > 45 tahun (Englert dan Ross, 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Prof.Dr.R.D. Kandou Manado didapatkan data bahwa pasien sepsis didominasi oleh pasien yang berusia > 45 tahun (Tambajong dkk., 2016).

Semakin meningkatnya usia maka terjadi perubahan kerja sistem imunitas yang menurun, baik pada sistem imunitas non spesifik maupun spesifik, atau dapat disebut sebagai *immunosenescence*. Abnormalitas koagulasi juga diduga lebih rentan terjadi pada usia yang lebih tua ditandai dengan peningkatan terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) sehingga menyebabkan disfungsi organ (Starr dan Saito, 2014).

Peningkatan usia ini berhubungan dengan meningkatnya prevalensi penyakit-penyakit kronis yang tentunya dapat menyebabkan pasien lebih rentan terkena sepsis, seperti malignansi, diabetes melitus, dan gagal jantung (Wiersinga dan Seymour, 2018).

Jenis kelamin subyek penelitian menjadi aspek yang turut diperhatikan dalam penelitian ini. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sepsis lebih banyak terjadi pada pria dibanding wanita. Hasil ini sejalan dengan beberapa teori dan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa insiden sepsis pada pria lebih tinggi dibandingkan wanita (Wiersinga dan Seymour, 2018). Pasien berjenis kelamin pria lebih rentan terkena pneumonia dan infeksi saluran napas lainnya sedangkan wanita lebih rentan terkena infeksi saluran kemih, dimana pneumonia menjadi penyebab sepsis paling banyak sehingga insiden sepsis lebih banyak terjadi pada pria (Tambajong dkk., 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Jinghong *et al* juga menunjukkan bahwa insiden sepsis lebih banyak pada pria akibat pneumonia (Jinghong *et al.*, 2019)

Sistem tubuh yang terinfeksi menjadi hal penting yang perlu diperhatikan terkait dengan terapi dan kemungkinan komplikasi. Pneumonia menjadi penyebab sepsis terbanyak dalam sistem respirasi yang ditemukan pada 19 pasien subyek penelitian. Dalam sistem urogenital, infeksi saluran kemih menjadi penyebab sepsis terbanyak kedua yang ditemukan pada 11 pasien subyek penelitian. Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Shah *et al* menunjukkan sebanyak 31% pasien geriatri didiagnosis sepsis akibat pneumonia (Shah *et al.*, 2010).

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Prof.Dr.R.D. Kandou Manado menunjukkan bahwa tiga lokasi infeksi yang sering pada sepsis yaitu pneumonia, infeksi saluran kemih, dan infeksi pada kulit dengan pneumonia sebagai kasus terbanyak penyebab sepsis (Tambajong dkk.,

2016). Ketiga lokasi infeksi tersebut paling berisiko menyebabkan sepsis dikarenakan adanya bakteremia atau terjadi *hematogenous spread* dari patogen sehingga memicu respon inflamasi sistemik. Hasil penelitian yang sesuai ini diharapkan dapat membantu tenaga kesehatan untuk lebih waspada akan terjadinya sepsis bila ditemukan infeksi pada sistem-sistem tubuh manusia tersebut.

6.2 Analisis Data Kadar SGOT dan SGPT berdasarkan Mortalitas Penderita Sepsis

6.2.1 Uji Beda Kadar SGOT dan SGPT berdasarkan Mortalitas Penderita Sepsis

Berdasarkan hasil analisis data dapat disimpulkan bahwa kadar SGOT dan SGPT berbeda secara signifikan pada penderita sepsis hidup dan meninggal. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Guo *et al* yang menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT yang signifikan pada penderita sepsis yang hidup dan meninggal (Guo *et al*, 2015). Adanya perbedaan ini dapat dikaitkan dengan progresivitas penyakit sepsis. Pada penderita sepsis hidup telah melewati fase *recovery* penyakit yang salah satunya ditandai dengan kembalinya kadar SGOT dan SGPT ke batas normal, sehingga kadar SGOT dan SGPT berbeda antara penderita sepsis yang hidup maupun meninggal.

6.2.2 Uji Hubungan antara Kadar SGOT dan SGPT dengan Mortalitas Penderita Sepsis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas penderita sepsis dimana hubungan ini bersifat lemah. Hasil penelitian ini bertolak belakang dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Shah *et al* yang menyimpulkan bahwa kadar SGOT dan SGPT tidak memengaruhi tingkat mortalitas pasien sepsis, walaupun memang benar adanya bahwa sepsis dapat menyebabkan peningkatan SGOT dan SGPT terutama dengan pneumonia sebagai penyebab utama (Shah *et al.*, 2010). Berbeda halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee *et al* menyimpulkan bahwa peningkatan kadar SGOT dan SGPT berkorelasi dengan semua penyebab mortalitas (Lee *et al.*, 2016). Hasil studi yang dilakukan oleh Kwo *et al* juga menyimpulkan bahwa peningkatan kadar SGOT dan SGPT berkorelasi dengan mortalitas khususnya *liver-associated death* (Kwo *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Yigit *et al* juga menyimpulkan bahwa peningkatan kadar SGOT dan SGPT akibat sepsis berkorelasi dengan peningkatan mortalitas penderita sepsis (Yigit *et al.*, 2019).

Hasil penelitian ini dapat dikaitkan dengan teori sebelumnya yang menjelaskan keterkaitan antara SGOT dan SGPT dengan sepsis yang tentunya dapat memengaruhi mortalitas penderita sepsis. Kadar SGOT dan SGPT yang terdeteksi di dalam serum darah penderita sepsis menunjukkan adanya *hepatocellular injury* akibat hipoperfusi ke hepar. Sepsis dapat menyebabkan disfungsi hepar, terjadinya disfungsi hepar memperparah kondisi sepsis, maka kedua hal ini saling memberikan efek yang nantinya dapat memengaruhi mortalitas penderita sepsis. Semakin tinggi kadar SGOT dan SGPT, semakin banyak sel-sel hepatosit yang

rusak. Kerusakan yang masif menunjukkan tingkat keparahan penyakit sehingga dapat memengaruhi mortalitas pasien sepsis (Wang *et al.*, 2014).

Namun, kadar SGOT dan SGPT bukan menjadi prediktor tetap dalam menentukan tingkat mortalitas pasien dikarenakan sifat hubungan yang bersifat lemah pada penelitian ini. Dalam melihat hubungan antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas pasien sepsis, peneliti sudah mengeksklusi penyakit-penyakit yang dapat meningkatkan kadar dua zat tersebut seperti riwayat penyakit hepar sebelumnya, *alcohol-related disease*, karsinoma hepar, sirosis hepar, dan trauma masif. Namun, beberapa faktor diduga turut memengaruhi mortalitas pasien sepsis seperti adanya hipertensi, diabetes mellitus, *chronic kidney disease*, gagal jantung, dan tuberkulosis sehingga hal ini menjadi komorbiditas penderita sepsis yang menyebabkan kadar SGOT dan SGPT bukan faktor tunggal penyebab tingginya mortalitas penderita sepsis (Woreta dan Alqahtani, 2014).

6.2.3 **Relative Risk Kadar SGOT dan SGPT terhadap Mortalitas Penderita Sepsis**

Bila dilihat dari analisis *Relative Risk* (RR), nilai RR untuk kadar SGOT sebesar 1,93 (95% CI : 1,083 – 3,438). Rentang CI 95% tersebut telah melewati angka 1 (> 1), sehingga nilai RR SGOT tersebut signifikan sebagai faktor risiko tingginya mortalitas penderita sepsis. Untuk nilai RR kadar SGPT sebesar 2,167 (95% CI : 1,223 – 3,840) dimana rentang CI 95% tersebut > 1 sehingga nilai RR SGPT ini juga signifikan. Nilai tersebut menunjukkan bahwa pada populasi dimana subyek penelitian ini kita ambil, risiko terjadinya kematian pada pasien sepsis yang memiliki kadar SGOT

$\geq 45,5$ U/L maka berisiko 1,93 kali mengalami kematian, dan pada pasien sepsis dengan kadar SGPT $\geq 46,5$ U/L maka berisiko 2,167 kali mengalami kematian.

Belum ada penelitian yang menganalisis langsung bagaimana *Relative Risk* SGOT dan SGPT dengan mortalitas penderita sepsis, namun angka RR SGPT yang lebih besar dibandingkan RR SGOT dapat dikaitkan dengan beberapa teori yang sebelumnya menjelaskan peranan hepar pada sepsis. Dalam patogenesis sepsis, hepar merupakan salah satu organ vital yang memegang peranan sangat penting khususnya menciptakan kondisi yang seimbang antara mediator pro-inflamasi dengan mediator anti-inflamasi. Apabila mediator pro-inflamasi meningkat, maka respon inflamasi sistemik makin meningkat sehingga menyebabkan kerusakan organ. Apabila mediator anti-inflamasi meningkat, tubuh tidak mampu eradikasi patogen dengan baik dan tubuh rentan mengalami infeksi berulang. Sepsis mampu meningkatkan kadar SGOT dan SGPT, namun kadar SGPT lebih meningkat dibandingkan SGOT. SGPT merupakan *biomarker* yang lebih sensitif dalam mendeteksi adanya kerusakan hepar dibandingkan SGOT, mengingat SGOT dapat dijumpai di jaringan lain (Kwo *et al.*, 2016). Maka dari itu, teori-teori tersebut relevan dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa bila peningkatan kadar SGPT lebih berisiko menyebabkan kematian dibandingkan peningkatan kadar SGOT.

6.3 Implikasi Penelitian

Evaluasi peningkatan kadar SGOT dan SGPT perlu rutin dilakukan mengingat kedua *biomarker* tersebut dapat meningkatkan risiko mortalitas penderita sepsis.

6.4 Keterbatasan Penelitian

- Jumlah sampel penelitian yang kecil.
- Keterbatasan data yang dibutuhkan untuk perhitungan skor SOFA yaitu data fraksi oksigen dan *urine output*.
- Beberapa pemeriksaan SGOT dan SGPT tidak dilakukan pada hari pertama terdiagnosis sepsis sehingga peneliti menyesuaikan data SGOT dan SGPT pada hari yang berdekatan.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Terdapat hubungan positif lemah antara kadar SGOT dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
2. Terdapat hubungan positif lemah antara kadar SGPT dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
3. Nilai *Relative Risk* (RR) kadar SGOT terhadap mortalitas penderita sepsis sebesar 1,93.
4. Nilai *Relative Risk* (RR) kadar SGPT terhadap mortalitas penderita sepsis sebesar 2,167.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak dalam mengetahui hubungan antara kadar SGOT dan SGPT dengan mortalitas pasien sepsis untuk mempermudah generalisasi hasil penelitian.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan pengambilan data yang lebih lengkap dan secara berkala sehingga dapat memperoleh hasil yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

Daniels, R. and Nutbeam, T. 2010. *ABC of sepsis*. Chichester, West Sussex: BMJ/Wiley-Blackwell. p. 1 – 28.

Dantes, R. and Epstein, L. 2018. *Combating Sepsis: A Public Health Perspective*. *Clinical Infectious Diseases*, 67(8), pp.1300-1302.

Englert, N. and Ross, C. 2015. The Older Adult Experiencing Sepsis. *Critical Care Nursing Quarterly*, 38(2), pp.175-181.

Global Sepsis Alliance. 2017. September 13, *World Sepsis Day*. <https://www.world-sepsis-day.org/wsd2018/> Diakses pada tanggal 1 Desember 2018.

Hall, P. & Cash, J., *What is the real function of the liver function' tests?* Available at: [https://www.ums.ac.uk/umj081/081\(1\)030.pdf](https://www.ums.ac.uk/umj081/081(1)030.pdf) [Accessed October 14, 2018].

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Jakarta. 2011. hal. 58-59

Kwo, P., Cohen, S. and Lim, J. 2017. *ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries*. *American Journal of Gastroenterology*, 112(1), pp.18-35.

Lee, H., Shin, D., Lee, T., Yang, H., Ahn, E., Yoon, J., Lee, H., Suh, B., Son, K., Kim, J. and Cho, B. 2016. Association Between Change in Serum Aminotransferase and Mortality. *Medicine*, 95(12), p. 1-7

Lowth, D. 2019. *Abnormal Liver Function Tests*. [online] Patient.info. Available at: <https://patient.info/digestive-health/abnormal-liver-function-tests-leaflet> [Accessed 13 Oct. 2019].

Nessler, N., Launey, Y., Aninat, C., Morel, F., Mallédant, Y. and Seguin, P. 2012. *Clinical review: The liver in sepsis*. *Critical Care*, 16(5), p. 1-8

Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. 2014. Laporan Tahunan Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang, hal 35-40.

Setiati, S., Sedoyo, A. dkk. 2016. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing, pp.595-598.

Shah, A., Patton, M., Chishty, W. and Hussain, A. 2010. *Analysis of elevated liver enzymes in an acute medical setting: Jaundice may indicate increased survival in elderly patients with bacterial sepsis*. Saudi Journal of Gastroenterology, 16(4), p.260 – 263.

Singer, M., Deutschman, C., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G., Chiche, J., Coopersmith, C., Hotchkiss, R., Levy, M., Marshall, J., Martin, G., Opal, S., Rubinfeld, G., van der Poll, T., Vincent, J. and Angus, D. 2016. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 315(8), pp.801-810.

Soedarmo, S., Garna, Herry., Hadinegoro, Sri Rezeki., Satari, Hindra Irawan., 2015. *Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis Edisi Kedua*. Ikatan Dokter Anak Indonesia., Jakarta. p. 358-361.

Starr, M. and Saito, H. 2014. *Sepsis in Old Age: Review of Human and Animal Studies*. Aging and Disease, 5(2), pp.126-136.

Tambajong, R., Lalenoh, D. and Kumaat, L. 2016. *Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manadoperiode Desember 2014 – November 2015*. e-CliniC, 4(1).

Wiersinga, W. and W.Seymour, C. 2018. *Handbook of Sepsis*. Switzerland: Springer International Publishing, pp.3-81.

Woreta, T. and Alqahtani, S. 2014. Evaluation of Abnormal Liver Tests. Medical Clinics of North America, 98(1), pp.1-16.

Woźnica, E., Inglot, M., Woźnica, R. and Łysenko, L. 2018. *Liver dysfunction in sepsis*. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 27(4), pp.547-552.

Yan, J., Li, S. and Li, S. 2014. The Role of the Liver in Sepsis. Int Rev Immunol, 33(6), p. 1-18

Yao, Y., Wang, D. and Yin, Y. 2014. *Advances in sepsis-associated liver dysfunction*. Burns & Trauma, 2(3), p.97-105.

Yigit, E., Cetin, T., Taskiran, G., Polat, H., Gul, Y., Keklikkiran, C. and Ozdogan, O. 2019. *Elevation of liver enzymes in intensive care patients is significantly related with the increased mortality*. The Turkish Journal of Gastroenterology, 30(Supp1), pp.94

