

## LAPORAN KASUS

### ***Receptor Interacting Protein Kinase 3 sebagai Prediktor Kematian 28 Hari Pasien Sepsis Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang***

Liana Sidharti,<sup>1</sup> Rizal Zainal,<sup>1</sup> Zulkifli,<sup>1</sup> Zen Hafy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin, <sup>2</sup>Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

#### **Abstrak**

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat dari gangguan regulasi respon tubuh terhadap infeksi. Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di ICU. Kondisi sepsis dapat menginduksi terjadinya *necroptosis*, selain menginduksi stres oksidasi. *Necroptosis* merupakan bentuk kematian yang terprogram dan pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsi atau kerusakan organ. Kinase 3 yang berinteraksi dengan reseptor (RIP3 atau RIPK3) dan substratnya, *pseudokinase mixed lineage kinase domain-like protein*, telah ditemukan sebagai komponen inti dari proses ini. RIPK3 mempunyai implikasi klinis pada pasien sepsis. Studi pada tikus menunjukkan bahwa defisiensi RIPK3 menjadi proteksi terhadap sepsis dan berpotensi sebagai target terapi SIRS dan sepsis. Penelitian ini merupakan kohort retrospektif. Data yang diambil merupakan data sekunder dari catatan rekam medis pasien yang di simpan di bagian rekam medis RSMH. Sampel penelitian adalah seluruh rekam medik pasien yang didiagnosis sepsis yang dirawat di ruang kritikal RSMH Palembang selama periode Februari 2019 - Agustus 2019. Didapatkan 59 subjek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian. Dari uji analisis ROC didapatkan bahwa *Cut-off Point* RIPK3 terletak pada nilai  $>0.51$  dengan sensitivitas sebesar 92.5% dan spesifisitas 89.5% dengan nilai *Area Under Curve* sebesar 0.925 yang menunjukkan bahwa RIPK3 memiliki kemampuan memprediksi mortalitas yang sangat kuat. Dari penelitian ini didapatkan bahwa RIPK3 dapat dijadikan suatu biomarker yang dapat memprediksi tingkat mortalitas pada pasien sepsis.

**Kata Kunci:** Mortalitas, Necroptosis, RIPK3, Sepsis

### ***Receptor Interacting Kinase 3 Protein as A Predictor of 28 Days Mortality in Sepsis Patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang***

#### **Abstract**

Sepsis is a major cause of morbidity and mortality in ICU. The condition of sepsis can induce necroptosis, in addition to inducing oxidative stress. Necroptosis is a form of death that is programmed and ultimately causes dysfunction or organ damage. Kinase 3 activated by receptors (RIP3 or RIPK3) and its substrate, a pseudokinase mixture of protein kinases such as domains, has been found as a core component of this process. RIPK3 has clinical implications in sepsis patients. Studies on mice show RIPK3 deficiency become a protection against sepsis and replace it as a target for SIRS and sepsis therapy. This study was a retrospective cohort. The data taken is secondary data from the patient's medical record which is stored in the medical records department of RSMH. The study sample was a medical record study of patients diagnosed with sepsis conducted in the critical room of Palembang Hospital RSMH during the period February 2019 - August 2019. There were 59 research subjects who met the research criteria. From the ROC analysis test it was found that the RIPK3 Cut-off Point is located at a value  $> 0.51$  with a sensitivity of 92.5% and a specificity of 89.5% with an Area Below Curve value of 0.925 which means that RIPK3 has a very strong ability to predict mortality. The conclusion of this research is that RIPK3 can be used in biomarkers that can predict mortality rates in sepsis patients.

**Key Words:** Mortality, Necroptosis, RIPK3, Sepsis

---

**Korespondensi:** Liana Sidharti.,dr.,SpAn, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin, Jl. Pahlawan no 117 Kedaton Bandarlampung, Email: atin\_liana2009@yahoo.com

## Pendahuluan

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat dari gangguan regulasi respon tubuh terhadap infeksi.<sup>1-3</sup> Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di ICU.<sup>4</sup> Angka kematian akibat sepsis jauh lebih besar dibandingkan akibat sindrom koroner akut ataupun stroke. Mortalitas bisa mencapai 30% pada sepsis hingga 80% pada syok sepsis. Studi multinasional di Asia Tenggara melaporkan bahwa sepsis berhubungan dengan peningkatan mortalitas (*adjusted odd ratio* [OR] 5,3; IK95% 2,7–10,4;  $p < 0,001$ ).<sup>5</sup> Di *General Intensive Care Unit* (GICU) Rumah Sakit Umum Pusat Mohammad Hoesin Palembang (RSMH) pada tahun 2017 didapatkan angka kejadian sepsis sebesar 30,1% dan angka kematian 28 hari mencapai 46,8%. Tingginya angka kejadian sepsis selaras dengan tingginya biaya perawatan dan lama perawatan sepsis.

Pasien sepsis merupakan beban tinggi yang tidak proporsional dalam hal pemanfaatan rumah sakit karena tingginya biaya perawatan dan lama perawatan pasien. Rata-rata lama tinggal untuk pasien sepsis di rumah sakit AS sekitar 75% lebih besar daripada kebanyakan kondisi lain, dan lama tinggal rata-rata pada tahun 2013 dilaporkan meningkat seiring tingkat keparahan sepsis: 4,5 hari untuk sepsis, dan 16,5 hari untuk syok septik.<sup>6</sup>

Kondisi sepsis dapat menginduksi terjadinya *necroptosis*, selain menginduksi stres oksidasi. Nekroptosis telah dipelajari secara luas baru-baru ini. Nekroptosis merupakan bentuk kematian yang terprogram dan pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsi atau kerusakan organ.<sup>7,8</sup> Kinase 3 yang berinteraksi dengan reseptor (RIP3 atau RIPK3) dan substratnya, *pseudokinase mixed lineage kinase domain-like protein*, telah ditemukan sebagai komponen inti dari proses ini. Nekroptosis klasik membutuhkan RIP1 (atau RIPK1) untuk mengaktifasi RIP3 dengan cara menginduksi nekrosom RIP1 / RIP3. Pembentukan RIPK3 diawali dengan *tumor necrosis factor* (TNF) dan inhibisi enzim *caspase 8*. RIPK3 mempunyai implikasi klinis pada pasien sepsis. Studi pada tikus menunjukkan bahwa defisiensi RIPK3 menjadi proteksi terhadap

sepsis dan berpotensi sebagai target terapi SIRS dan sepsis.<sup>9-11</sup>

Kadar RIPK3 dapat dijadikan sebagai penanda terhadap prediksi keluaran pasien sepsis dan identifikasi pasien terhadap manfaat untuk terapi tertentu. Level RIPK3 pada kelompok syok septik lebih tinggi daripada kelompok sepsis pada berbagai titik waktu (semua  $p < 0,05$ ), dan tingkat RIPK3 memiliki hubungan positif dengan skor SOFA serta skor tingkat prokalsitonin (PCT) (semua  $p < 0,05$ ). Kadar RIPK3 memiliki korelasi yang kuat terkait dengan skor SOFA ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,001$ ) dan kadar RIPK3 sangat meningkat pada pasien yang meninggal dibandingkan yang tidak.<sup>12-14</sup>

## Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan kohort retrospektif dengan sampel penelitian berupa data sekunder dari catatan rekam medis pasien yang di simpan di bagian rekam medis RSMH yang diambil dengan metode *purposive sampling*. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini berupa Rekam medis pasien dengan diagnosis sepsis yang dirawat di ruang kritikal RSMH selama periode Februari – Agustus 2019, dan usia pasien  $\geq 18$  tahun dan kriteria eksklusi pada penelitian ini berupa data rekam medis yang tidak lengkap. Data yang diambil merupakan data yang dikumpulkan dari pasien yang di rawat di ruang kritikal RSMH periode Februari 2019 sampai dengan Agustus 2019. Pengambilan data pasien diambil secara manual dari buku register pasien di masing-masing ruang kritikal dan secara elektronik melalui sistem informasi rekam medik RSMH. Data yang diambil adalah nomor rekam medik, register pasien-pasien dengan diagnosis sepsis. Dilakukan pencarian catatan rekam medik pasien berdasarkan nomor rekam medik atau register pasien yang telah di kumpulkan sebelumnya. Data tersebut dikumpulkan kemudian akan dilakukan pencatatan sesuai dengan variabel yang di teliti yaitu usia, jenis kelamin, lama perawatan, kadar RIPK3 dan status keluaran pasien (hidup / meninggal). Untuk mendapatkan *cut off point* RIPK3 terhadap risiko kematian, analisis dilakukan dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristics* (ROC) dan nilai titik

potong yang digunakan sebagai prediktor adalah yang mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas yang optimal. Untuk menilai hubungan antara RIPK3 dan kematian pasien sepsis dilakukan analisis bivariat dengan menggunakan uji *Chi square*.

## Hasil

Penelitian ini merupakan kohort retrospektif dengan tujuan melihat mengetahui hubungan kadar *Receptor Interacting Protein Kinase 3* (RIPK3) dengan kejadian kematian pasien sepsis di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang. Data penelitian diambil data sekunder, yaitu data rekam medik. Terdapat sebanyak 59 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik Subjek Penelitian dapat dilihat pada tabel 1. Distribusi subjek berdasarkan Jenis Kelamin dan Mortalitas dapat dilihat pada tabel 2. Pada distribusi subjek berdasarkan jenis kelamin dan mortalitas didapatkan bahwa terdapat sebanyak 42,1% subjek dengan jenis kelamin laki-laki dan 57,9% subjek dengan jenis kelamin perempuan pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 55% subjek dengan

jenis kelamin laki-laki dan 45% subjek dengan jenis kelamin perempuan. Pada uji analisis *Chi-Square* tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan mortalitas.

## Distribusi Subjek berdasarkan Lokasi Perawatan dan Mortalitas

Distribusi subjek berdasarkan Lokasi Perawatan dan Mortalitas dapat dilihat pada tabel 3. Pada distribusi subjek berdasarkan Lokasi Perawatan dan Mortalitas didapatkan bahwa terdapat sebanyak 22,5% subjek yang dirawat di GICU, 10% subjek yang dirawat di ICU EMG, 2,5% subjek yang dirawat di NHCU dan 65% subjek yang dirawat di Ruang Resusitasi pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 42,1% subjek yang dirawat di GICU, 10,5% subjek yang dirawat di ICU EMG, 5,3% subjek yang dirawat di NHCU dan 42,1% subjek yang dirawat di Ruang Resusitasi pada kelompok yang meninggal. Dilakukan analisis *Fisher's Exact Test* dan tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara lokasi perawatan dan Mortalitas.

## Distribusi Subjek berdasarkan Diagnosa dan Mortalitas

Distribusi subjek berdasarkan Diagnosa dan

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel Penelitian	Frekuensi	%
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	30	50,8
Perempuan	29	49,2
Dirawat di		
GICU	17	28,8
ICU EMG	6	10,2
NHCU	2	3,4
Ruang Resusitasi	34	57,6
Klasifikasi Diagnosa		
Medikal	36	61,0
Surgikal	23	39,0
Mortalitas 28 Hari		
<i>Survived</i>	19	32,2
Meninggal	40	67,8
SOFA		
≤ 12	44	74,6
> 12	15	25,4
Skor Komorbid Charlson		
Skor 0	5	8,5
Skor 1–2	39	66,1
Skor 3–4	6	10,2
Skor ≥5	9	15,3

**Tabel 2 Distribusi Subjek berdasarkan Jenis Kelamin dan Mortalitas**

Jenis Kelamin	Mortalitas 28 Hari		p_Value
	Survived	Meninggal	
Laki-Laki	8 (42,1%)	22 (55,0%)	0,412
Perempuan	11 (57,9%)	18 (45,0%)	

Keterangan: Analisis menggunakan *Chi-Square*,  $p < 0,05$  memiliki hubungan yang bermakna

**Tabel 3 Distribusi Subjek Berdasarkan Lokasi Perawatan dan Mortalitas**

Lokasi Perawatan	Mortalitas 28 Hari		p_Value
	Survived	Meninggal	
GICU	9 (22,5%)	8 (42,1%)	0,462
ICU EMG	4 (10,0%)	2 (10,5%)	
NHCU	1 (2,5%)	1 (5,3%)	
Ruang Resusitasi	26 (65,0%)	8 (42,1%)	

Keterangan: Analisis menggunakan *Fisher's Exact Test*,  $p > 0,05$  tidak memiliki hubungan yang bermakna

Mortalitas dapat dilihat pada tabel 4. Pada distribusi subjek berdasarkan diagnosa dan mortalitas, didapatkan bahwa terdapat sebanyak 57,9% subjek dengan klasifikasi diagnosa medikal dan 42,1% subjek dengan klasifikasi diagnosa bedah pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 62,5% subjek dengan klasifikasi diagnosa medikal dan 37,5% subjek dengan klasifikasi diagnosa bedah pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *Chi-Square*, didapatkan bahwa diagnosa tidak berhubungan secara signifikan terhadap mortalitas.

Pada distribusi subjek berdasarkan Skor SOFA dan Mortalitas, didapatkan bahwa terdapat sebanyak 94,7% subjek dengan skor SOFA  $\leq 12$  dan 5,3% subjek dengan skor SOFA  $> 12$  pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 65,0% subjek dengan skor SOFA  $\leq 12$  dan 35,0% subjek dengan skor SOFA  $> 12$  pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *Fisher's Exact Test* didapatkan bahwa terdapat hubungan antara skor SOFA terhadap Mortalitas dengan nilai  $p = 0,023$

Pada distribusi subjek berdasarkan Skor Komorbid Charlson terhadap mortalitas, terdapat sebanyak 15,8% subjek dengan skor 0; 57,9% subjek dengan skor 1–2; 10,5% subjek dengan skor 3–4; dan 15,8% subjek dengan skor  $\geq 5$  pada

kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 5,0% subjek dengan skor 0; 70,0% subjek dengan skor 1–2; 10,0% subjek dengan skor 3–4 dan 15,0% subjek dengan skor  $\geq 5$ . Pada uji analisis *Fisher's Exact Test* didapatkan hasil bahwa Skor Komorbid Charlson tidak berhubungan dengan mortalitas dengan  $p = 0,591$ .

Pada distribusi subjek berdasarkan sepsis terhadap mortalitas, terdapat sebanyak 94,7% subjek dengan diagnosa sepsis dan 5,3% subjek dengan diagnosa syok sepsis pada kelompok yang *survived* sedangkan terdapat sebanyak 65% subjek dengan diagnosis sepsis dan 35% subjek dengan diagnosa syok sepsis pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *Fisher's Exact Test* didapatkan bahwa sepsis memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas dengan nilai  $p = 0,023$ .

#### **Analisis Receiving Operating Characteristic RIPK3 terhadap Mortalitas**

Untuk menentukan *cut-off* RIPK3 sebagai salah satu biomarker yang akurat dalam memprediksi Mortalitas pasien sepsis, maka dilakukan analisis ROC. Dari uji analisis ROC didapatkan bahwa *Cut-off Point* RIPK3 terletak pada nilai  $> 0,51$  dengan sensitivitas sebesar 92,5% dan spesifisitas 89,5%. Dari analisis kurva ROC juga didapatkan bahwa RIPK3 memiliki nilai *Area Under Curve*

**Tabel 4 Distribusi Subjek Berdasarkan Variabel dan Mortalitas**

Variabel	Mortalitas 28 Hari		p_Value
	Survived	Meninggal	
Diagnosa			
Medikal	11 (57,9%)	25 (62,5%)	0,735*
Surgikal	8 (42,1%)	15 (37,5%)	
Skor SOFA			
Skor SOFA ≤ 12	18 (94,7%)	26 (65,0%)	0,023**
Skor SOFA > 12	1 (5,3%)	14 (35,0%)	
Skor Charlson			
Skor 0	3 (15,8%)	2 (5,0%)	
Skor 1 – 2	11 (57,9%)	28 (70,0%)	0,591**
Skor 2 – 4	2 (10,5%)	4 (10,0%)	
Skor ≥5	3 (15,8%)	6 (15,0%)	
Derajat Sepsis			
Sepsis	18 (94,7%)	26 (65,0%)	0,023**
Syok Sepsis	1 (5,3%)	14 (35,0%)	

Keterangan : Analisis menggunakan *Chi-Square*, \*\*: *Fisher's Exact Test*,  $p < 0.05$  memiliki hubungan yang bermakna

**Tabel 5 Distribusi subjek berdasarkan RIPK3 terhadap mortalitas**

RIPK3	Mortalitas 28 Hari		p_Value
	Survived	Meninggal	
RIPK < 0,51	16 (84,2%)	3 (7,5%)	0,000
RIPK ≥ 0,51	3 (15,8%)	37 (92,5%)	

Keterangan: Analisis menggunakan *Fisher's Exact Test*,  $p < 0.05$  = memiliki hubungan yang bermakna

sebesar 0,925 yang menunjukkan bahwa RIPK3 memiliki kemampuan memprediksi mortalitas yang sangat kuat.

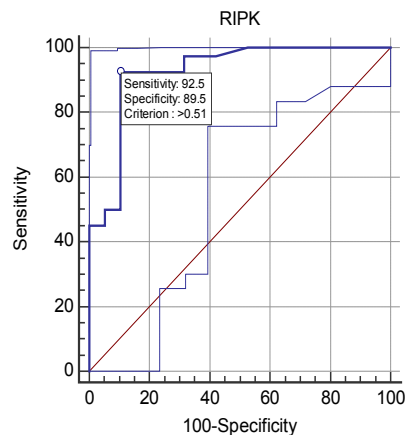
#### Distribusi subjek berdasarkan RIPK3 terhadap Mortalitas

Distribusi subjek berdasarkan RIPK3 terhadap mortalitas dapat dilihat pada tabel 5. Pada distribusi subjek berdasarkan RIPK3 terhadap mortalitas, didapatkan bahwa terdapat sebanyak 84,2% subjek dengan RIPK <0,51 dan 15,8% subjek dengan RIPK ≥0,51 pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 7,5% subjek dengan RIPK <0,51 dan 92,5% subjek dengan RIPK ≥0,51 pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *Fisher's Exact Test* didapatkan bahwa RIPK3 berhubungan secara signifikan terhadap mortalitas dengan nilai  $p < 0,001$ .

#### Pembahasan

Kondisi sepsis dapat menginduksi terjadinya *necroptosis*, selain menginduksi stres oksidasi. Nekroptosis telah dipelajari secara luas baru-baru ini. Nekroptosis merupakan bentuk kematian yang terprogram dan pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsi atau kerusakan organ. Kinase 3 yang berinteraksi dengan reseptor (RIP3 atau RIPK3) dan substratnya, *pseudokinase mixed lineage kinase domain-like protein*, telah ditemukan sebagai komponen inti dari proses ini. Nekroptosis klasik membutuhkan RIP1 (atau RIPK1) untuk mengaktifasi RIP3 dengan cara menginduksi nekrosom RIP1 / RIP3. Pembentukan RIPK3 diawali dengan *tumor necrosis factor* (TNF) dan inhibisi enzim *caspase* 8. RIPK3 mempunyai implikasi klinis pada pasien sepsis. Studi pada tikus menunjukkan bahwa





**Gambar 1 Analisis Kurva ROC RIPK3**

defisiensi RIPK3 menjadi proteksi terhadap sepsis dan berpotensi sebagai target terapi SIRS dan sepsis.<sup>7-11</sup>

Berdasarkan pada tabel 2, terdapat sebanyak 42,1% subjek dengan jenis kelamin laki-laki dan 57,9% subjek dengan jenis kelamin perempuan pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 55,0% subjek dengan jenis kelamin laki-laki dan 45,0% subjek dengan jenis kelamin perempuan. Pada uji analisis *Chi-Square* tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan mortalitas.

Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian pada tahun 2015 mendapatkan bahwa dari 54% pria dan 46% wanita, Laki-laki memiliki angka kematian yang lebih tinggi ( $p=0,048$ , RR 1,73) dan tingkat IL-6 plasma ( $p=0,040$ ) dibanding dengan perempuan. Rata-rata tingkat IL-6 plasma secara signifikan ( $p<0,01$ ) lebih tinggi pada pasien yang meninggal vs yang pulih. Penelitian yang serupa juga mendapatkan bahwa Mortalitas di rumah sakit lebih tinggi pada wanita vs pria (35% vs 33%,  $p=0,006$ ). Namun, terlepas dari penemuan ini, jenis kelamin tidak berhubungan secara langsung terhadap syok sepsis dan sepsis. Mereka menjelaskan kemungkinan laki-laki pada populasi penelitiannya memiliki risiko mortalitas yang tinggi dikarenakan oleh subjek laki-laki memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi dalam penelitian kami dan penelitian lain menunjukkan bahwa IL-6 yang tinggi terkait dengan kematian yang lebih tinggi, dan mungkin ada perbedaan aksesibilitas ke perawatan intensif dalam

pengaturan sosial-budaya kami di mana laki-laki mungkin mendapatkan preferensi ketika mereka lebih sakit.<sup>15,16</sup>

Berdasarkan tabel 3, terdapat sebanyak 22,5% subjek yang dirawat di GICU, 10% subjek yang dirawat di ICU EMG, 2,5% subjek yang dirawat di NHCU dan 65% subjek yang dirawat di Ruang resusitasi pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 42,1% subjek yang dirawat di GICU, 10,5% subjek yang dirawat di ICU EMG, 5,3% subjek yang dirawat di NHCU dan 42,1% subjek yang dirawat di Ruang Resusitasi pada kelompok yang meninggal. Dilakukan analisis *Fisher's Exact Test* dan tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara lokasi perawatan dan Mortalitas.

Penelitian pada tahun 2014 menemukan bahwa dari 175 pasien yang terdaftar, 50 pasien langsung dirawat di ICU dan 125 pasien dirawat di bangsal medis umum. Pasien ICU lebih muda ( $58,6\pm 19,7$  vs  $66,0\pm 5,1$  tahun,  $p=0,02$ ), memiliki tekanan darah arteri rata-rata yang lebih rendah ( $57,8\pm 15,3$  vs  $66,6\pm 8,4$  mmHg,  $p<0,001$ ). Dibandingkan dengan kelompok non-ICU, pasien ICU menerima resusitasi volume yang lebih besar untuk 24 jam pertama ( $5,694,4\pm 2,018,5$  vs  $5,004,7\pm 1,729,7$  mL,  $p=0,04$ ); telah menerima norepinefrin (88% vs 68%,  $p=0,007$ ) dan / atau dobutamin (20% vs 4,8%,  $p=0,003$ ), dan dirawat untuk terapi penggantian ginjal (28% vs 5,6%,  $p<0,001$ ) dalam proporsi yang lebih tinggi. Ada kecenderungan ke arah kematian 28 hari yang lebih rendah (18% vs 25,6%,  $p=0,33$ )

di antara pasien dalam kelompok ICU. Masuk ICU awal secara substansial meningkatkan hasil pasien syok septik.<sup>17</sup>

Berdasarkan tabel 4, terdapat sebanyak 57,9% subjek dengan klasifikasi diagnosa medikal dan 42,1% subjek dengan klasifikasi diagnosa bedah pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 62,5% subjek dengan klasifikasi diagnosa medikal dan 37,5% subjek dengan klasifikasi diagnosa bedah pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *Chi-Square*, didapatkan bahwa diagnosa tidak berhubungan secara signifikan terhadap mortalitas.

Penelitian pada tahun 2019 mendapatkan bahwa sekitar 30% pasien dengan sepsis adalah pasien bedah, data hasil sepsis untuk pasien bedah sangat sedikit, terutama untuk jangka waktu lebih dari 30 d, dan pada dasarnya tidak ada. Penyebab kematian yang paling umum yang mendasari pada pasien dengan sepsis adalah kanker padat (63 dari 300 [21,0%]), penyakit jantung kronis (46 dari 300 [15,3%]), kanker hematologi (31 dari 300 [10,3%]), demensia (29 dari 300 [9,7%]), dan penyakit paru-paru kronis (27 dari 300 [9%]).<sup>18</sup>

Berdasarkan tabel 4 juga terdapat sebanyak 94,% subjek dengan skor SOFA  $\leq 12$  dan 5,3% subjek dengan skor SOFA  $>12$  pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 65% subjek dengan skor SOFA  $\leq 12$  dan 35,0% subjek dengan skor SOFA  $>12$  pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *Fisher's Exact Test* didapatkan bahwa terdapat hubungan antara skor SOFA terhadap Mortalitas dengan nilai  $p = 0,023$ .

Penelitian pada tahun 2017 menemukan dari bahwa SOFA secara bermakna berhubungan dengan kematian (95% CI 0,17–0,82),  $p=0,006$ ). Lima puluh delapan RCT menggunakan *Fixed-day* SOFA sebagai titik akhir (yaitu skor pada hari yang tetap setelah pengacakan), 25 studi menggunakan Delta SOFA sebagai titik akhir (yaitu lintasan dari skor dasar) dan 15 studi menggunakan derivat (maximum, rata-rata, dan *discharge*) SOFA lainnya sebagai titik akhir. *Fixed-day* SOFA tidak secara signifikan terkait dengan kematian (95% CI -0,04–0,75,  $p=0,08$ ) dan berperan sebesar 3% dari efek kematian keseluruhan. Delta SOFA secara signifikan dikaitkan dengan kematian (95% CI 0,26–1,14,  $p=0,004$ ) dan berperan sebesar 32% dari

keseluruhan efek kematian.<sup>19</sup>

Berdasarkan tabel 4 juga terdapat terdapat sebanyak 15,8% subjek dengan skor 0; 57,9% subjek dengan skor 1–2; 10,5% subjek dengan skor 3–4; dan 15,8% subjek dengan skor  $\geq 5$  pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 5% subjek dengan skor 0; 70% subjek dengan skor 1–2; 10,0% subjek dengan skor 3–4 dan 15% subjek dengan skor  $\geq 5$ . Pada uji analisis *Fisher's Exact Test* didapatkan hasil bahwa Skor Komorbid Charlson tidak berhubungan dengan mortalitas dengan  $p=0,591$ .

Pada penelitian tahun 2011 mendapatkan bahwa dari 230 pasien terdapat perbedaan signifikan ditemukan antara pasien yang selamat dan mereka yang meninggal dalam hal skor *Modified Mortality Emergency Department Sepsis* (MEDS), *Modified Early Warning Score* (MEWS) dan *Charlson Comorbid Index* (CCI) yang dimodifikasi untuk mortalitas 5 hari ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,013$  dan  $p = 0,006$ , masing-masing) dan mortalitas 28 hari ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,008$  dan  $p < 0,001$ , masing-masing).<sup>20</sup>

Berdasarkan tabel 4, terdapat sebanyak 94,7% subjek dengan diagnosa sepsis dan 5,3% subjek dengan diagnosa syok sepsis pada kelompok yang *survived* sedangkan terdapat sebanyak 65% subjek dengan diagnosis sepsis dan 35% subjek dengan diagnosa syok sepsis pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *Fisher's Exact Test* didapatkan bahwa sepsis memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas dengan nilai  $p = 0,023$ .

Pada penelitian pada tahun 2018 mendapatkan bahwa pasien dengan syok sepsis cenderung untuk meninggal sebesar 40%–80% dan sepsis sebesar 10%–20 % dan penelitian pada tahun 2019 juga mendapatkan bahwa frekuensi syok septik diperkirakan 10,4% (95% CI 5,9 hingga 16,1%) untuk pasien yang didiagnosis saat masuk ICU dan 8,3% (95% CI 6,1 hingga 10,7%) untuk pasien yang didiagnosis pada setiap saat selama tinggal di ICU. Mortalitas syok sepsis di ICU adalah 37,3% (95% CI 31,5 hingga 43,5%), mortalitas perawatan di ruangan perawatan umum 39,0% (95% CI 34,4 hingga 43,9%), dan mortalitas 28- / 30 hari 36,7% (95% CI 32,8 hingga 40,8%).<sup>6,21</sup>

Dari uji analisis ROC didapatkan bahwa *Cut-*

*off Point* RIPK3 terletak pada nilai  $>0,51$  dengan sensitivitas sebesar 92,5% dan spesifisitas 89,5%. Dari analisis kurva ROC juga didapatkan bahwa RIPK3 memiliki nilai Area Under Curve sebesar 0,925 yang menunjukkan bahwa RIPK3 memiliki kemampuan memprediksi mortalitas yang sangat kuat. Kriteria interpretasi sendiri AUC adalah sebagai berikut:  $>50\%$ – $60\%$  (sangat lemah),  $>60\%$ – $70\%$  (lemah),  $>70\%$ – $80\%$  (sedang),  $>80\%$ – $90\%$  (baik),  $>90\%$ – $100\%$  (sangat baik).

Berdasarkan pada tabel 5, terdapat sebanyak 84,2% subjek dengan RIPK  $<0,51$  dan 15,8% subjek dengan RIPK  $\geq 0,51$  pada kelompok yang *survived*, sedangkan terdapat sebanyak 7,5% subjek dengan RIPK  $<0,51$  dan 92,5% subjek dengan RIPK  $\geq 0,51$  pada kelompok yang meninggal. Pada uji analisis *Fisher's Exact Test* didapatkan bahwa RIPK3 berhubungan secara signifikan terhadap mortalitas dengan nilai  $p < 0,001$ .

Penelitian serupa, membagi 124 pasien menjadi tiga kelompok: 43 pasien (34,68%) dengan sepsis, 39 pasien (31,45%) dengan sepsis berat, dan 42 pasien (33,87%) dengan syok septik. Level RIPK3 pada kelompok sepsis berat dan syok septik lebih tinggi daripada kelompok kelompok sepsis pada berbagai titik waktu (semua  $p < 0,05$ ), dan tingkat RIPK3 memiliki hubungan positif dengan skor SOFA serta skor tingkat prokalsitonin (PCT) (semua  $p < 0,05$ ).<sup>37</sup>

Kadar RIPK3 memiliki korelasi yang kuat terkait dengan skor SOFA ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,001$ ) dan kadar RIPK3 sangat meningkat pada pasien yang meninggal dibandingkan yang tidak. Tingkat RIPK3 pada pasien sepsis dan syok sepsis memuncak pada 72 jam dan setelah itu menurun secara bertahap, yang mungkin menunjukkan bahwa peradangan pada kedua kelompok berada pada tingkat tertinggi saat 72 jam.<sup>12</sup>

Selain itu, berdasarkan kelangsungan hidup pada hari ke-28, pasien dengan sepsis dibagi menjadi kelompok yang selamat ( $n = 49$ , 39,5%) dan kelompok yang tidak selamat ( $n = 75$ , 60,5%). Level RIPK3, skor SOFA, level CRP, dan level PCT dinilai dengan analisis kurva karakteristik operatif penerima (ROC) pada kelompok yang selamat dan yang tidak selamat. Area di bawah kurva ROC (AUCs) untuk level RIPK3, skor SOFA, level CRP, dan level PCT masing-masing

adalah 0,813, 0,824, 0,756, dan 0,653. Hasil ini menunjukkan bahwa tingkat RIPK3 untuk biomarker prognostik sepsis mirip dengan skor SOFA (AUC, 0,813 vs 0,824;  $p = 0,659$ ) dan tingkat CRP (AUC, 0,813 vs 0,756;  $p = 0,232$ ). Namun, RIPK3 untuk biomarker prognostik secara signifikan lebih unggul dari level PCT (AUC, 0,813 vs 0,653;  $p = 0,013$ ).<sup>12</sup>

Gagal ginjal akut terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas dalam sepsis. Sebuah penelitian menunjukkan dalam sel epitel tubular ginjal bahwa RIPK3 mempromosikan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria yang melibatkan peningkatan regulasi NADPH oksidase-4 (NOX4) dan penghambatan kompleks mitokondria I dan –III, dan bahwa RIPK3 dan NOX4 sangat penting untuk cedera tubular ginjal di vivo. Selain itu, RIPK3 diperlukan untuk meningkatkan translokasi mitokondria dari NOX4 dalam menanggapi rangsangan proinflamasi, dengan mekanisme yang melibatkan interaksi protein-protein. Peningkatan kadar RIPK3 urin dan plasma pada pasien manusia dengan AKI yang diinduksi sepsis, mewakili penanda potensial dari kondisi ini.<sup>13</sup>

Penelitian serupa juga menjelaskan bahwa gagal ginjal akut ditandai dengan perubahan kreatinin serum dan output urin. Penelitian ini menganalisis 84 subjek dengan sepsis dan syok sepsis. Dalam urin, konsentrasi median RIPK3 lebih tinggi pada subjek dengan gagal ginjal akut (733,7 pg/mL) dibanding dengan subjek tanpa gagal ginjal akut (267,9 pg/mL) [ $p = 0,0039$ ]. Pasien dengan gagal ginjal akut di atas 1 minggu memiliki RIPK3 plasma lebih tinggi pada hari pertama rawat inap dibandingkan dengan pasiennya tanpa gagal ginjal akut.<sup>14</sup>

## Daftar Pustaka

1. Simpson S. SIRS in the Time of Sepsis-3. American College of CHEST Physicians. Chest journal. 2018;153:34–8.
2. Singer M, S Deutschman C, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801–10.
3. PERDICI. Penatalaksanaan sepsis dan syok



- septik optimalisasi FASTHUGBID. 1st ed. Pangalila FJV, Manshoer A, editors. Jakarta; 2017.
4. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Ofid*. 2018.
  5. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2017 Feb;5(2):157–67.
  6. Paoli C, Reynolds M, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit Care Med*. 2018;46(12):1889–97.
  7. Galluzzi L, Kroemer G. Necroptosis Turns TNF Lethal. *Immunity*. 2011;35(6):849–51.
  8. Galluzzi L, Kepp O, Krautwald S, Kroemer G, Linkermann A. Molecular mechanisms of regulated necrosis. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;1–9.
  9. Shan B, Pan H, Najafov A, Yuan J. Necroptosis in development and diseases. *Genes & development*. 2003;32:327–40.
  10. Weinlich R, Oberst A, M Beere H, Green DR. Necroptosis in inflammation and disease. *Molecular Cell Biology*. *Nat Publ Gr*. 2016:1–8.
  11. Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, Vandendriessche B, Goossens V, Vanden Berghe T, et al. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. *Immunity*. 2011;35:908–18.
  12. Wang B, Li J, Gao H-M, Xing Y-H, Lin Z, Li H-J, et al. Necroptosis regulated proteins expression is an early prognostic biomarker in patient with sepsis: a prospective observational study. *Oncotarget*. 2017;8(48):84066–73.
  13. Sureshbabu A, MK Choi A, E Choi M. RIPK3 promotes sepsis-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction. *JCI Insight*. 2018;3(11):1–17.
  14. Patino E, MK Choi A, Sureshbabu A, Finkelstein E, E Choi M. Increased Plasma and Urine RIPK3 Levels with Acute Kidney Injury and Predict Duration of Kidney Dysfunction During Sepsis. *ATS Jurnal*. 2017:1–12.
  15. Nasir N, Jamil B, Siddiqui S, Talat N, Khan F, Hussain R. Mortality in Sepsis and Its Relationship with Gender. *Pak J Med Sci*. 2015;31(5):1201–6.
  16. Pietropaoli A, et al. Fisher S. Gender Differences in Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Gender Medicine*. 2010;7(5):422–37.
  17. Surat T, Viarasilpa T, Permpikul C. The impact of intensive care unit admissions following early resuscitation on the outcome of patients with severe sepsis and septic shock. *J Med Assoc Thai*. 2014; 97(1):69–76.
  18. Rhee C, Jones T, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, Anderson D, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA*. 2019;2(2):1–14.
  19. Grooth H, Geenen I, Girbes A, Vincent J, Parietti J, Oudemans-van Straaten H. SOFA and Mortality Endpoints in Randomized Controlled Trials: a Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Critical Care*. 2017;21(1):1–9.
  20. Çıldır E, Bulut M, Akalin H, Kocabas E, Ocakaglu G, Aydin S. Evaluation of the Modified MEDS, MEWS Score and Charlson Comorbidity Index in Patients with Community Acquired Sepsis in the Emergency Department. *Internal and Emergency Medicine*. 2013;8(3):255–60.
  21. Vincent J, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell K.. Frequency and Mortality of Septic Shock in Europe and North America: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*. 2019; 23(1):196–207.