



Peran Antitrombin III sebagai Penanda Sepsis pada Anak

Indah Nur Lestari, Chairul Yoel, Munar Lubis, Rina Amalia Saragih, Gema Nazri Yanni, Yunnie Trisnawati, Aridamuriyany Lubis, Badai Buana Nasution

Divisi Emergensi Rawat Intensif Anak, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi. Antitrombin III merupakan glikoprotein terikat plasma yang tunggal dan termasuk golongan penghambat serin protease (*serpin*); produksinya di hati menurun pada keadaan sepsis.

Kata Kunci: Anak, antitrombin III, sepsis.

ABSTRACT

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by dysregulation of the immune response to infection. Antithrombin III is a single plasma bound glycoprotein and include a class of serine protease (*serpine*) inhibitors; its synthesis in the liver decreases during sepsis. Indah Nur Lestari, Chairul Yoel, Munar Lubis, Rina Amalia Saragih, Gema Nazri Yanni, Yunnie Trisnawati, Aridamuriyany Lubis, Badai Buana Nasution. Antithrombin III as a Marker of Sepsis in Children.

Keywords: Children, antithrombin III, sepsis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan penyebab tersering kematian pada bayi dan anak. Insiden sepsis berat dan syok septik meningkat dalam 30 sampai 40 tahun terakhir.¹ World Health Organization (WHO) melaporkan 70% dari 8 juta kematian anak di bawah 5 tahun di negara berkembang disebabkan penyakit infeksi, yang sebagian besar berakhir dengan sepsis. Pada tahun 1995 di Amerika Serikat terdapat lebih dari 42.000 kasus sepsis berat pada anak di bawah usia 19 tahun. Bayi memiliki risiko 10 kali lebih besar mengalami sepsis daripada anak-anak.² Insiden sepsis dilaporkan mencapai 0,56 per 1.000 anak dan 5,6 per 1.000 bayi dengan persentase kematian 10,6%.² Data insiden sepsis di *pediatric intensive care unit* (PICU) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) adalah sebesar 19,3% dari 502 pasien anak dengan mortalitas mencapai 54%.¹

Sepsis pada Anak

Sepsis merupakan respons tubuh yang berat dari berbagai sistem terhadap proses inflamasi

sistemik (*systemic inflammatory response syndrome/SIRS*) dengan bukti infeksi atau dugaan adanya infeksi sebagai penyebab.^{2,4,5} Sepsis ditandai dengan berbagai manifestasi yang pada akhirnya mengakibatkan

kegagalan satu atau lebih organ, sehingga dapat menyebabkan kematian.^{2,5,6}

Sepsis berat sebagian besar berasal dari infeksi saluran napas (36-42%), bakteremia, dan infeksi

Tabel 1. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia.

Bayi dan Anak di Komunitas
<i>Streptococcus pneumoniae</i> merupakan penyebab utama infeksi bakteri invasif <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Streptococcus</i> grup A, pada anak sehat <i>Haemophilus influenzae</i> tipe B <i>Bordetella pertussis</i> (terutama pada bayi sebelum vaksinasi dasar lengkap)
Bayi dan Anak di Rumah Sakit
Sesuai pola kuman di rumah sakit <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> (akibat kateter vaskular) <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Organisme Gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , dan <i>Acinetobacter sp</i>
Asplenia Fungsional/Asplenik
Sepsis <i>Salmonella</i> (<i>Salmonella osteomyelitis</i> pada penyakit <i>sickle cell</i>) Organisme berkapsul: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Organisme Lain
Jamur (spesies <i>Candida</i> dan <i>Aspergillus</i>) dan virus (<i>influenza</i> , <i>respiratory syncytial virus</i> , <i>human metapneumovirus</i> , <i>varicella</i> dan <i>herpes simplex</i>)

Alamat Korespondensi email: tariii14@yahoo.co.id



saluran kemih. Sejumlah 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) mengalami sepsis dengan mortalitas sebesar 54%.⁷ Sepsis berat lebih sering dialami anak dengan komorbiditas yang mengakibatkan penurunan sistem imunitas, seperti keganasan, transplantasi, penyakit respirasi kronik, dan defek jantung bawaan.⁸⁻¹⁰

Penelitian *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies* (SPROUT) pada tahun 2015 mengumpulkan data PICU dari 26 negara, memperoleh data penurunan prevalensi global sepsis berat (*case fatality rate*) dari 10,3% menjadi 8,9% (95% IK; 7,6-8,9%).¹¹

Etiologi

Sepsis disebabkan oleh respons imun yang dipicu infeksi.^{2,4} Bakteri merupakan penyebab infeksi yang paling sering, dapat pula berasal dari jamur, virus, atau parasit.² Respons imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok septik dengan angka mortalitas relatif tinggi. Faktor risiko sepsis antara lain usia sangat muda, kelemahan sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor.^{11,12} Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi (Tabel 1).⁹

Diagnosis Sepsis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya infeksi dan tanda disfungsi/gagal

organ berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratorium. Klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratorium digunakan penanda (*biomarker*) infeksi, di antaranya: pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio neutrofil: limfosit, *shift to the left*), morfologi darah tepi (granula toksik, *Dohle body*, dan vakuola dalam sitoplasma), *c-reactive protein* (CRP), dan prokalsitonin. Sepsis memerlukan pembuktian adanya mikroorganisme yang dapat dilakukan melalui pemeriksaan apusan Gram, hasil kultur (biakan), atau *polymerase chain reaction* (PCR). Pencarian fokus infeksi dilakukan dengan analisis urin, feses rutin, pungsi lumbal, dan pencitraan sesuai indikasi.³

Secara klinis, respons inflamasi terdiri dari:¹³

Tabel 2. *Pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD).¹

Disfungsi Organ dan Variabel	Poin Berdasarkan Tingkat Keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi							
<i>Glasgow Coma Score</i>	≥ 11	5 - 10			3 - 4		
<i>Pupillary reaction</i>	Keduanya reaktif					Keduanya non-reaktif	
Kardiovaskular							
Laktatemia (mmol/L)	<5,0	5,0-10,9			≥ 11,0		
<i>Mean arterial pressure</i> (mmHg)							
0-<1 bulan	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1-11 bulan	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12-23 bulan	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24-59 bulan	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60-143 bulan	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 bulan	≥ 67		52-68	38-51			≤ 37
Renal							
Kreatinin (μmol/L)							
0 - < 1 bulan	≤ 69		≥ 70				
1 - 11 bulan	≤ 22		≥ 23				
12 - 23 bulan	≤ 34		≥ 35				
24 - 59 bulan	≤ 50		≥ 51				
60 - 143 bulan	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 bulan	≤ 92		≥ 93				
Respiratori							
PaO ₂ (mmHg)/FiO ₂	≥		≤ 60				
PaCO ₂ (mmHg)	≤	59-94		≥ 95			
Ventilasi invasif	tidak			ya			
Hematologi							
Hitung sel darah putih (x10 ⁹ /L)	> 2		> 2				
<i>Platelet</i> (x 10 ⁹ /L)	≥ 142	77 - 141	≤ 76				



1. Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau suhu aksila $>37,9^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $\leq 36^{\circ}\text{C}$)
2. Takikardi: rerata denyut jantung di atas normal sesuai usia tanpa stimulus eksternal, obat kronis, atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 sampai 4 jam
3. Bradikardi (pada anak <1 tahun): rerata denyut jantung di bawah normal sesuai usia tanpa stimulus vagal eksternal, *beta-blocker*, atau penyakit jantung turunan atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam
4. Takipneu: rerata frekuensi napas di atas normal

Respons inflamasi dinilai berdasarkan jumlah leukosit, CRP, transaminase serum, dan prokalsitonin.¹¹⁻¹³ Disfungsi organ dicurigai jika ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis, yaitu: penurunan kesadaran (metode AVPU), gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer, atau tekanan arteri rerata), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan laju pernapasan/*work of breathing*, sianosis) dan disfungsi organ meliputi disfungsi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologi, sistem saraf pusat, dan hepatic berdasarkan skor PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor ≥ 11 pada rumah sakit tipe A atau skor ≥ 7 pada layanan kesehatan tipe B atau C.¹

Antitrombin III sebagai Penanda Sepsis dengan Disfungsi Multi-Organ

Antitrombin III merupakan antikoagulan alamiah dan memiliki sifat anti-inflamasi. Kadar antitrombin III dalam darah menurun 20%-40% pada pasien sakit berat dan penurunannya berkorelasi dengan derajat penyakit.¹⁴ Keadaan sepsis merupakan bentuk stres fisik sangat berat yang dapat mengakibatkan sekresi sitokin pro- dan anti-inflamasi, serta mobilisasi leukosit dan aktivasi proses pembekuan. Sepsis memberikan dampak negatif terhadap berbagai sistem tubuh, termasuk sistem hemostasis yang umumnya cenderung bergeser ke arah hiperkoagulabilitas. Selama sepsis, hiperkoagulabilitas ini diperburuk dengan adanya ketidakseimbangan koagulasi dan *inhibitor* faktor koagulasi, termasuk protein C, protein S, dan antitrombin III.¹⁵

Antitrombin III (AT III) adalah glikoprotein dengan berat molekul 58 kD, berfungsi sebagai antikoagulan alamiah kuat, diperkirakan menghambat 80% aktivitas trombin; serta merupakan *serine protease inhibitor* (serpin) yang menginaktivasi beberapa enzim pada kaskade koagulasi, dengan target utama trombin dan faktor Xa.¹⁶ Antikoagulan endogen ini cepat habis pada fase awal sepsis.¹⁷ Pada sepsis, kadar antitrombin III berkurang karena beberapa alasan; ketika protein fase akut diregulasi, ada penurunan regulasi produksi antitrombin III. Penurunan lebih lanjut terjadi akibat peningkatan *turnover* plasma. Defisiensi antitrombin III merupakan konsekuensi yang dapat diprediksi pada sepsis, dan derajat defisiensi berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit.¹⁸

Penelitian Beshlawy, *et al*, (2010) menunjukkan penurunan signifikan AT III, protein C, dan protein S pada 100% kasus neonatus septik, dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$).¹⁹ Penelitian Muntaha, *et al*, (2016) menunjukkan pada kelompok neonatus sepsis dengan prognostik buruk, kadar AT III menurun signifikan.²⁰ Penelitian Ersoy, *et al*, (2007) menyimpulkan kadar AT III awal yang menurun pada sepsis neonatal dikaitkan dengan penyakit berat dan peningkatan angka kematian, dapat berguna untuk prediksi hasil klinis pada sepsis neonatal.¹⁷

Antitrombin III merupakan antikoagulan alami penting yang menghambat koagulasi dan inflamasi yang *overactivated* selama sepsis melalui jalur multifaktorial. Namun, aktivitasnya menurun secara signifikan pada sepsis terkait DIC. Mekanisme yang bertanggungjawab terhadap penurunan kadar AT III selama sepsis, antara lain: konsumsi AT III selama koagulasi teraktivasi, penurunan sintesis AT III di hepar, degradasi AT III oleh elastase neutrofil, dan kebocoran AT III ke ruang ekstrasvaskular.²¹ Kadar aktivitas AT III yang berkurang menurunkan kemampuan menginaktivasi trombin, menyebabkan akselerasi sistem koagulasi lebih lanjut. Kadar aktivitas AT III sekitar 80% kadar normal pada pasien sepsis tanpa disfungsi organ, menurun menjadi sekitar 60% pada pasien sepsis berat, dan 40% pada pasien *disseminated intravascular coagulation* (DIC).²¹ Choi, *et al*, melaporkan korelasi signifikan antara AT III dan skor DIC pada pasien sepsis, yang menunjukkan bahwa AT III adalah indikator

yang baik untuk tingkat keparahan DIC.²²

Nilai antitrombin pada bayi dan anak dengan sepsis memiliki hubungan dengan *clinical outcomes*, yang mencakup peningkatan angka kematian dan perkembangan menjadi *disseminated intravascular coagulation* (DIC) atau syok sepsis; penurunan tingkat plasma antitrombin $<50\%$ dari normal sangat terkait dengan peningkatan mortalitas pasien DIC akibat sepsis dan pasien sepsis bedah dengan tingkat antitrombin $<70\%$ berhubungan dengan angka kematian 90%-100%.^{23,24}

Penelitian di Egypt²⁵ menilai apakah pro-adrenomedulin serum (proADM) dan antitrombin III dapat dijadikan sebagai penanda prognostik sepsis. Penelitian ini menunjukkan bahwa nilai pro-adrenomedulin tinggi pada pasien sepsis, sedangkan nilai antitrombin III rendah; juga didapati nilai pro-adrenomedulin tinggi dan antitrombin III rendah pada pasien sepsis yang mengalami kematian.

Lauterbach, *et al*,²⁶ menilai apakah antitrombin III plasma (AT III) dan protein C (PC) dapat dijadikan penanda prognosis sepsis pada neonatus. Hasilnya menunjukkan konsentrasi antitrombin III (AT III) dan protein C (PC) signifikan lebih rendah pada neonatus sepsis, baik dikonfirmasi maupun tidak dikonfirmasi dengan kultur darah. Nilai terendah antitrombin III (AT III) dan protein C (PC) diamati pada neonatus yang meninggal selama sepsis. Perbedaan antara yang hidup dan meninggal secara statistik signifikan (masing-masing, untuk AT III $p=0,003$ dan untuk PC $p=0,00002$). Korelasi sangat signifikan secara statistik ($p=0,0016$) antara nilai PC plasma dan risiko kematian ditemukan pada pasien sepsis. Namun, konsentrasi AT III plasma, yang dievaluasi pada kelompok pasien yang sama, tidak berkorelasi dengan terjadinya kematian.

Penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa antitrombin III dapat dijadikan sebagai salah satu penanda diagnostik pada sepsis dengan disfungsi organ walaupun masih memerlukan studi lebih lanjut.²⁷

SIMPULAN

Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak. Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa antitrombin III dapat dijadikan salah satu



penanda (*biomarker*) sepsis pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Latief A, Antonius HP, Dadang HS, Enny HA, G Dharma M, *et al.* Diagnosis dan tatalaksana sepsis pada anak. Unit Kerja Koordinasi Pediatri Gawat Darurat Ikatan Dokter Anak Indonesia. Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2010 .p. 1-18
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-4.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use off innovative therapies in sepsis. *CHEST.* 1992;101:1644-55.
5. Melendez E, Bachur R. Advances in emergency management of pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatrics.* 2006;18:245-53.
6. Priyatiningih DR, Latief A, Pudjiadi AH. Karakteristik sepsis di pediatric intensive care unit RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016
7. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014;40:463-75.
8. Jui J. Septic shock. In: Judith E. Tintinalli, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, editors. *Tintinalli's emergency meicine: A comprehensive study guide.* New York: McGraw-Hill; 2011 .p. 1003-14
9. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:55-60.
10. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodriguez-Nunez A, Hsing DD, *et al.* Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care* 2015;19:325-34.
11. Cardoso T, Teixeira-Pinto A, Rodrigues PP, Aragao I, Costa-Pereira A, Sarmento AE. Predisposition, insult/infection, response and organ dysfunction (PIRO): A pilot clinical staging system for hospital mortality in patients with infection. *PLoS One* 2013;8:e70806.
12. Chan T, Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11:487-96.
13. Sepanski RJ, Godambe SA, Mangum CD, Bovat CS, Zaritsky AL, Shah SH. Designing a pediatric severe sepsis screening tool. *Front Pediatr.* 2014;2:56.
14. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moller A. Antithrombin III in critically ill patients: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2007;335:1248-51
15. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J. High dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med.* 2006;34:285-92
16. Rodgers GM. Role of antithrombin concentrate in treatment of hereditary antithrombin deficiency. An update. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):806-12.
17. Ersoy B, Nehir H, Altinoz S, Yilmaz O, Dundar PE, Aydogan A. Prognostic value of initial antithrombin levels in neonatal sepsis. *Indian Pediatr.* 2007;44:581-4
18. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Drugs* 2007;67(10):1429-40.
19. Beshlawy AE, Alaraby I, Hussein HA, Abou-Elew HH, Kader MSEM. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(1):52-9.
20. Muntaha ST, Akram W, Hassan F. Prognostic value of anti-thrombin III level in neonatal sepsis. *J Rawalpindi Medical College (JRMC).* 2016;20(3):202-5
21. Iba T, Saitoh D. Efficacy of antithrombin in preclinical and clinical applications for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2014;2(1):66.
22. Choi Q, Hong KH, Kim JE, Kim HK. Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: High prognostic value of antithrombin and protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. *Ann Lab Med.* 2014;34:85-91. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.2.85>
23. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23-6.
24. Lobo SM, Lobo FRM. Markers and mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *RBTI.* 2007;19(2):211-15.
25. Hagag AA, Elmahdy HS, Ezzat AA. Prognostic value of plasma pro-adrenomedullin and antithrombin levels in neonatal sepsis. *Indian Pediatr.* 2011;48:471-3.
26. Lauterbach R, Pawlik D, Radziszewska R, Wozniak J, Rytlewski K. Plasma antithrombin III and protein C levels in early recognition of late-onset sepsis in newborns. *Eur J Pediatr.* 2006;165:585-9.
27. Wiedermann CJ. Clinical review: Molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit Care* 2006;10(209):1-9