

**AKURASI KADAR ESTRADIOL SEBAGAI
PREDIKTOR MORTALITAS PADA PASIEN SEPSIS
SELAMA 28 HARI DI ICU RSUP. DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif



Oleh :
dr. Riandri Lingga Gunawan
NIM 04102722024004

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

**AKURASI KADAR ESTRADIOL SEBAGAI PREDIKTOR
MORTALITAS PADA PASIEN SEPSIS SELAMA 28 HARI DI
ICU RSUP. DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh: dr. Riandri Lingga Gunawan

04102722024004

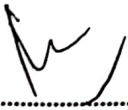
TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif

Telah diuji oleh tim penguji dan disetujui oleh pembimbing
Palembang, Oktober 2024

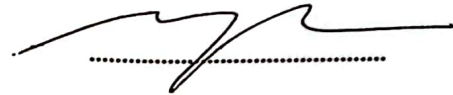
Pembimbing I

Agustina Br Haloho, dr., Sp.An-TI,
Subsp. TI(K), M.Kes,
NIP. 196808072008012017


.....


Pembimbing II

Mayang Indah Lestari, dr., SpAn-TI,
Subsps. TI(K)
NIP. 198509252010122005


.....

Pembimbing III

Ziske Maritska ,dr., M.Si., Med
NIP: 198403262010122004


.....

**Mengetahui
Kepala Bagian**



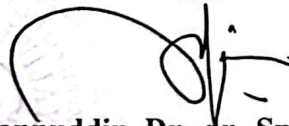
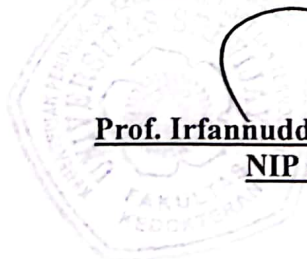
Rizal zainal, dr., SpAn-Ti,
Subsp.MN(K), FIPM
NIP: 196712082005011001

Koordinator Program Studi



Zulkifli, dr., Sp.An-TI
Subsp. TI(K), M.Kes, MARS
NIP: 196503301995031001

Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



Prof. Irfannuddin, Dr., dr., Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP :1973061319990310

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya dalam bentuk Tesis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, spesialis, dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Oktober 2024

Yang membuat pernyataan



Riandri Lingga Gunawan

NIM. 04102722024004

AKURASI KADAR ESTRADIOL SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS PADA PASIEN SEPSIS SELAMA 28 HARI DI ICU RSUP. DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

ABSTRAK

Latar Belakang: Peningkatan kadar estradiol menunjukkan luaran yang lebih buruk. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah kadar estradiol dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas selama 28 hari di ICU pada pasien sepsis.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional *cohort prospective*. Pasien didiagnosis sepsis berdasarkan skor SOFA. Sampel darah diambil dari vena kemudian kadar estradiol diukur di laboratorium. Kemudian pasien dilakukan observasi selama 28 hari. Pasien yang masih bertahan hingga hari ke-29 namun masih mendapatkan perawatan di ICU atau pindah ruangan sebelum 28 hari perawatan dianggap sebagai kelompok yang bertahan hidup.

Hasil: Dari 23 sampel penelitian, didapatkan jumlah pasien hidup setelah 28 hari didapatkan sebanyak 15 pasien (65,2%) dan pasien meninggal sebanyak 8 pasien (34,8%). Pasien sepsis yang meninggal memiliki kadar estradiol dengan rerata $57,38 \pm 9,23$, lebih tinggi dibanding pasien hidup dengan rerata $39,73 \pm 5,85$ dengan nilai $p=0,038$. Didapatkan nilai cut-off estradiol adalah >30 sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis dengan area under the curve (AUC) sebesar 0,767 ($p=0,008$), nilai sensitivitas 87,5 % dan spesifisitas 66,7%.

Pembahasan: Rerata estradiol memiliki perbedaan yang signifikan pada mortalitas pada pasien sepsis. Pasien sepsis yang meninggal memiliki kadar estradiol lebih tinggi dibanding pasien hidup. Konsentrasi estradiol darah pada pasien sepsis tidak berbeda pada laki-laki dan perempuan.

Simpulan: Kadar estradiol dengan *cut-off* >30 dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas selama 28 hari pada pasien sepsis.

Kata Kunci: estradiol, sepsis, mortalitas, ICU.

ACCURACY OF ESTRADIOL LEVEL AS PREDICTOR OF 28-DAYS MORTALITY FOR PATIENTS WITH SEPSIS IN ICU RSUP. DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

ABSTRACT

Background: Elevated estradiol indicated poor outcome. Aim of this study is to determine the accuracy of estradiol level as predictor of 28-days mortality for patients with sepsis in ICU.

Metode: This study is an observational cohort prospective analytical study. Patients were diagnosed with sepsis based on the SOFA score. Blood samples were taken from the vein and estradiol levels were measured in the laboratory. The patients were observed for 28 days. Patients who survived until the 29th day but were still treated in the ICU or moved to ward before 28 days of treatment were considered as the survivor group.

Result: From 23 patients, the number of patients alive after 28 days was 15 patients (65.2%) and patients who died were 8 patients (34.8%). Sepsis patients who died had estradiol levels with an average of 57.38 ± 9.23 , higher than patients who lived with an average of 39.73 ± 5.85 with p value = 0.038. The cut-off value of estradiol level was > 30 as a predictor of mortality in sepsis patients with an area under the curve (AUC) of 0.767 (p = 0.008), sensitivity of 87.5% and specificity of 66.7%.

Discussion: Estradiol had a significant difference in mortality in sepsis patients. Sepsis patients who died had higher estradiol levels than living patients. Blood estradiol concentrations in sepsis patients did not differ in men and women.

Conclusion: Estradiol levels with a cut-off >30 can be used as a predictor of 28-day mortality in sepsis patients.

Keywords: estradiol, sepsis, 28-day mortality, ICU.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Puji syukur saya ucapkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga penyusunan tesis ini dapat terlaksana Tesis ini adalah salah satu syarat dalam menempuh pendidikan dokter spesialis di Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang. Kata-kata yang tepat tidaklah mudah untuk mengungkapkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada semua pihak yang telah membimbing, mendidik dan memberikan bantuan dalam bentuk apapun selama menempuh pendidikan. Berkaitan dengan penyelesaian tesis ini, penulis mengucapkan terima kasih dan menyampaikan penghargaan setinggi-tingginya kepada: Penyusunan tesis ini melibatkan banyak pihak sehingga penulis ingin mengucapkan terima kasih yang besar dan rasa hormat kepada:

1. Taufiq Marwa, Prof., Dr., SE., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan dokter spesialis anestesiologi dan terapi intensif di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang;
2. H. Syarif Husin, dr., MS., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah bersedia menerima penulis sebagai residen di bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
3. Siti Khalimah, dr., Sp.KJ, MARS., Direktur Utama RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk bekerja di lingkungan RS dr. Mohammad Hoesin Palembang yang dipimpin dalam rangka menempuh pendidikan dokter spesialis anestesiologi;
4. H. Zulkifli, dr., Sp.An-TI., Subsp.TI(K)., M.Kes., MARS., sebagai Koordinator Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
5. Rizal Zainal, dr., Sp.An-TI, Subsp.MN(K)., FIPM., Kepala Bagian dan Ketua Kelompok Staf Medis Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

6. Agustina Br. Haloho, dr., Sp.An-TI, Subsp.TI(K)., M.Kes, sebagai dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu di tengah kesibukannya yang sangat padat untuk membimbing, memberikan dukungan, arahan dan motivasi yang sangat berharga selama penulis mengikuti pendidikan hingga tesis ini selesai.
7. Mayang Indah Lestari, dr., SpAn-TI, Subsp.TI(K)., sebagai dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu di tengah kesibukannya yang sangat padat untuk membimbing, memberikan dukungan, arahan dan motivasi yang sangat berharga selama penulis mengikuti pendidikan hingga tesis ini selesai.
8. Ziske Maritska, dr., M.Si., Med sebagai dosen pembimbing III yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan dukungan, arahan dan motivasi pada penulis.
9. Para penguji dari UBH dan UPKK yang telah memberikan bimbingan dan masukan serta memberikan kelayakan etik untuk melaksanakan penelitian;
10. Seluruh Staf Pengajar Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang/RSUD Mohammad Hoesin yang telah memberi bimbingan, semangat tanpa pamrih dalam penulisan tesis ini:
 bimbingan dan bantuan selama menjalani pendidikan:
 - a. H. Zulkifli, dr., SpAn-TI, Subsp.TI(K), M.Kes, MARS
 - b. Rizal Zainal, dr., SpAn-TI, Subsp.MN(K), FIPM
 - c. Endang Melati Maas, dr., Sp.An-TI., Subsp.TI(K)., Subsp.AP(K).,
 - d. Rose Mafiana, DR. dr., SpAn-TI, Subsp.NA(K), Subsp.AO(K), MARS
 - e. Yusni Puspita, dr., SpAn-TI., Subsp.TI(K)., Subsp.AKV(K)., MKes.,
 - f. Agustina Br. Haloho, dr., Sp.An-TI, Subsp.TI(K)., M.Kes,
 - g. Fredi Heru Irwanto, dr., SpAn-TI, Subsp.AKV(K)
 - h. Andi Miarta, dr., SpAn-TI., Subsp.TI(K).,
 - i. Mayang Indah Lestari, dr., SpAn-TI, Subsp.TI(K).,
 - j. Ferriansyah Gunawan, dr., Sp.An-TI.,
 - k. Nurmala Dewi, dr., Sp.An-TI.,
 - l. Muhammad David Riandy, dr., Sp.An-TI.,
 - m. Dipta Anggara, dr., Sp.An-TI.,

11. Terima kasih tak terhingga kepada orang tua saya Ir H Hendra Gunawan SH MM dan dr Noviar Marlina atas restu, doa, inspirasi, semangat dan dukungannya.
12. Kepada istri saya tercinta, dr. Rr Marina Rizky Utami, SpAn-TI dan anak saya yang tersayang Radeva Ishandri Gunawan terimakasih tak terhingga karena selalu ada untuk memberikan restu, doa, dukungan, dan semangatnya.
13. Kepada kakak saya dr. Vidro Alif Gunawan, SpB dan adik saya Septrian Nugraha Gunawan SH MH, Rahma Rianti Arafah Gunawan ., yang telah memberikan doa dan dukungan sehingga penulis dapat ;menyelesaikan pendidikan.
14. Salam hormat untuk teman seperjuangan residen satu Angkatan dr. M. Anugerah Yusro, dr. Stevani, dr. Agung Wicaksono, dr. Fuad Nasrulhaq Mulyana, dan dr. Achmad Kevin Perwira;
15. Teman-teman seperjuangan, semua residen Anestesi yang penulis sayangi, teman seangkatan seperjuangan, saling pengertian dan dukungannya dalam menyelesaikan segala permasalahan yang dihadapi selama ini;
16. Staf dan Karyawan RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dan Staf tata usaha Bagian/Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang, atas segala bantuan dan kerjasama selama kami melaksanakan pendidikan.

Saya dengan ikhlas menerima saran, petunjuk dan bimbingan untuk penulisan tesis ini dan atas segala kekurangannya mohon dimaafkan. Besar harapansaya tesis ini akan membuka cakrawala baru dan bermanfaat untuk perkembangan institusi pendidikan. Semoga Allah SWT melimpahkan karunia dan rahmatNya kepada kita semua. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Palembang, Oktober 2024

Riandri Lingga Gunawan

DAFTAR ISI

COVER.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Praktis	6
1.4.2 Manfaat Akademis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Sepsis	7
2.1.1 Definisi dan Insiden	7
2.1.2 Patofisiologi Sepsis.....	8
2.1.3 Diagnosis Sepsis	13
2.2 Estrogen	15
2.2.1 Sintesis Estrogen	15
2.2.2 Estrogen Sebagai Immunomodulator.....	21
2.2.3 Hal yang Memengaruhi Estrogen	28

2.3	Estrogen dan Mortalitas Sepsis.....	30
2.4	Kerangka Pemikiran	32
2.5	Kerangka Teori	34
2.6	Kerangka Konsep	35
2.7	Premis dan Hipotesis	35
BAB III METODE PENELITIAN		37
3.1	Rancangan Penelitian	37
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	37
3.2.1	Tempat Penelitian	37
3.2.2	Waktu Penelitian	37
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	37
3.3.1	Populasi Penelitian	37
3.3.1.1	Populasi Target	37
3.3.1.2	Populasi Terjangkau	38
3.3.2	Sampel Penelitian	38
3.3.2.1	Besar Sampel	38
3.3.2.2	Teknik Pengambilan Sampel	39
3.4	Kriteria Penelitian	39
3.4.1	Kriteria Inklusi	39
3.4.2	Kriteria Eksklusi	39
3.4.3	Kriteria <i>Drop Out</i>	39
3.5	Variabel Penelitian.....	39
3.6	Definisi Operasional	40
3.7	Metode Pengumpulan Data Penelitian	40
3.8	Teknik Pengolahan dan Analisis Data	42
3.8.1	Analisis Deskriptif	42
3.8.2	Analisis Inferensial	42
3.9	Alur Penelitian	43
3.10	Jadwal Penelitan	44
3.11	Biaya Penelitian	44

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	45
4.1 Hasil Penelitian	45
4.1.1 Karakteristik Subjek Peneltian	46
4.1.2 Karakteristik Kadar Estradiol pada Pasien Sepsis	47
4.1.3 Nilai <i>Cutt-Off</i> Estradiol dengan Mortalitas Pada Pasien Sepsis.....	48
4.1.4 Hubungan Antara Estradiol dengan Mortalitas Pada Pasien Sepsis.....	48
4.1.5 Hubungan Antara <i>SOFA Score</i> dengan Mortalitas Pada Pasien Sepsis	49
4.1.6 Uji Regresi Linear Estradiol dan <i>SOFA Score</i> terhadap Mortalitas Pasien Sepsis	50
4.2 Pembahasan	50
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian dengan Mortalitas Pada Sepsis.....	50
4.2.2 Karakteristik Estradiol Pada Pasien Sepsis.....	52
4.2.3 <i>SOFA Score</i> dengan Mortalitas Pada Pasien Sepsis	52
4.2.4 Estradiol sebagai Prediktor Mortalitas Pada Pasien Sepsis	53
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	56
5.1 Simpulan	56
5.2 Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Perubahan Respons Pro Dan Anti Inflamasi Pada Sistem Imun Selama Sepsis Dan Syok Septik.....	11
Gambar 2 Kerangka Teori.....	34
Gambar 3 Kerangka Konsep.....	35
Gambar 4 Alur Penelitian.....	43
Gambar 5 Algoritma Penelitian.....	45
Gambar 6. Kurva ROC estradiol sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis	48
Gambar 7. Kurva ROC SOFA score sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis ..	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Skor SOFA	14
Tabel 2 Definisi Operasional.....	40
Tabel 3 Jadwal Penelitian	44
Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	46
Tabel 4.2 Karakteristik Kadar Estradiol.....	47
Tabel 4.3 Analisis Hubungan Kadar Estradiol dengan Mortalitas pada pasien Sepsis	48
Tabel 4.4 Analisis Hubungan antara SOFA Score dengan Mortalitas pada Pasien Sepsis	49
Tabel 4.5 Uji Regresi Linear Estradiol dan Skor SOFA terhadap Mortalitas Pasien Sepsis	50

DAFTAR SINGKATAN

APC:	<i>Antigen-presenting cells</i>
DAMP:	<i>Damage-associated molecular pattern</i>
DNA:	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DIC:	<i>Disseminated intravascular coagulation</i>
E1:	Estron
E2:	Estradiol
E3:	Estriol
GP1B:	<i>G-protein coupled receptor 1</i>
ICU :	<i>Intensive Care Unit</i>
IFN:	<i>Interferon</i>
IL:	<i>Interleukin</i>
ISTH:	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
LPS:	<i>Lipopolisakarida</i>
MERS-CoV:	<i>Middle east respiratory syndrome coronavirus</i>
NETs:	<i>Neutrophil extracellular trap</i>
NF- κ B:	faktor nuklir- κ B
PAMP:	<i>Pathogen-associated molecular pattern</i>
ROS:	<i>Reactive oxygen species</i>
SARS-CoV:	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SOFA:	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TF:	<i>Tissue Factors</i>
TLR:	<i>Toll-like receptors</i>
TNF:	<i>Tumor necrosis factor</i>
VVC:	<i>Vulvovaginal Candidiasis</i>
WHO:	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan reaksi sistemik yang disebabkan oleh infeksi.¹ Sepsis juga dapat didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi.¹ Infeksi ini paling sering disebabkan oleh bakteri tetapi juga dapat berupa jamur, virus, atau parasit.¹ Sepsis dan syok sepsis merupakan masalah kesehatan utama yang berdampak pada jutaan orang di seluruh dunia setiap tahunnya. Sepsis dapat membunuh hingga satu dari tiga orang yang terkena dampaknya.² Sebuah meta analisis oleh Sakr pada tahun 2018 menyatakan bahwa dari 10.069 pasien (Eropa (54,1%), Asia (19,2%), Amerika (17,1%), dan benua lain (9,6%)), sebanyak 2973 (29,5%) pasien sepsis memerlukan perawatan intensif di ICU. Angka kejadian sepsis bervariasi dari 13,6% hingga 39,3% di berbagai wilayah. Secara keseluruhan angka kematian karena sepsis di ICU dan rumah sakit adalah 25,8% dan 35,3%.³ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nugroho di Tahun 2021, angka kematian pasien sepsis dalam 28 hari yang dirawat di ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang mencapai 49,15%.⁴

Studi epidemiologi menunjukkan jenis kelamin memengaruhi angka kejadian dan luaran dari sepsis.⁵ Angka kejadian sepsis lebih tinggi pada laki-laki bila dibandingkan dengan perempuan namun, beberapa penelitian secara paradoks menunjukkan bahwa angka kematian sepsis lebih tinggi pada wanita.⁵ Meskipun

mekanisme perbedaan epidemiologi ini masih belum diketahui secara pasti, namun faktor biologis termasuk hormon seksual diyakini berperan dalam perbedaan epidemiologi ini.⁵ Beberapa studi klinis dan eksperimental menunjukkan hubungan yang signifikan antara hormon seksual dengan respons imun yang diperantarai sel. Hormon steroid atau hormon seksual laki-laki tampaknya bersifat immunopresif sedangkan hormon steroid atau hormon seksual perempuan meningkatkan aktivitas respons imun humoral.⁶

Sistem kekebalan tubuh bawaan juga dapat berfungsi di bawah kendali hormonal. 17β -Estradiol (E2)/Estrogen merupakan hormon seksual yang penting dalam siklus reproduksi mamalia.⁷ Estrogen juga memiliki efek immunomodulator pada sel epitel yang merupakan garis pertahanan pertama melawan bakteri yang masuk ke dalam tubuh.⁷ Estrogen mengatur berbagai proses patofisiologi, termasuk respons sel epitel terhadap infeksi, melibatkan regulasi jalur sinyal imun bawaan yang dimediasi melalui reseptor estrogen (ER).⁷ E2 memodulasi ekspresi elemen inflamasi dan antimikroba seperti sitokin dan peptida antimikroba. Efek E2 pada sel epitel selama infeksi bakteri ditandai dengan peningkatan produksi peptida antimikroba dan penurunan respons inflamasi untuk membatalkan induksi sitokin proinflamasi oleh bakteri.⁸

Estrogen juga memiliki efek perlindungan pada model hewan yang terdiagnosis sepsis dengan berbagai mekanisme seperti penurunan regulasi sitokin proinflamasi, peningkatan aliran darah organ vital, peningkatan kontraktibilitas jantung, dan penurunan produksi spesies oksigen reaktif. Sebaliknya, studi klinis menunjukkan bahwa konsentrasi Estrogen meningkat pada pasien sakit kritis dan

kadar Estrogen yang lebih tinggi berhubungan dengan luaran yang buruk. Meskipun konsentrasi Estrogen lebih banyak pada jenis kelamin perempuan, namun konsentrasi Estrogen darah pada pasien sakit kritis terutama ditentukan oleh aromatisasi androgen lemak perifer dan tidak berbeda secara signifikan berdasarkan jenis kelamin.⁵

Penelitian tentang Estrogen terutama Estradiol sebagai prediktor mortalitas sepsis masih sedikit, namun sebuah penelitian Feng pada tahun 2014 mendapatkan bahwa Estradiol > 40 pg/mL memiliki nilai sensitivitas 78%, spesifisitas 57,9% dan AUC 0,705 dalam memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis dibandingkan dengan Progesteron $>1,03$ ng/mL yang memiliki nilai sensitivitas 78% dan spesifisitas 50,9% dengan nilai AUC 0,870. Feng juga menemukan bahwa Testosterone $> 4,4$ ng/mL memiliki nilai sensitivitas yang rendah sebesar 52% dan spesifisitas 50,9% dengan nilai AUC 0,518.⁹

Penelitian Tsang juga mengonfirmasi bahwa konsentrasi Estradiol secara signifikan lebih tinggi pada pasien sepsis dibandingkan subjek kontrol (211 [78–675] pM vs. 100 [78–142] pM, $p < 0,01$).⁵ Konsentrasi Estradiol juga lebih tinggi pada pasien sepsis yang meninggal dibandingkan pada pasien yang bertahan (312 [164–918] pM vs. 167 [70–566] pM, $p = 0,04$).⁵ Setelah disesuaikan dengan usia dan penyakit penyerta, pasien dengan kadar Estradiol yang tinggi memiliki risiko kematian di rumah sakit yang jauh lebih tinggi (OR 4,27, 95 % CI 1,65–11,06, $p = 0,003$).⁵ Tsang juga menambahkan bahwa kadar Estradiol berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan penyakit dan tidak berbeda antara pria dan wanita.⁵

Penelitian Kauffman pada tahun 2011 yang melibatkan 1408 subjek penelitian yang terdiagnosis penyakit kritis dan tidak hamil yang membutuhkan perawatan ICU > 48 jam mendapatkan bahwa tingkat Estradiol saat hari pertama perawatan di ICU secara independen berhubungan dengan mortalitas (OR 1,1; 95% CI 1,0 – 1,2).¹⁰ Pada pasien trauma, Estradiol juga mampu memprediksi normalitas dimana pada penelitian Dossett tahun 2008 menunjukkan bahwa dari 991 pasien dengan tingkat kematian 13,4%, Estradiol meningkat secara signifikan pada kelompok yang meninggal (16 pg/mL vs. 35 pg/mL, $p < 0,001$).¹¹ Kemampuan estradiol untuk memprediksi kematian (AUROC = 0,65) sebanding dengan *trauma and injury severity score* (AUROC = 0,65).¹¹

Sepsis merupakan penyebab kematian yang tinggi selama perawatan di ICU yakni sebesar 25,8% hingga 35,3%. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki angka kejadian dan angka kematian yang lebih tinggi pada beberapa penelitian dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan. Perempuan memiliki kadar Estradiol yang lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Estradiol diketahui memiliki efek sebagai immunomodulator pada sel epitel dan dapat meregulasi jalur sinyal imun bawaan. Estradiol pada sel epitel selama infeksi bakteri dapat meningkatkan produksi peptide antimikroba dan penurunan respons inflamasi untuk membatalkan induksi sitokin proinflamasi oleh bakteri. Estradiol juga memberikan efek perlindungan seperti penurunan regulasi sitokin proinflamasi dalam perkembangan sepsis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini adalah : Bagaimana akurasi kadar estradiol sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis selama 28 hari di ICU RSUP. DR. Mohammad Hoesin Palembang

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui akurasi kadar estradiol sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis selama 28 hari di ICU RSUP. DR. Mohammad Hoesin Palembang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran umum karakteristik pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP. DR. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui gambaran umum kadar estradiol pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP. DR. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui akurasi, sensitifitas, spesifisitas estradiol dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis selama 28 hari di ICU RSUP. DR. Mohammad Hoesin Palembang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pedoman pemeriksaan Estradiol sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis selama 28 hari di ICU RSUP. DR. Mohammad Hoesin Palembang

1.4.2 Manfaat Akademis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan ilmu tentang pemeriksaan Estradiol sebagai salah satu pemeriksaan dalam memprediksi mortalitas sepsis.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan informasi penelitian lebih lanjut mengenai Estradiol sebagai tatalaksana sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181–247.
2. Genga KR, Russell JA. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Innate Immun.* 2017;9(5):441–55.
3. 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. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12).
4. Nugroho HS. Korelasi Nilai Albumin Serum Terhadap Mortalitas 28 Hari Pasien Sepsis di ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Universitas Sriwijaya; 2021.
5. Tsang G, Insel MB, Weis JM, Morgan MAM, Gough MS, Frasier LM, et al. Bioavailable estradiol concentrations are elevated and predict mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2016;20(1):335.
6. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):12–9.
7. Sato T, Miyagawa S, Iguchi T. Estradiol-17 β . In: *Handbook of Hormones.* Elsevier; 2021.
8. Medina-Estrada I, Alva-Murillo N, López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A. Immunomodulatory Effects of 17 β -Estradiol on Epithelial Cells during Bacterial Infections. *J Immunol Res.* 2018;2018:1–11.
9. Feng JY, Liu KT, Abraham E, Chen CY, Tsai PY, Chen YC, et al. Serum Estradiol Levels Predict Survival and Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock- A Prospective Study. Stover CM, editor. *PLoS One.* 2014;9(6):97967.
10. Kauffmann RM, Norris PR, Jenkins JM, Dupont WD, Torres RE, Blume JD, et al. Trends in Estradiol During Critical Illness Are Associated with Mortality Independent of Admission Estradiol. *J Am Coll Surg.* 2011;212(4):703–12.
11. Dossett LA, Swenson BR, Heffernan D, Bonatti H, Metzger R, Sawyer RG, et al. High Levels of Endogenous Estrogens are Associated With Death in the Critically Injured Adult. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2008;64(3):580–5.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, 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.
13. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med.* 2023;12(9):3188.
14. Yealy DM, Mohr NM, Shapiro NI, Venkatesh A, Jones AE, Self WH. Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-

- of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann Emerg Med.* 2021;78(1):1–19.
15. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840–51.
 16. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–28.
 17. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med.* 2021;8.
 18. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2010;14(6):237.
 19. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(1):16045.
 20. Cox LE, Walstein K, Völlger L, Reuner F, Bick A, Dötsch A, et al. Neutrophil extracellular trap formation and nuclease activity in septic patients. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):15.
 21. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(2):227–36.
 22. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care.* 2019;50:23–30.
 23. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, Gando S, Anan H, Sato K, et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *J Intensive Care Med [Internet].* 2020;35(7):643–9.
 24. Denk S, Taylor RP, Wiegner R, Cook EM, Lindorfer MA, Pfeiffer K, et al. Complement C5a-Induced Changes in Neutrophil Morphology During Inflammation. *Scand J Immunol.* 2017;86(3):143–55.
 25. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med.* 2013;19(3):197–209.
 26. Guo H, Zhang Y, Brockman DA, Hahn W, Bernlohr DA, Chen X. Lipocalin 2 Deficiency Alters Estradiol Production and Estrogen Receptor Signaling in Female Mice. *Endocrinology.* 2012;153(3):1183–93.
 27. Carreau S, de Vienne C, Galeraud-Denis I. Aromatase and estrogens in man reproduction: a review and latest advances. *Adv Med Sci.* 2008;53(2).
 28. Carreau S. Role of estrogens in spermatogenesis. *Front Biosci.* 2012;4(1):356.
 29. Inoue T, Miki Y, Abe K, Hatori M, Hosaka M, Kariya Y, et al. Sex steroid synthesis in human skin in situ: The roles of aromatase and steroidogenic acute regulatory protein in the homeostasis of human skin. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Oct;362(1–2):19–28.
 30. Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle

- stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT® analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(7).
31. Azcoitia I, Yague JG, Garcia-Segura LM. Estradiol synthesis within the human brain. *Neuroscience.* 2011;191:139–47.
 32. Gatson JW, Simpkins JW, Yi KD, Idris AH, Minei JP, Wigginton JG. Aromatase Is Increased in Astrocytes in the Presence of Elevated Pressure. *Endocrinology.* 2011;152(1):207–13.
 33. Yague JG, Azcoitia I, DeFelipe J, Garcia-Segura LM, Muñoz A. Aromatase expression in the normal and epileptic human hippocampus. *Brain Res.* 2010;1315:41–52.
 34. Harding AT, Heaton NS. The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):909.
 35. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2(1):17023.
 36. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O’Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(2):87–103.
 37. Robinson DP, Hall OJ, Nilles TL, Bream JH, Klein SL. 17 β -Estradiol Protects Females against Influenza by Recruiting Neutrophils and Increasing Virus-Specific CD8 T Cell Responses in the Lungs. Williams B, editor. *J Virol.* 2014;88(9):4711–20.
 38. Vermillion MS, Ursin RL, Attreed SE, Klein SL. Estriol Reduces Pulmonary Immune Cell Recruitment and Inflammation to Protect Female Mice From Severe Influenza. *Endocrinology.* 2018;159(9):3306–20.
 39. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol.* 2021;223:108652.
 40. Giraud SN, Caron CM, Pham-Dinh D, Kitabgi P, Nicot AB. Estradiol inhibits ongoing autoimmune neuroinflammation and NF κ B-dependent CCL2 expression in reactive astrocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(18):8416–21.
 41. Notas G, Panagiotopoulos A, Vamvoukaki R, Kalyvianaki K, Kiagiadaki F, Deli A, et al. ER α 36–GPER1 Collaboration Inhibits TLR4/NF κ B-Induced Pro-Inflammatory Activity in Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7603.
 42. Sun Z, Qu J, Xia X, Pan Y, Liu X, Liang H, et al. 17 β -Estradiol promotes LC3B-associated phagocytosis in trained immunity of female mice against sepsis. *Int J Biol Sci.* 2021;17(2):460–74.
 43. Kowsar R, Hambruch N, Liu J, Shimizu T, Pfarrer C, Miyamoto A. Regulation of Innate Immune Function in Bovine Oviduct Epithelial Cells in Culture: The Homeostatic Role of Epithelial Cells in Balancing Th1/Th2 Response. *J Reprod Dev.* 2013;59(5):470–8.

44. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(1):17050.
45. Briggs J, Teyssier N, Nankabirwa JI, Rek J, Jagannathan P, Arinaitwe E, et al. Sex-based differences in clearance of chronic *Plasmodium falciparum* infection. *Elife*. 2020;9.
46. Klein PW, Easterbrook JD, Lalime EN, Klein SL. Estrogen and progesterone affect responses to malaria infection in female C57BL/6 mice. *Gend Med*. 2008;5(4):423–33.
47. Lotter H, Helk E, Bernin H, Jacobs T, Prehn C, Adamski J, et al. Testosterone Increases Susceptibility to Amebic Liver Abscess in Mice and Mediates Inhibition of IFN γ Secretion in Natural Killer T Cells. Langsley G, editor. *PLoS One*. 2013;8(2):55694.
48. Cheng G, Yeater KM, Hoyer LL. Cellular and Molecular Biology of *Candida albicans* Estrogen Response. *Eukaryot Cell*. 2006;5(1):180–91.
49. Bränn E, Edvinsson Å, Rostedt Punga A, Sundström-Poromaa I, Skalkidou A. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum. *Sci Rep*. 2019;9(1):1863.
50. Richardson H, Ho V, Pasquet R, Singh RJ, Goetz MP, Tu D, et al. Baseline estrogen levels in postmenopausal women participating in the MAP.3 breast cancer chemoprevention trial. *Menopause*. 2020;27(6):693–700.
51. Couto D de O, Peixoto Júnior AA, Farias JLM de, Sales D de B, Lima JPA, Rodrigues RS, et al. Gender and mortality in sepsis: do sex hormones impact the outcome? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):297–303.
52. Angstwurm MWA, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2786–93.
53. Christaki E, Opal SM, Keith Jr JC, Kessinian N, Palardy JE, Parejo NA, et al. Estrogen Receptor β Agonism Increases Survival in Experimentally Induced Sepsis and Ameliorates the Genomic Sepsis Signature: A Pharmacogenomic Study. *J Infect Dis*. 2010;201(8):1250–7.
54. Zhang L, Wan H, Zhang M, Lu W, Xu F, Dong H. Estrogen receptor subtype mediated anti-inflammation and vasorelaxation via genomic and nongenomic actions in septic mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14.
55. Vincent JL. Endpoints in sepsis trials: more than just 28-day mortality? *Crit Care Med*. 2004;32(5 Suppl).
56. QuickStats: Sepsis-Related Death Rates Among Persons Aged ≥ 65 Years, by Age Group and Sex — National Vital Statistics System, United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1043.
57. Ibarz, M., Haas, L.E.M., Ceccato, A. et al. The critically ill older patient with sepsis: a narrative review. *Ann. Intensive Care* 2024;14:6.
58. Antequera A, Lopez-Alcalde J, Stallings E, et al. Sex as a prognostic factor for mortality in critically ill adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e048982.

59. Wu J, Xiao H, Li X, Cao R, Kang X, Ma H, Wang X, Yang L. [Evaluation value of sequential organ failure assessment score for predicting the prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome due to severe pneumonia]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021 Sep;33(9):1057-1062.
60. Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care*. 2019;23(1):387.
61. Zhao, H., Kaltenmeier, C., Mathison, A. J., Wang, J., Tignanelli, C. J., Ward, K. R., & Sharpe, E. E. (2014). Estradiol protects against sepsis-induced acute kidney injury via activation of the estrogen receptor- α and modulation of proinflammatory and anti-inflammatory mediators. *PLoS ONE*, 9(5), e97967.