

TESIS
HUBUNGAN ANTARA KADAR CATHELICIDIN DENGAN
BERATNYA INFEKSI
RELATIONSHIP BETWEEN CATHELICIDIN LEVELS AND
SEVERITY OF INFECTION

Disusun dan Diajukan oleh:

ERWIN CHLECIA ITEM

C015181010



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR CATHELICIDIN DENGAN
BERATNYA INFEKSI**

**RELATIONSHIP BETWEEN CATHELICIDIN LEVELS AND
SEVERITY OF INFECTION**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1

(Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan Diajukan oleh:

ERWIN CHLECIA ITEM

C015181010

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS

KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR CATHELICIDIN
DENGAN BERATNYA INFEKSI**

RELATIONSHIP BETWEEN CATHELICIDIN LEVELS AND SEVERITY OF INFECTION

Disusun dan diajukan oleh :

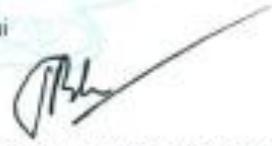
ERWIN CHLECIA ITEM

Nomor Pokok : C015181010

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 30 November 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

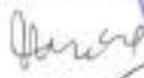
Menyetujui


Dr. Sudirman Katu, Sp. PD, K-PTI
NIP. 197006132001121002


Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp. PD, K-GH
NIP. 195103181978031001

Ketua Program Studi Spesialis I

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini :

Nama : dr. Erwin Chlecia Item

NIM : C015181010

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Hubungan Antara Kadar Cathelicidin dengan Beratnya Infeksi” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2022

Yang menyatakan,



dr. Erwin Chlecia Item

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrn, SpPK(K), PhD.** Mantan Koordinator PPDS-I dan **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini telah menjadi orang tua kami yang sangat kami hormati dan banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama sebagai pembimbing dalam penyelesaian tugas akhir ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat berharga, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena

banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sekaligus Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, semangat, serta membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI.** Pembimbing 1 dalam penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu bersedia mencurahkan waktu dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan ini.
9. Para penguji: **Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI, dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger, dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM, dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**
10. **Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. AM. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH, Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM,** selaku pembimbing tugas referat saya selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya.

11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para guru dan Orang tua kami, tidak mungkin bagi saya bisa menimba ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
12. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS Ratu Aji Putri Botung Penajam Paser Utara, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Ibu Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman-teman angkatan dan sekaligus saudara saya yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr. Rina, dr. Erza, dr. Ivo, dr. Restu, dr. Ummy, dr. Fatma, dr. Fathanah, dr. Henny, dr. Resti, dr. Adeh, dr. Jimmi, dr. Vandi, dr. Yusuf, dr. Faizal, dr. Khalif dan dr. Reza.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
15. Kepada sahabat-sahabat saya, **dr. Maria, dr. Jaquelin, dr. Meyke, dr. Niki, dr. Nita, dr. Tuti, kak Tika, Hermin,** terima kasih atas dukungannya selama saya menjalani pendidikan.

16. Kepada sahabat saya **dr. Florean, dr. Nova, dr. Rara, dr. Elvira**, dan seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan terima kasih dan syukur kepada **Suami saya yang sangat saya sayangi dan cintai Yuan Saputra Asyer Ganna dan anak terkasih Amartya Airlangga Ganna** atas segala dukungan, kesabaran, dan pengorbanan selama saya mengikuti pendidikan.

Rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Orang tua saya yang sangat saya kasihi dan sayangi: Hertoh Item dan Kristina Saronglangi, serta Sa'bara Pasarong dan Yuliana Lumba, dan kepada saudara yang saya sayangi Jendri, Erik, Ani, Thien** terima kasih atas waktu, kesempatan, semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menjadi manusia yang dapat menjadi berkat dan berguna bagi banyak orang, serta seluruh **keluarga besar** atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2022

Erwin Chlecia Item

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Perumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian.....	4
I.3.1 Tujuan Umum.....	4
I.3.2 Tujuan Khusus	4
I.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Sepsis.....	5
II.1.1 Definisi Sepsis	5
II.1.2 Etiologi.....	6
II.1.3 Patofisiologi Sepsis	7
II.1.4 Identifikasi Sepsis.....	12
II.2 Cathelicidin.....	13
II.2.1 Fungsi Biologi Cathelicidin.....	15
A. Aktivitas mikrobisidal direk.....	15
B. Netralisasi Produk Mikroba.....	17
C. Aktivitas Imunostimulasi dan Imunomodulasi.....	17
II.3 Hubungan Cathelicidin dan Sepsis.....	18
BAB III KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	22
III.1 Kerangka Teori.....	22
III.2 Kerangka Konsep.....	23

III.3 Hipotesis Penelitian	23
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	24
IV.1 Desain Penelitian	24
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian	24
IV.3 Populasi Penelitian	24
IV.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Ekskusi	24
IV.5 Perkiraan Besaran Sampel	25
IV.6 Metode Pengambilan dan Pemeriksaan Sampel Darah	25
IV.7 Etik Penelitian	26
IV.8 Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	26
IV.9 Analisis Data	29
IV.10 Alur Penelitian	30
BAB V HASIL PENELITIAN	31
V.1 Karakteristik Subjek	31
V.2 Analisis Kadar Cathelicidin menurut Kelompok	33
V.3 Analisis Faktor Perancu Kadar Cathelicidin	34
V.4 Perbandingan Kadar Cathelicidin Menurut Sumber Infeksi	35
BAB VI PEMBAHASAN	36
BAB VII PENUTUP	42
VII.1 Ringkasan	42
VII.2 Kesimpulan	42
VII.3 Keterbatasan Penelitian	42
VII.4 Saran	42
Lampiran	44
DAFTAR PUSTAKA	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi sepsis	10
Gambar 2.2 Respon host terhadap sepsis	11
Gambar 2.3 Operasionalisasi kriteria klinis identifikasi pasien sepsis dan syok sepsis	13
Gambar 2.4 sintesis Cathelicidin/ hCAP18.....	15
Gambar 2.5 Aktivitas Imunomodulasi Cathelicidin.....	18
Gambar 2.6 Peran peptida antimikroba pada sepsis.....	20
Gambar 5.1 Perbandingan kadar cathelicidin pada sepsis dan non-sepsis.....	32

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Skor Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment	12
Tabel 2.2 Kriteria quick SOFA (qSOFA)	13
Tabel 4.1 Kategori LFG pada PGK.....	29
Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian.....	32
Tabel 5.2 Perbandingan kadar cathelicidin menurut kelompok.....	33
Tabel 5.3 Perbandingan kadar cathelicidin menurut umur, jenis kelamin, dan komorbid.....	34
Tabel 5.4 Perbandingan Kadar Cathelicidin menurut Sumber Infeksi.....	35

DAFTAR SINGKATAN

CAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CKD-EPI	: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
DAMPs	: Damage-associated Molecular Patterns
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
hCAP18	: human Cathelicidin Antimicrobial Peptide 18
HLA-DR	: Human Leukocyte Antigen-DR
HNP	: Human Neutrophil Peptide
ICU	: Intensive Care Unit
IL	: Interleukin
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
LL-37	: Leusin leusin-37
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
NF- κ B	: Nuclear Factor Kappa B
NOD	: Nucleotide-binding Oligomerization Domain
PAMPs	: Pathogen-associated Molecular Patterns
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PMN	: Polymorphonuclear
PRR	: Pattern Recognition Receptor
qSOFA	: Quick Sequential Organ Failure Assessment
RIG-1	: Retinoic Acid Inducible Gene-1
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
TLR	: Tol-like Receptors
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
WHO	: World Health Association

ABSTRAK

Erwin Chlecia Item: HUBUNGAN ANTARA KADAR CATHELICIDIN DENGAN BERATNYA INFEKSI

Latar belakang: Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien penyakit kritis. Respon imun innate merupakan mekanisme pertahanan pertama untuk mencegah infeksi dan melawan invasi patogen. Cathelicidin adalah bagian dari sistem imun innate yang memiliki fungsi antiendotoksin dan anti infeksi. Rendahnya kadar cathelicidin dikaitkan dengan risiko terjadinya sepsis dan meningkatnya angka mortalitas.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar cathelicidin dengan beratnya infeksi.

Metode: Penelitian potong lintang yang melibatkan 22 subyek sepsis, 15 subyek syok sepsis, dan 37 subyek infeksi non-sepsis. Kadar cathelicidin serum diukur dengan metode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) dengan hasil dalam satuan ukuran ng/mL. Analisis statistik menggunakan *kolmogrov-smirnov test*, *Mann-Whitney test*, dan *Kruskal-Wallis*. Hasil uji signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil: Ditemukan kadar cathelicidin signifikan lebih rendah pada syok sepsis dibandingkan infeksi non-sepsis ($p=0.030$). Kadar cathelicidin pada syok sepsis lebih rendah dibandingkan sepsis namun tidak signifikan secara statistik ($p > 0.05$). kadar cathelicidin pada sepsis lebih rendah dibandingkan infeksi non sepsis namun tidak signifikan secara statistik ($p > 0.05$). Analisis faktor perancu seperti umur, jenis kelamin, dan komorbid pada penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang signifikan.

Kesimpulan : Kadar cathelicidin didapatkan lebih rendah pada subyek syok sepsis dibandingkan dengan subyek sepsis dan infeksi non sepsis.

Kata kunci : *Cathelicidin*, syok sepsis, sepsis, infeksi non sepsis.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Berdasarkan *The Third International Consensus (Sepsis-3)*, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi dari respons host terhadap infeksi.¹ Sepsis merupakan kegawatdaruratan medis yang menggambarkan respon imun sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang memicu disfungsi organ tahap akhir dan kematian. Meskipun terdapat kemajuan yang signifikan dalam pemahaman terhadap patofisiologi sindrom klinis ini, kemajuan dalam alat pemantau hemodinamik, dan tindakan resusitasi, sepsis tetap merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien penyakit kritis.² Menurut *World Health Organization (WHO)*, diperkirakan 49 juta kasus sepsis dan 11 juta kematian terkait sepsis terjadi di seluruh dunia pada tahun 2017, terhitung sekitar 20% dari semua penyebab kematian secara global.³

Terjadinya sepsis merupakan sesuatu yang sangat kompleks meliputi proses inflamasi dan anti-inflamasi, reaksi humoral dan selular serta kelainan sirkulasi.⁴ Patofisiologi dari sepsis termasuk respon inflamasi yang tidak terkontrol akibat aktivasi respon imun *innate* yang merupakan pertahanan pertama terhadap mikroba.⁵ Respon imun *innate* merupakan mekanisme pertama pertahanan host yang ditemukan pada semua organisme multiselular. Imun *innate* mencegah infeksi dan melawan invasi patogen. Sistem imun *innate* terdiri dari beberapa komponen yang berbeda diantaranya barrier fisik (kulit, epitel dan

permukaan membran mukosa, dan mukus); barrier anatomi; enzim sel epitel dan fagosit (*lisozim*), sel fagosit (neutrofil, monosit, makrofag), protein serum terkait inflamasi (komplemen, *C-reactive protein*, *lectin* seperti *mannose-binding lectin*, dan *ficolin*); granul peptida antimikroba permukaan dan fagosit (*defensin* dan *cathelicidin*), reseptor sel yang sensitif terhadap mikroorganisme dan memberi respon sinyal defensif (*Toll-like receptor*); dan sel yang melepaskan sitokin dan mediator inflamasi (makrofag, sel *mast*, sel *natural killer*).⁶

Sebagai bagian dari sistem imun *innate*, granulosit neutrofil berperan dalam melepaskan peptida antimikroba.⁵ *Cathelicidin* merupakan jenis peptida antimikroba yang pada manusia disebut juga sebagai hCAP18 atau LL-37, peptida molekul kecil (terdiri dari 12-100 asam amino) dengan aktivitas antimikroba spektrum luas dan diperkirakan berfungsi sebagai sistem imun alami yang merupakan pertahanan awal terhadap mikroorganisme. *Cathelicidin* disintesis oleh sel *polymorphonuclear* (PMN), monosit, limfosit, mastosit, dan sel epitel keratinosit atau saluran cerna, saluran napas dan endotel genital.⁷

Cathelicidin memiliki beberapa mekanisme kerja yaitu aktivitas antimikroba, kemotaksis PMN, aktivitas monosit, limfosit, dan mastosit, pelepasan histamin oleh sel mast, stimulasi ekspresi gen, aktivitas anti toksik terkait lipopolisakarida seperti endotoksin basil gram negatif, angiogenesis, aktivasi sel epitel selama trauma dan reepitelisasi kulit selama infeksi kulit, dan regulasi diferensiasi sel dendritik.⁷

Peran *cathelicidin* sebagai antiseptis dibuktikan melalui uji coba pada berbagai model hewan berdasarkan beberapa parameter seperti penurunan jumlah bakteri dalam darah dan organ lain, endotoksin dan pelepasan sitokin proinflamasi TNF- α yang lebih rendah dalam plasma, serta penurunan syok endotoksik dan kematian pada hewan coba. Sejalan dengan ini, *cathelicidin* secara signifikan mengurangi respon proinflamasi yang diinduksi endotoksin (LPS) dan terlindungi dari endotoksemia. Fungsi antiendotoksin dan anti infeksi dari *cathelicidin* karena kemampuannya secara selektif memodulasi jalur persinyalan imun dan secara selektif menekan kemampuan agonis *Toll Like Receptor* (TLR) seperti LPS bakteri untuk upregulasi respon inflamasi selama infeksi sehingga mengeliminasi inflamasi yang tidak terkontrol yang terkait dengan sepsis.⁸

Beberapa penelitian mengenai kadar *cathelicidin* pada pasien sepsis telah dilaporkan. Studi oleh Leaf dkk⁹ melaporkan hubungan antara rendahnya kadar *cathelicidin* pada pasien sepsis dengan meningkatnya mortalitas 90 hari. Studi kohort prospektif oleh Barbeiro dkk¹⁰ terhadap 183 pasien dengan kesimpulan terjadi downregulasi *cathelicidin* pada pasien syok sepsis. Studi lain dilaporkan oleh Jeng dkk¹¹ mengenai kadar *cathelicidin* yang secara signifikan lebih rendah pada 2 kelompok penyakit kritis (dengan dan tanpa sepsis) dibandingkan dengan kontrol sehat.

Beratnya sepsis dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya usia yang lebih tua (>65 tahun), individu dengan penyakit paru obstruksi kronis, keganasan, penyakit ginjal kronik, penyakit hati kronik, diabetes mellitus, malnutrisi, dan penggunaan obat immunosupresan.¹²

I.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana hubungan antara kadar cathelicidin dengan beratnya infeksi.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar cathelicidin dengan beratnya infeksi.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan kadar cathelicidin pada pasien syok sepsis dan non sepsis.
2. Membandingkan kadar cathelicidin pada pasien syok sepsis dan sepsis
3. Membandingkan kadar cathelicidin pada pasien sepsis dan non sepsis

I.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara kadar cathelicidin dengan beratnya infeksi agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Sepsis

II.1.1 Definisi Sepsis

Berdasarkan *The Third International Consensus (Sepsis-3)*, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi dari respons host terhadap infeksi.¹ Definisi sepsis dan syok septik yang berfokus pada respon inflamasi *host* tetap tidak berubah sejak konferensi konsensus pertama yang diadakan pada tahun 1991. Kemajuan dalam pemahaman patofisiologi sepsis, menunjukkan reaksi *host* terhadap infeksi yang melibatkan tidak hanya aktivasi pro dan anti-inflamasi tetapi juga modifikasi pada jalur non-imunologis (kardiovaskular, neurologis, hormonal, metabolik dan pembekuan), telah mengarahkan para ahli untuk merevisi definisi sepsis.¹³ Istilah sebelumnya menggunakan *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*, sepsis berat dan syok septik namun pada istilah baru berdasarkan konsensus sepsis-3 menghilangkan kata sepsis berat menjadi sepsis dan syok sepsis.¹⁴

Epidemiologi sepsis sulit dipastikan. Diperkirakan lebih dari 30 juta orang terkena sepsis setiap tahun di seluruh dunia dan berpotensi menyebabkan 6 juta kematian setiap tahun. Tingkat kematian akibat sepsis, sesuai data dari *Surviving Sepsis Campaign 2012*, sekitar 41% di Eropa dan 28.3% di Amerika Serikat. Namun tidak ada perbedaan jika disesuaikan dengan tingkat keparahan penyakit.²

Faktor risiko terkait kejadian sepsis diantaranya usia sangat muda (<1 tahun) dan usia tua (>75 tahun) atau orang yang sangat frail, diabetes mellitus, keganasan, penyakit ginjal kronik, kondisi immunosupresi, luka bakar, bedah mayor, hospitalisasi berkepanjangan, penggunaan kateter, dan hemodialisis. Sepsis merupakan kegawatdaruratan medis yang menggambarkan respon imun sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang memicu disfungsi organ tahap akhir dan kematian. Meskipun terdapat kemajuan yang signifikan dalam pemahaman tentang patofisiologi sindrom klinis ini, kemajuan dalam alat pemantau hemodinamik, dan tindakan resusitasi, sepsis tetap merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien penyakit kritis.²

II.1.2 Etiologi

Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri, jamur atau virus. Penyebab dari sepsis tersebar adalah bakteri gram negatif dengan persentase 60% sampai 70% kasus, menghasilkan berbagai produk yang dapat menstimulasi sel imun. Sel tersebut akan terpacu untuk melepaskan mediator inflamasi, produk yang berperan penting adalah LPS.¹⁵

Suatu studi tahun 2009 dari *International Registry of Patients* dengan sepsis menunjukkan beberapa karakteristik dasar dari proses sepsis berdasarkan data dari 11.000 pasien dari 37 negara. Dari total pasien ini, 57% mengalami infeksi gram negatif, 44% infeksi Gram positif, dan 11% infeksi jamur (beberapa memiliki infeksi campuran, sehingga totalnya 100%).¹⁶

Lebih spesifik lagi pada penelitian oleh Novosad dkk, melaporkan bahwa patogen yang paling umum diidentifikasi dari darah pada 30% pasien adalah *Staphylococcus spp* (termasuk *S. aureus* dan *Staphylococcus* negatif koagulase), *Escherichia coli*, dan *Streptococcus spp*. Studi Novosad dkk tahun 2016 melaporkan bahwa penyakit yang paling umum yang menyebabkan sepsis adalah pneumonia 35%, infeksi saluran kemih 25%, infeksi gastrointestinal 11%, dan infeksi kulit/ jaringan lunak 11%.¹⁷

Sepsis dapat berasal dari sumber infeksi di berbagai tempat, seperti bakteremia, infeksi saluran napas bagian bawah, infeksi intraabdomen, infeksi saluran kemih, infeksi endovaskular, dan infeksi kulit dan jaringan lunak. Infeksi saluran pernapasan merupakan penyebab utama sepsis dan syok sepsis dengan kira-kira setengah dari kejadian sepsis berasal dari infeksi ini. Penyebab tersering berikutnya adalah infeksi yang berasal dari sistem genitourinarius dan abdomen, bakteremia dan sumber yang tidak diketahui.¹⁸

II.1.3 Patofisiologi Sepsis

Patofisiologi sepsis bersifat kompleks dan multifaktorial. Infeksi akan memicu respon host yang lebih kompleks, bervariasi dan berkepanjangan, dimana mekanisme proinflamasi dan antiinflamasi berkontribusi pada pembersihan infeksi dan pemulihan jaringan di satu sisi namun menyebabkan disfungsi organ dan infeksi sekunder di sisi lain. Respon spesifik pada setiap pasien tergantung pada patogen penyebab (beban dan virulensi) dan host (karakteristik genetik dan penyakit penyerta). Secara umum, reaksi proinflamasi (bertujuan menghilangkan patogen) dianggap bertanggung jawab atas kerusakan jaringan kolateral pada

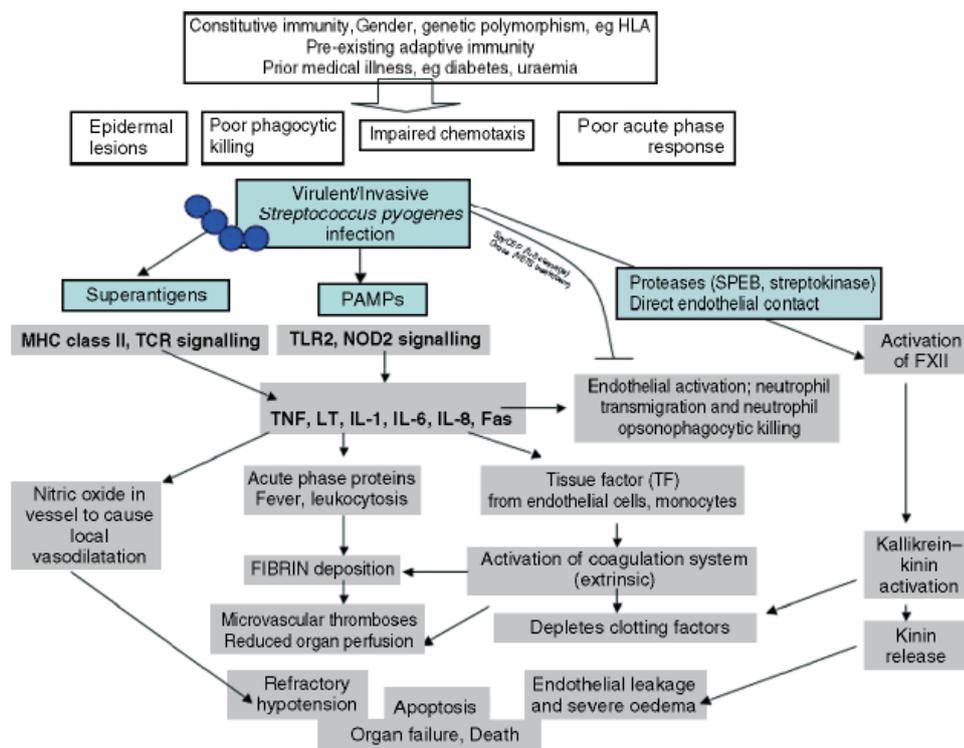
sepsis sedangkan respon antiinflamasi terlibat dalam peningkatan kerentanan terhadap infeksi sekunder.¹⁹

Langkah pertama dalam inisiasi respon *host* terhadap patogen adalah aktivasi sel imun *innate* yang terutama terbentuk oleh makrofag, monosit, neutrofil, dan *natural killer cell*. Hal ini terjadi melalui ikatan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) seperti endotoksin bakteri dan β glukan fungi terhadap *pattern recognition receptors* spesifik sel-sel tersebut. Interaksi lain yaitu *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang merupakan materi intraselular atau molekul yang dilepaskan dari sel host yang mati atau rusak seperti adenosin trifosfat dan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) mitokondria. Ini akan mengikat reseptor spesifik pada monosit dan makrofag seperti *tol-like receptors* (TLR), *C-type leptin receptors*, *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors* (NOD-like receptors) and *retinoic acid inducible gene-1 like receptors* (RIG-1 like receptors). Hal ini menyebabkan aktivasi jalur transduksi sinyal intraselular yang menyebabkan transkripsi dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α), Interleukin-1 (IL-1), dan Interleukin-6 (IL-6).² Selain itu, beberapa *pattern recognition receptors* (PRR) seperti *NOD-like receptor* dapat berkumpul membentuk kompleks protein yang lebih besar yang disebut *inflammasome* yang terlibat dalam produksi sitokin penting seperti IL-1 β dan IL-18 serta *caspase* yang terlibat dalam apoptosis.^{2,19,20}

Neutrofil dan makrofag dikenal sebagai sel fagosit. Keduanya membunuh bakteri melalui sejumlah proses. Langkah pertama sel fagosit membunuh bakteri melalui fagositosis patogen. Kombinasi proses dalam neutrofil bertanggung jawab

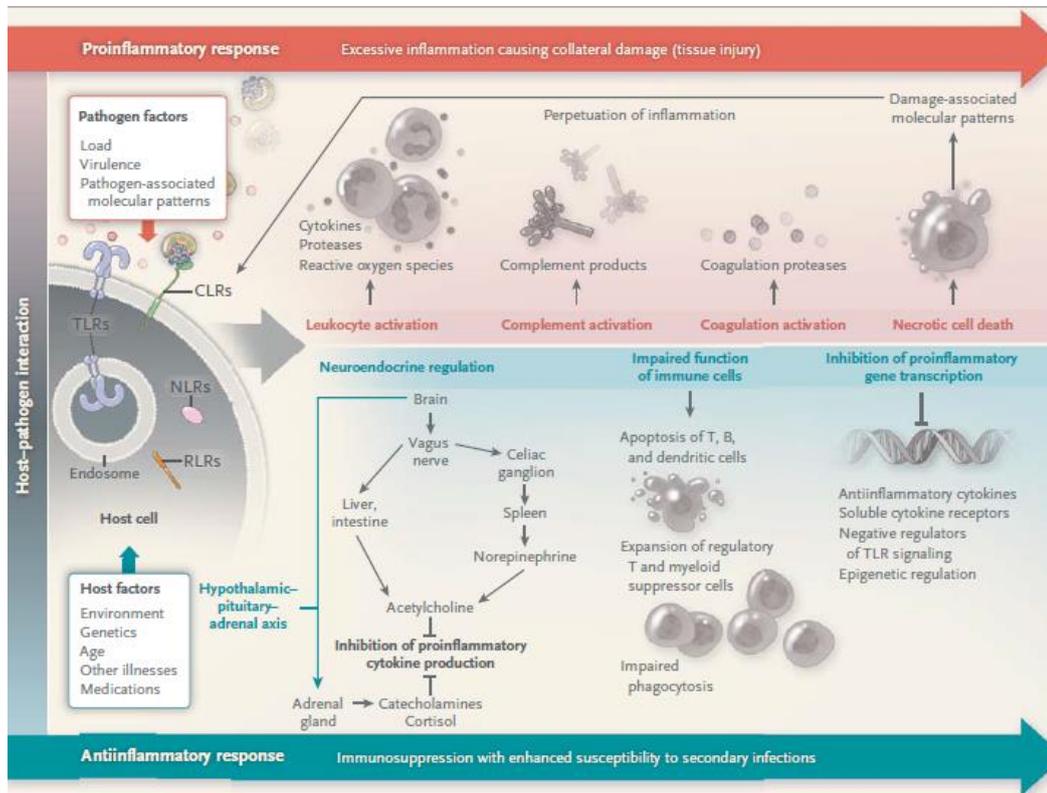
dalam membunuh bakteri. Bakteri yang difagositosis berada di dalam vakuola, fagosom yang menyatu dengan butiran intraselular tertentu untuk membentuk fagolisosom. Neutrofil secara alami mengandung butiran yang memiliki sifat antimikroba. Butiran primer mengandung α defensin, protease antibiotik seperti *cathepsin G* dan *elastase*, serta mieloperoksidase dan protein yang meningkatkan permeabilitas bakteri. Butiran sekunder juga mengandung peptida antimikroba. Perpaduan butiran neutrofil dengan bakteri menyebabkan penurunan pH dan protease yang poten dan berfokus untuk membunuh patogen.¹⁶

Sitokin proinflamasi menyebabkan aktivasi dan proliferasi leukosit, aktivasi sistem komplemen, peningkatan regulasi molekul adhesi endotel dan ekspresi kemokin, produksi *tissue factor*, dan induksi reaktan fase akut hati. Pada sepsis, respons imun di atas berlebihan yang mengakibatkan kerusakan kolateral dan kematian sel dan jaringan tubuh.²



Gambar 2.1 Patofisiologi sepsis²¹

Terdapat mekanisme imunitas humoral, seluler, dan saraf yang mengurangi efek yang berpotensi membahayakan akibat respon proinflamasi. Fagosit dapat berubah menjadi fenotipe antiinflamasi yang menyebabkan perbaikan jaringan, sel T regulator dan *myeloid derived suppressor cell* akan mengurangi inflamasi. Selain itu, mekanisme saraf dapat menghambat inflamasi, disebut refleks neuroinflamasi. Input sensoris diteruskan melalui nervus vagus aferen ke batang otak, dimana nervus vagus aferen mengaktifasi nervus splenic di flexus celiac, menghasilkan pelepasan norepinefrin di limfa dan asetilkolin oleh subset sel T CD4+. Pelepasan asetilkolin menargetkan reseptor $\alpha 7$ kolinergik pada makrofag, menekan pelepasan sitokin proinflamasi.¹⁹



Gambar 2.2 Respon host terhadap sepsis¹⁹

Beberapa studi terhadap pasien yang bertahan dari sepsis menunjukkan adanya mekanisme immunosupresi, ditandai berkurangnya ekspresi *human leukocyte antigen-DR* (HLA-DR) pada sel myeloid. Penelitian lain mendokumentasikan berkurangnya respon leukosit terhadap patogen pada pasien sepsis. Selain lien, paru-paru juga menunjukkan bukti immunosupresi, keduanya meningkatkan ekspresi ligan reseptor penghambat sel T pada sel parenkim. Peningkatan apoptosis, terutama sel B, sel T CD4+, dan sel dendritik folikular, terlibat dalam immunosupresi terkait sepsis. Regulasi epigenetik ekspresi gen juga berperan dalam immunosupresi terkait sepsis.¹⁹

II.1.4 Identifikasi Sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon host terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut dari total skor *Sequential Organ Failure Assessment* (tabel 1) ≥ 2 poin akibat infeksi. Skor SOFA ≥ 2 menunjukkan risiko kematian sekitar 10% pada populasi di Rumah Sakit dengan kecurigaan infeksi.¹

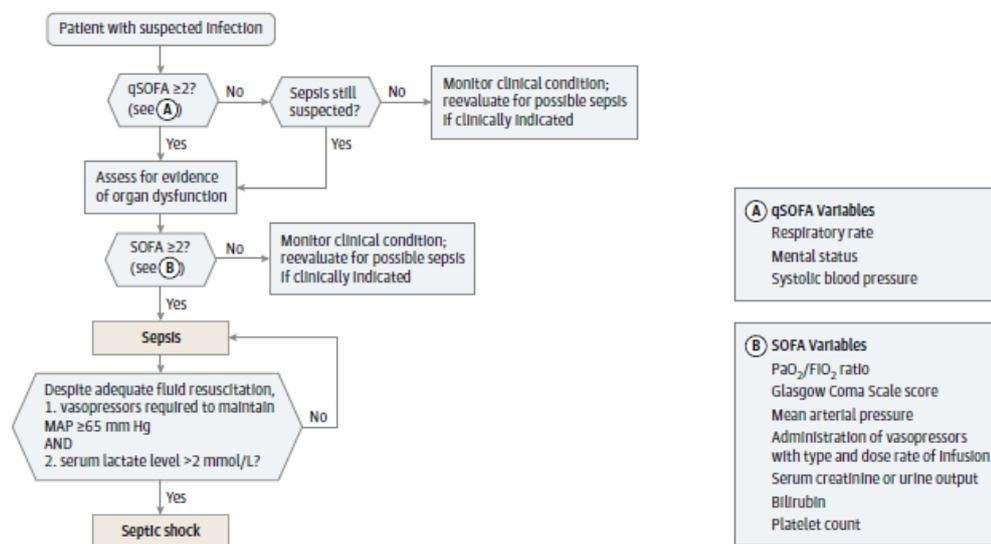
Tabel 2.1 Skor Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment^{1,2}

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥ 400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, $\times 10^3/\mu\text{L}$	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥ 70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Suatu modalitas yang lebih sederhana untuk mengidentifikasi pasien dewasa dengan kecurigaan infeksi dengan *outcome* yang buruk yaitu menggunakan skor quick SOFA (qSOFA). Adapun komponen pada qSOFA seperti pada tabel 2. Untuk pasien dengan kecurigaan infeksi di ICU skor SOFA memiliki validitas prediksi yang lebih superior dibanding qSOFA.^{1,22}

Tabel 2.2 Kriteria quick SOFA (qSOFA)²³

qSOFA (Quick SOFA) Criteria	Points
Respiratory rate ≥ 22 /min	1
Change in mental status	1
Systolic blood pressure ≤ 100 mmHg	1



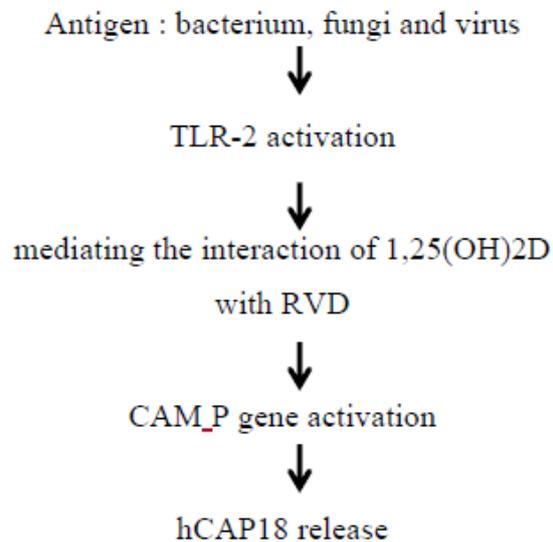
Gambar 2.3 Operasionalisasi kriteria klinis identifikasi pasien sepsis dan syok sepsis¹

II.2 Cathelicidin

Cathelicidin merupakan jenis peptida antimikroba yang pada manusia disebut juga sebagai hCAP18 atau LL-37, peptida molekul kecil (terdiri dari 12-100 asam amino) dengan aktivitas antimikroba spektrum luas dan diperkirakan berfungsi sebagai sistem imun *innate* yang merupakan pertahanan awal terhadap mikroorganisme. *Cathelicidin* disintesis oleh sel PMN, monosit, limfosit, mastosit, dan sel epitel misalnya keratinosit atau sel saluran cerna, saluran napas dan endotel genital.^{7,24}

Cathelicidin memiliki massa molekul 18 kDa sehingga disebut juga hCAP18 dengan struktur α helix dan 2 jembatan disulfida antara 2 molekul sistein (C85-C96 dan C107-C124). Molekul hCAP18 mengandung domain N-terminal tidak aktif (lokasi cathelin) dan C-terminal AMP (LL-37). Sebagian besar *cathelicidin* disimpan dalam butiran neutrofil atau makrofag yang berkontribusi pada mekanisme aktivitas antimikroba. Setelah aktivasi hCAP18, LL-37 dilepaskan ke plasma, kemudian aktivitas antimikroba dilakukan dengan struktur α -heliks. Komposisi ionik, pH atau salinitas di lingkungannya mempengaruhi struktur α -heliks, mengganggu aktivitas antibakteri dari LL-37.^{7,25} Pada orang sehat, kadar plasma hCAP18 yaitu 50-80 ng/mL.⁷

Vitamin D memediasi sintesis *cathelicidin* melalui ekspresi reseptor vitamin D. Molekul mikroba, seperti asam lipoteikoat, peptidoglikan, dan lipopolisakarida atipikal dari spesies *Leptospira* dan *Porphyromona gingivalis*, *lipomanan* dari famili mikobakterium, sejumlah antigen virus dan jamur, mengaktifkan TLR-2, kemudian reseptor akan memicu respon yang dimediasi oleh vitamin D berupa interaksi antara 1,25 (OH) 2D dan reseptor vitamin D. Interaksi ini akan mengaktifkan gen *Cyclic Adenosine Monophosphate* (CAMP) untuk mengekspresikan *cathelicidin*. Peningkatan atau penurunan ekspresi reseptor vitamin D akan mengubah level *cathelicidin*. Dengan adanya rangsangan oleh infeksi, tingkat vitamin D juga meningkatkan ekspresi TLR-2, memungkinkan peningkatan respon terhadap aktivasi TLR.⁷



Gambar 2. 4 Sintesis Cathelicidin/ hCAP18⁷

Peptida antimikroba *Cathelicidin* memiliki beberapa mekanisme kerja yaitu aktivitas antimikroba, kemotaksis PMN, aktivitas monosit, limfosit, dan mastosit, pelepasan histamin oleh sel mast, stimulasi ekspresi gen, aktivitas anti toksik terkait lipopolisakarida seperti endotoksin basil gram negative, angiogenesis, aktivasi sel epitel selama trauma dan reepitelisasi kulit selama infeksi kulit, dan regulasi diferensiasi sel dendritik.⁷

II.2.1 Fungsi Biologi Cathelicidin

A. Aktivitas mikrobisidal direk

Cathelicidin memiliki aktivitas antimikroba berspektrum luas terhadap berbagai bakteri Gram-positif (*S. aureus*, *Streptococcus Grup A*, *Bacillus megaterium*), bakteri Gram negatif (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Salmonella minnesota*), dan jamur (*C. albicans*) dan juga memiliki aktivitas antivirus terhadap *virus herpes simpleks*, HIV-1, dan *virus vaksinia*.²⁶

Secara umum diketahui bahwa *cathelicidin* berinteraksi dengan membran bakteri dan jamur yang bermuatan negatif dan menyebabkan disrupsi membran. Mekanisme aksi *cathelicidin* yang paling diterima adalah model *carpet*, model *barrel-stave*, model *toroidal pore*. Berdasarkan model *carpet*, peptida diatur paralel dengan permukaan sel namun tidak berinterkalasi ke dalamnya. Tekanan dari molekul sangat kuat sehingga menyebabkan terganggunya membran sel. Pada mekanisme *barrel-stave*, peptida digabungkan secara tegak lurus pada membran membentuk *barrel* dengan peptida sebagai *stave*. Komponen protein non-polar berinteraksi dengan lipid membran dan bagian polar membentuk pori-pori di membran sel. Akhirnya, teori *toroidal pore* menggambarkan pembentukan pori-pori di membran sel di mana komponen hidrofilik berinteraksi dengan residu fosfolipid, sedangkan bagian hidrofobik dengan lipid. Efek dari semua mekanisme ini adalah disintegrasi membran sel dan sebagai akibatnya, kematian patogen. Selain itu, *cathelicidin* juga dapat menembus ke dalam sel untuk mengikat atau mendegradasi beberapa molekul yang penting untuk kehidupan sel patogen.²⁴

Pentingnya *cathelicidin* secara *in vivo* dalam pencegahan infeksi didukung oleh studi bahwa defisiensi *cathelicidin* dan *Human Neutrophil Peptide* (HNP) pada pasien dengan morbus kostmann bertanggung jawab atas keparahan infeksi pada penyakit ini. Selain membunuh mikroba, penting untuk diketahui bahwa konsentrasi *cathelicidin* yang tinggi mungkin bersifat sitotoksik pada sel eukariotik. Sitotoksitas ini telah diamati secara *in vitro* terhadap leukosit, sel T, dan eritrosit. Namun, efek sitotoksik berbahaya dari *cathelicidin* dilemahkan oleh

komponen serum seperti apolipoprotein A, dan lipoprotein lain yang mengikat *cathelicidin*.²⁶

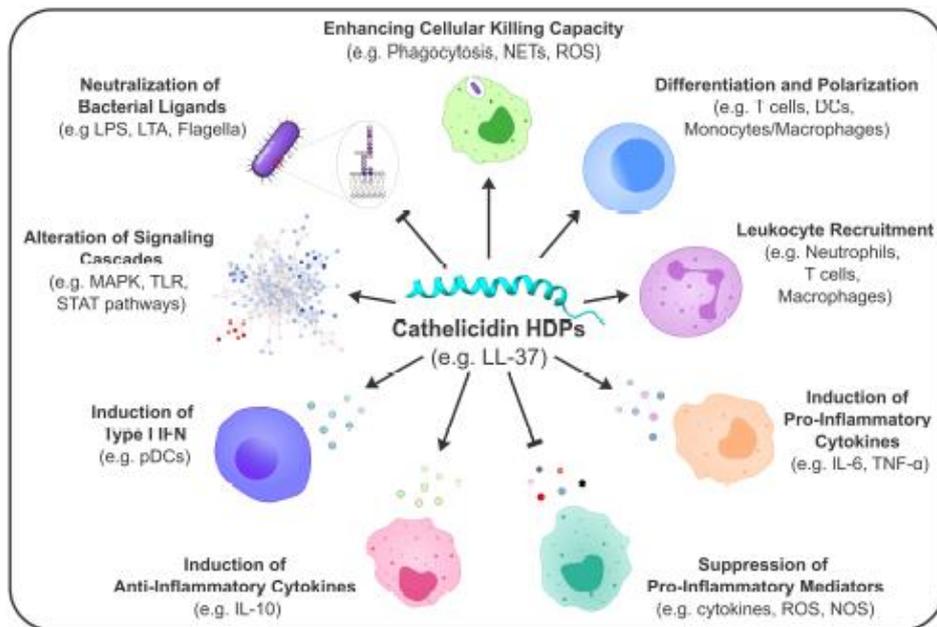
B. Netralisasi Produk Mikroba

Cathelicidin berpotensi untuk mencegah sepsis atau syok septik yang terkait dengan infeksi bakteri patogen dengan menghambat pelepasan komponen toksik yang menyebabkan kerusakan jaringan berlebihan dan inflamasi karena kemampuannya untuk mengikat dan menetralkan LPS dan LTA. *Cathelicidin* dapat terikat pada LPS menyebabkan penekanan terhadap interaksi LPS dengan protein pengikat LPS. Selanjutnya, *cathelicidin* menekan ekspresi TNF- α yang diinduksi LPS.^{26,27}

C. Aktivitas Imunostimulasi dan Imunomodulasi

Ekspresi *cathelicidin* yang terinduksi dalam fagosit dan jaringan yang mengalami infeksi bakteri (misalnya, kulit, usus, dan trakea) berkontribusi pada fungsi perlindungan jaringan. Begitu mikroba berhasil menembus penghalang epitel dan kulit akan merangsang produksi dan pelepasan *cathelicidin* oleh sel epitel, neutrofil, dan makrofag. Melalui efek autokrin, *cathelicidin* yang dilepaskan dapat mengaktifkan keratinosit untuk menghasilkan kemoatraktan neutrofil, seperti IL-8/ CXCL8 dan MIP-3 α / CCL20. *Cathelicidin* juga telah terbukti secara langsung menyebabkan perekrutan neutrofil, sel T, dan monosit. Penting diketahui bahwa peptida ini memperpanjang masa hidup neutrofil melalui kemampuannya dalam menekan apoptosis neutrofil. Selain itu, *cathelicidin* diekspresikan dalam sel mast, yang akan menuju ke lokasi jejas dan infeksi, dan

aktif untuk melepaskan mediator inflamasi. *cathelicidin* menunjukkan peran penting dalam imunitas adaptif dengan menginduksi sel T dan migrasi sel dendritik. Selain itu, *cathelicidin* merangsang diferensiasi sel dendritik, memodifikasi ekspresi dan fungsi reseptor fagositik, serta mengatur ekspresi molekul kostimulasi di sel dendritik yang distimulasi LPS.^{24,26,27}

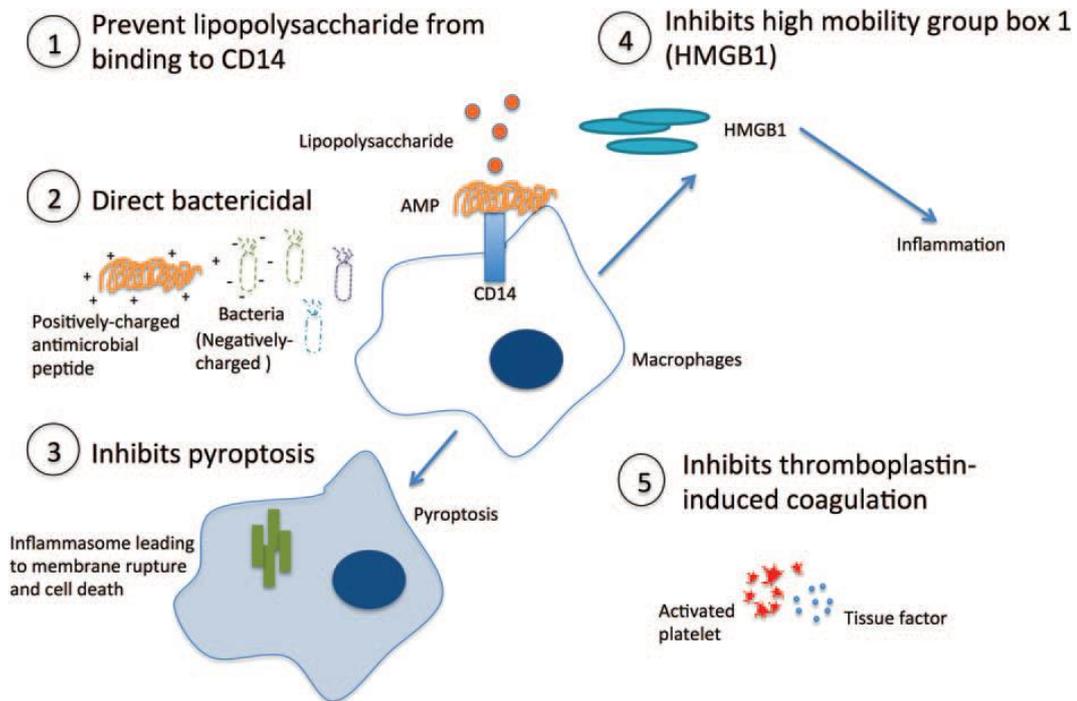


Gambar 2.5 Aktivitas Imunomodulasi Cathelicidin²⁷

II.3 Hubungan Cathelicidin dan Sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ sebagai akibat dari perubahan respon host terhadap suatu infeksi. Dalam studi kohort nasional yang dilakukan di Amerika Serikat, sepsis menyebabkan lebih dari 215.000 kematian setiap tahun, terhitung 29% dari semua penyebab kematian. Sepsis dikaitkan dengan disregulasi kematian sel termasuk apoptosis limfosit dan autofagi.²⁸

Cathelicidin merupakan pertahanan epitel terhadap infeksi dan secara konstitusif diekskresikan ke dalam aliran darah oleh sel imun. *Cathelicidin* dapat melindungi terhadap infeksi bakteri dan memiliki sifat imunomodulator.¹⁰ LL-37 yang merupakan bentuk aktif dari *cathelicidin* mencegah apoptosis sel endotel dan menghambat piroptosis yang diinduksi LPS/ATP pada makrofag invitro dan tikus sepsis. Apoptosis tergantung pada *caspase-3* dan tidak terkait dengan adanya inflamasi sedangkan piroptosis dimediasi oleh *caspase-1* yang diinisiasi oleh PAMP dan/atau DAMP. Jenis kematian sel ini dikaitkan dengan pecahnya membran plasma yang diikuti dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan aktivasi inflammasome yang menyebabkan "badai sitokin" dan berkontribusi pada disfungsi berbagai organ. Penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa LL-37 terbukti berpindah ke nukleus setelah terjadi infeksi yang berat, yang mengarah ke hipotesis bahwa peptida ini dapat bertindak sebagai faktor transkripsi dalam mengontrol ekspresi gen mediator septik. Hal ini menunjukkan bahwa cathelicidin mungkin berperan dalam patogenesis sepsis.²⁸ Beberapa studi akhir-akhir ini menyatakan bahwa terjadi penurunan kadar cathelicidin pada syok sepsis dan pasien penyakit kritis.^{10,11}



Gambar 2.6 Peran peptida antimikroba pada sepsis²⁸

Suatu studi kohort prospektif oleh Barbeiro dkk (2009) mengenai penurunan kadar *cathelicidin* pada syok sepsis. Penelitian dilakukan terhadap 183 pasien yang terdiri dari 23 individu sehat dan 69 pasien dirawat di ICU untuk kasus non infeksi, 28 kasus sepsis berat, 46 kasus syok sepsis, dan 17 kasus fase penyembuhan. Pada penelitian ini didapatkan adanya penurunan regulasi *cathelicidin* selama infeksi berat. Beberapa laporan menyatakan bahwa *cathelicidin* menginduksi stimulasi monosit yang diturunkan dari darah perifer. Selain itu, *cathelicidin* sebagai modulator dari respon inflamasi yang dimediasi TLR, yang menghambat pelepasan sitokin dan aktivasi *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) sekunder untuk stimulasi TLR. Mekanisme menjadi kompleks karena *cathelicidin* merupakan peptida imunomodulator yang bersifat pro dan anti inflamasi tergantung kondisi lingkungan, mengontrol infeksi dengan memodulasi

respon imun *host* dan ekspresinya mengalami disregulasi pada berbagai kondisi inflamasi kronik. Dengan mempertimbangkan adanya produksi endogen *cathelicidin* pada leukosit yang bersirkulasi, peningkatan sinyal *Nuclear Factor Kappa B* (NF-kB) dan p38 MAPK memicu pelepasan sitokin proinflamasi dan pada kondisi infeksi sistemik yang berat dapat lebih jauh memicu kaskade sepsis. Dengan demikian, hipotesis dari penelitian ini bahwa penurunan regulasi *cathelicidin* mungkin merupakan mekanisme perlindungan untuk menghindari respon inflamasi sistemik lebih lanjut.¹⁰

Studi potong lintang oleh Jeng dkk (2009) terhadap 24 pasien penyakit kritis yang dirawat di ICU dan didiagnosis sepsis, 25 pasien ICU yang tidak didiagnosis sepsis, dan 21 individu sehat yang tidak dirawat sebagai kontrol. Studi ini menilai perubahan status vitamin D dan kadar peptida antimikroba pada pasien penyakit kritis yang dirawat di ICU. Pada studi ini disimpulkan bahwa kadar plasma *cathelicidin* secara signifikan lebih rendah pada 2 kelompok penyakit kritis (dengan sepsis dan tanpa sepsis) dibandingkan dengan kontrol sehat (ANOVA, $p=0.002$).¹¹

Studi cohort prospektif oleh Leaf dkk (2015) pada pasien penyakit kritis, didapatkan adanya hubungan antara rendahnya kadar *cathelicidin* dengan kejadian sepsis dan mortalitas 90 hari.⁹