

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Sepsis, suatu sindrom kelainan fisiologis, patologis, dan biokimia yang disebabkan oleh infeksi, merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama.¹ Sepsis maupun syok sepsis merupakan beban global yang semakin besar dan tantangan bagi dokter karena meningkatnya insiden dan kompleksitas patofisiologis, molekuler, genetik, dan klinis yang besar.² Berdasarkan *Third International Consensus (Sepsis-3)*, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi, sedangkan syok septik didefinisikan sebagai suatu bagian dari sepsis dimana kelainan sirkulasi dan metabolisme sel yang mendasarinya cukup parah sehingga dapat meningkatkan angka kematian secara signifikan.¹

Identifikasi dini dan penatalaksanaan yang tepat diawal setelah berkembangnya sepsis akan memberikan hasil akhir yang lebih baik.³ Menurut *Third International Consensus* mengenai sepsis dan syok sepsis (Sepsis-3), sepsis harus dicurigai pada pasien dengan infeksi yang berasal dari sumber infeksi apa pun. Pada subjek ini, Penilaian cepat dari *Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)* harus dipertimbangkan, dimana hasil ≥ 2 menunjukkan pasien memiliki risiko kematian di rumah sakit yang lebih tinggi. Pedoman tahun 2021 melarang penggunaan qSOFA sebagai satu-satunya alat skrining, dan merekomendasikan penggunaan *National Early Warning Score (NEWS)* atau *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)* karena sensitivitasnya yang lebih baik dibandingkan qSOFA dalam memprediksi hasil akhir pasien.^{2,3,4}



Dalam keadaan darurat, selama rawat inap dan rawat jalan, hemogram lah salah satu pemeriksaan invasif minimal yang paling terjangkau dan at diakses serta dapat sangat berguna dalam pengelolaan penyakit.

Hemogram-derived ratios (HDR), termasuk *Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)*, *Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)*, *Monocytes-Lymphocyte Ratio (MLR)*, *Neutrophil-Platelet Ratio (NPR)* dan *Systemic Immune-Inflammation Index (SII)*, dapat berfungsi sebagai penanda pengganti peradangan sistemik dan berbagai penelitian menunjukkan bahwa penanda tersebut dapat menjadi penanda peradangan yang sangat berguna dan dapat diandalkan serta prediktor tingkat keparahan dan kematian.⁵

Disfungsi imun dan disfungsi koagulasi menyertai seluruh proses terjadinya dan perkembangan sepsis. Neutrofil dan limfosit merupakan sel imun yang berperan penting dalam respon imun. Trombosit adalah faktor kunci yang mempengaruhi fungsi koagulasi dan respon inflamasi.⁶ Pada beberapa penelitian tingkat NPR secara signifikan berhubungan dengan kematian dan hubungannya tetap signifikan bahkan setelah penyesuaian multivariabel.⁷ Namun penelitian yang menganalisis hubungan NPR dengan tingkat keparahan sepsis hingga saat ini masih sangat terbatas.

Berdasarkan adanya hubungan yang dapat dikaitkan terhadap nilai neutrofil dan platelet terhadap sebuah proses inflamasi, diduga dapat juga memprediksi tingkat keparahan dari keadaan sepsis. Di antara semua *biomarker* sepsis yang sudah diteliti, parameter dengan darah rutin khususnya *Neutrophil-Platelet Ratio* dapat mewakili pemeriksaan yang berharga, karena darah rutin mewakili tes laboratorium lini pertama yang paling sering dilakukan di semua fasilitas klinis, dari unit gawat darurat hingga *Intensive Care Unit (ICU)*, tes ini juga mudah dilakukan, murah, dan tersedia di semua fasilitas kesehatan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *NPR* dengan tingkat keparahan sepsis, agar dapat menjadi *biomarker* efektif dan efisien dalam memprediksi tingkat keparahan dan mortalitas pasien sepsis.

1.2. RUMUSAN MASALAH



Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah **bagaimana hubungan antara rasio Neutrofil Platelet dengan tingkat severitas pada pasien Sepsis.**

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil platelet dengan tingkat severitas pada pasien sepsis

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui presentase neutrophil pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
2. Mengetahui nilai platelet pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
3. Mengetahui presentase rasio neutrofil platelet pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
4. Menganalisis hubungan antara rasio neutrofil platelet dengan severitas pasien sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai nilai rasio neutrofil platelet dapat berperan dalam menilai tingkat severitas pada pasien sepsis sehingga dapat menjadi alat deteksi awal untuk manajemen pasien sepsis. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi tambahan wawasan ilmiah dan memberikan informasi mengenai hubungan antara rasio neutrofil platelet dengan tingkat severitas pada pasien sepsis, sehingga dapat dijadikan acuan untuk penelitian yang lebih berkembang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. SEPSIS

II.1.4. Defenisi

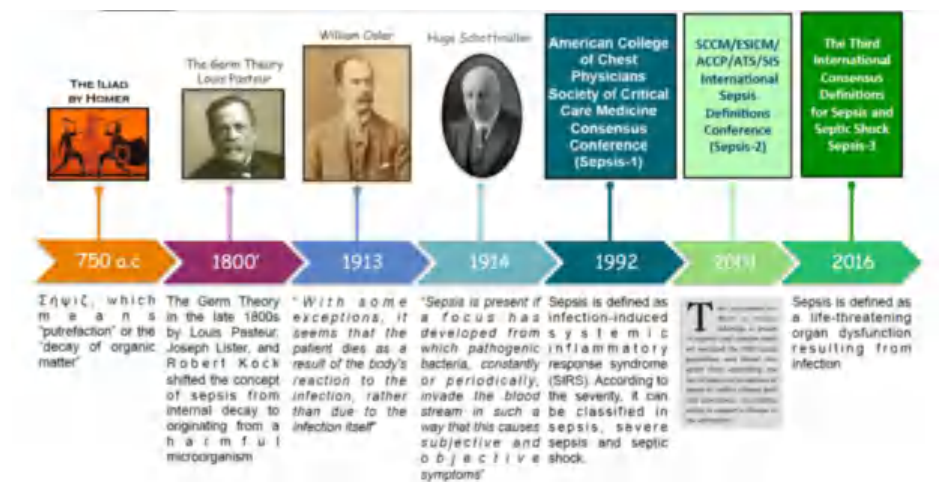
Berdasarkan *Third International Consensus* (Sepsis-3), sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Definisi baru ini menekankan keunggulan respon host nonhomeostatis terhadap infeksi, potensi kematian yang jauh melebihi infeksi biasa, dan perlunya pengenalan segera serta menekankan peran penting respon imun bawaan dan adaptif dalam perkembangan sindrom klinis sepsis.^{1,3,8}

Definisi sepsis secara komprehensif telah terus dikembangkan dan disempurnakan selama beberapa dekade terakhir. Meskipun pemahaman kita tentang asal usul, patofisiologi, dan mekanisme imunologi sepsis telah mengalami kemajuan selama tiga dekade terakhir, pilihan kita untuk melakukan intervensi terapeutik yang berhasil dan spesifik masih terbatas. Hanya resusitasi cairan tepat waktu dan pemberian antibiotik spektrum luas secara dini telah terbukti mengurangi angka kematian. Faktor yang menentukan adalah waktu diagnosis yang benar dan permulaan tindakan kausal, suportif, dan tambahan. Hal ini berarti bahwa peningkatan kesadaran akan sepsis dan promosi inisiatif peningkatan kualitas di bidang sepsis secara efektif meningkatkan kelangsungan hidup pasien, bersamaan dengan pengembangan diagnostik dan intervensi baru.^{2,8}

Menurut *Third International Consensus* mengenai sepsis dan syok septik (Sepsis-3), sepsis harus dicurigai pada pasien dengan infeksi yang berasal dari sumber infeksi apa pun. Pada subjek ini, A *Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)* harus dipertimbangkan, dimana hasil ≥ 2 enunjukkan pasien memiliki risiko kematian di rumah sakit yang lebih tinggi. Namun, pedoman tahun 2021 melarang penggunaan *qSOFA* sebagai tu-satunya alat skrining, dan merekomendasikan penggunaan skor



National Early Warning Score (NEWS) atau *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)* karena sensitivitasnya yang lebih baik dibandingkan *qSOFA* dalam memprediksi hasil akhir pasien. Diagnosis sepsis dipastikan jika skor *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* ≥ 2 . Syok septik ditentukan oleh kebutuhan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) pasien ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum ≥ 2 mmol/L.^{2,4}



Gambar 2.1. Timeline evolusi definisi sepsis.¹¹

II.1.5. Epidemiologi

Baik sepsis maupun syok septik merupakan beban global yang semakin besar dan tantangan bagi dokter gawat darurat karena meningkatnya insiden dan kompleksitas patofisiologis, molekuler, genetik, dan klinis yang besar. Insiden sepsis dan syok septik terus meningkat sejak definisi konsensus pertama (Sepsis-1) pada tahun 1991, mencapai sekitar 49 juta kasus sepsis dan 11 juta kematian terkait sepsis di seluruh dunia pada tahun 2017. Data ini membuat *World Health Organization (WHO)* menyatakan sepsis sebagai prioritas kesehatan global.²



Setelah 2 dekade definisi sepsis sebagian besar tidak berubah, definisi sepsis-3 dibuat pada tahun 2016 berdasarkan bukti baru untuk mengatasi masalah terkait sensitivitas dan spesifisitas definisi sebelumnya. Secara

umum, sebagian besar pasien memenuhi kriteria 'sepsis berat' (Sepsis-2) dan kriteria 'sepsis' (Sepsis-3), dan sebuah analisis dari Inggris memperkirakan peningkatan insiden serupa pada pasien dewasa yang sakit kritis menurut kedua definisi tersebut (dari 88 menjadi 102 kasus per 100.000 orang).^{9,10}

Prevalensi sepsis secara keseluruhan, yang didefinisikan menggunakan kriteria *Third International Consensus for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*, adalah 22,4% dan berkisar antara 20,9% di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah ke bawah (LICs/LMICs) hingga 24,5% di negara-negara berpendapatan menengah ke atas. Sepsis akibat infeksi pernafasan, intraabdominal, dan saluran kemih adalah penyebab paling umum, dan lebih dari separuh patogen adalah bakteri gram negatif. Lebih dari sepertiga pasien telah meninggal dalam 90 hari, dengan angka kematian yang disesuaikan lebih tinggi di negara-negara LICs/LMIC dibandingkan di negara-negara berpendapatan tinggi.^{9,10}

II.1.3. Etiologi

Sepsis adalah penyakit yang sangat heterogen baik dari segi etiologi dan patogenesis. Bakteri gram negatif merupakan patogen yang paling sering menyebabkan sepsis dengan presentase 60-70% kasus, diikuti oleh bakteri gram positif (dengan angka kejadian 20-40% dari keseluruhan kasus). Selain itu, parasit dan jamur juga dapat menyebabkan sepsis, namun dalam tingkat yang lebih rendah dibandingkan bakteri. Khususnya, pada sekitar sepertiga pasien, agen penyebab tidak terdeteksi.^{11,12}

Bakteri gram negatif yang menghasilkan berbagai produk dapat menstimulasi sel imun, sel tersebut akan terpacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting terhadap sepsis adalah lipopolisakarida (LPS). Struktur lipid A dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi dalam tubuh penderita.¹²

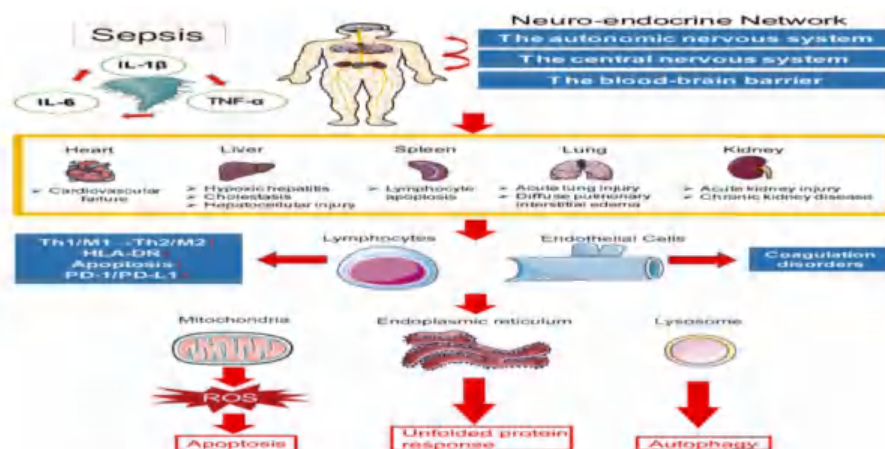
Di antara bakteri Gram positif, patogen yang paling sering diisolasi adalah *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae*, sedangkan di antara bakteri Gram negatif, yang paling sering diidentifikasi adalah



Escherichia coli, *Klebsiella*, dan *Pseudomonas spp.* Di antara infeksi jamur yang terkait dengan kondisi ini, peran utama dimainkan oleh *Candida spp.*, yang sering kali dapat didapatkan pada pasien immunosupresi atau neoplastik yang menjalani pengobatan jangka panjang dengan obat kemoterapi dan immunosupresif. Tempat infeksi utama yang berhubungan dengan sepsis adalah saluran pernapasan/parenkim paru (43%), sistem saluran kemih (16%), perut (14%), kepala, dan yang berhubungan dengan demam yang tidak diketahui asalnya / Fever Unknown Origin (14%), dan situs/penyebab lainnya (13%).^{2,12}

II.1.4. Patogenesis Sepsis dan Syok Sepsis

Sepsis bukan hanya suatu proses respon inflamasi sistemik atau gangguan imun, melainkan melibatkan perubahan fungsi beberapa organ dalam tubuh. Pada tingkat seluler dan molekuler, patogenesis sepsis sangat kompleks, termasuk ketidakseimbangan respon inflamasi, disfungsi imun, kerusakan mitokondria, koagulopati, kelainan jaringan imun neuroendokrin, stres retikulum endoplasma, autophagy, dan proses patofisiologi lainnya, dan pada akhirnya menyebabkan disfungsi organ. Peningkatan regulasi jalur pro dan anti-inflamasi menyebabkan pelepasan sitokin, mediator, dan molekul terkait patogen di seluruh sistem, yang mengakibatkan aktivasi koagulasi dan kaskade komplemen.^{13,14}



Gambar 2.2. Patogenesis sepsis yang kompleks¹³



Berbagai macam pathogenesis sepsis yang kompleks antara lain :

a. *Inflammation Imbalance dan Immune Dysfunction*

Ketidakseimbangan inflamasi merupakan dasar paling penting dari patogenesis sepsis dan terjadi di seluruh proses sepsis, dan patogen yang menimbulkan respons ini mencakup organisme seperti bakteri, jamur, parasit, dan virus. Ruang lingkup respons imun individu bergantung pada patogen (misalnya, jumlah mikroba dan virulensi) dan faktor pejamu (misalnya, usia, genetika, penyakit penyerta, dan pengobatan). Respons tubuh yang tidak teratur dapat menyebabkan kegagalan organ dan kematian. Respons proinflamasi ditandai dengan pelepasan mediator proinflamasi (seperti sitokin, protease, dan spesies oksigen reaktif) oleh berbagai tipe sel, aktivasi sistem komplemen, sistem koagulasi, dan endotel vaskular.^{8,14}

Sistem kekebalan dilengkapi dengan serangkaian reseptor pengenalan pola yang terkait dengan *Pattern Recognition Receptors (PRRs)* yang dapat mendeteksi patogen melalui kemampuannya untuk mengenali *pathogen-associated molecular patterns (PAMP)*, motif yang dilestarikan yang diekspresikan oleh mikroba. Pengenalan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP, misalnya endo dan eksotoksin, lipid, atau rangkaian DNA) atau sinyal bahaya yang diturunkan dari *host* endogen (*damage-associated molecular patterns; DAMP*) adalah sinyal awal.^{8,14}

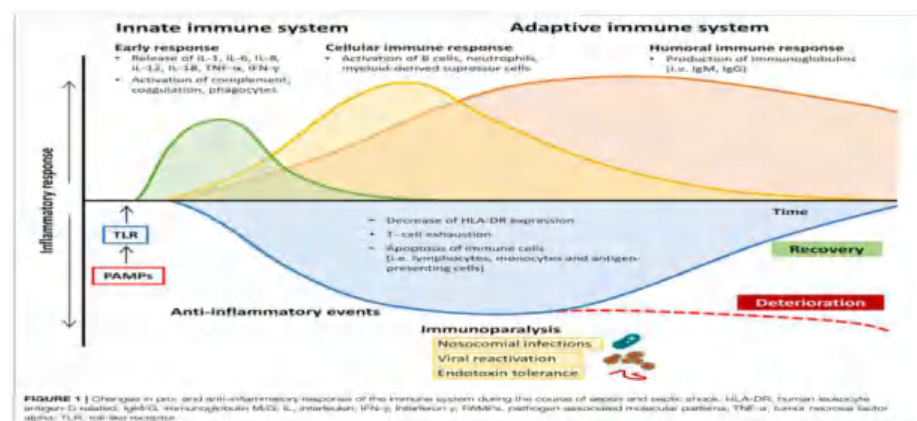
Main PRR mencakup *Toll-like receptor (TLRs)*, *nucleotide-binding oligomerization domain and leucine rich repeat containing gene family (NLRs)*, *retinoic acid-inducible gene (RIG)-I like receptors (RLRs)*, *C-type lectin receptors (CLRs)*, dan *DNA-sensing molecules*. Induksi *innate immunity* selanjutnya terjadi melalui inflamasi—oligomer multiprotein sitosol yang setelah aktivasi dan perakitan, mendorong sejumlah peristiwa termasuk pembelahan sitokin proinflamasi *interleukin-1 β (IL-1 β)* dan IL-18 yang dimediasi oleh *caspase-1*.^{8,13}

Meskipun jalur pro-inflamasi dan anti-inflamasi mengalami diregulasi, peradangan yang terjadi menyebabkan kerusakan jaringan yang progresif, yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi multi-organ. Pada banyak



pasien, imunosupresi yang terjadi bersamaan, yang disebabkan oleh penurunan regulasi pengaktifan molekul permukaan sel, peningkatan apoptosis sel imun, dan kelelahan sel T, menyebabkan “immunoparalysis” pada tahap akhir perjalanan penyakit dan membuat pasien rentan terhadap infeksi nosokomial, patogen oportunistik, dan reaktivasi virus.⁸

Pengikatan PAMP dan DAMP ke TLR pada APC (*antigen-presenting cells*) dan monosit menghasilkan transduksi sinyal, menyebabkan translokasi penambah rantai cahaya faktor-kappa-nuklear dari sel B teraktivasi (NF- κ B) ke dalam inti sel. Hal ini mengarah pada ekspresi “gen aktivasi awal,” termasuk berbagai pro-inflamasi interleukin (IL), misalnya IL-1, IL-12, IL-18, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), dan interferon (IFNs). Hal ini kemudian menyebabkan aktivasi sitokin lebih lanjut (misalnya, IFN- γ , IL-6, IL-8).^{8,13}

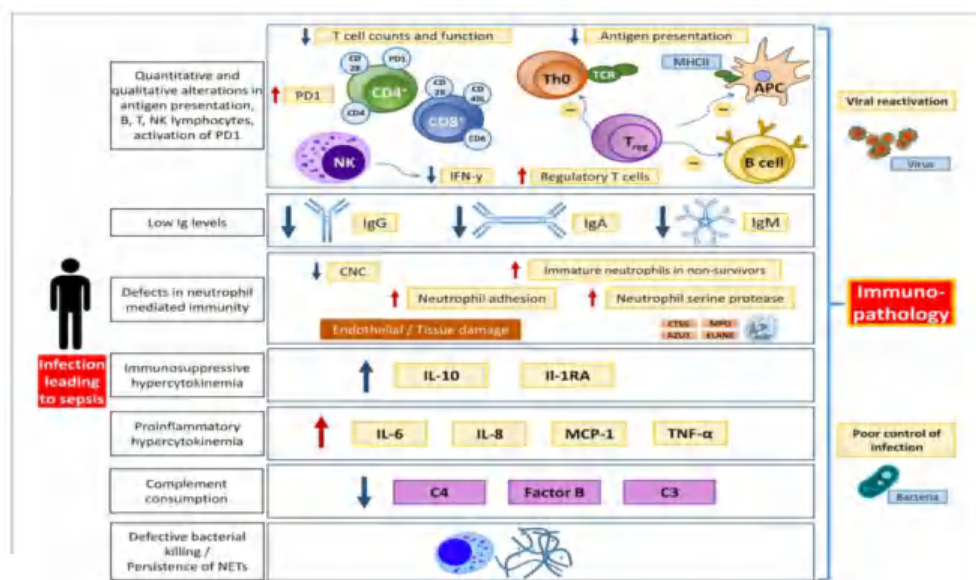


Gambar 2.3. Perubahan pada respon pro- dan anti-inflamasi pada sistem imun selama sepsis dan syok septik

Sebagai bagian dari *innate immune system*, neutrofil merupakan bagian penting dari garis pertahanan pertama melawan patogen. Infeksi bakteri yang parah menyebabkan pelepasan neutrofil matang dan belum matang dari sumsum tulang melalui pematangan granulosit darurat. Ketika aktifkan melalui PAMP atau DAMP, neutrofil yang belum matang menunjukkan penurunan fagositosis dan kapasitas ledakan oksidatif.^{8,13}



Namun, apoptosis neutrofil yang tertunda dan respons neutrofil yang berkepanjangan dikaitkan dengan peningkatan cedera organ termasuk ARDS dan penurunan kelangsungan hidup. ROS yang dilepaskan oleh neutrofil merupakan bagian dari propagasi umpan balik positif dari respon inflamasi dan telah terbukti menyebabkan disfungsi endotel dan mitokondria yang berkontribusi terhadap proses kegagalan multi-organ.¹⁵ Selama sepsis, proses pematangan sel dendritik (DC) pada limpa dan kelenjar getah bening terhambat. Selama sepsis, aktivasi DC juga menyebabkan akumulasi cepat sel imun bawaan (termasuk monosit, sel pembunuh alami (NK), dan granulosit). Monosit memainkan peran penting dalam patofisiologi sepsis. Pada pasien sepsis, gangguan metabolisme monosit merupakan ekspresi immunosupresi, yang ditandai dengan penghambatan ekstensif proses metabolisme seperti glikolisis, oksidasi asam lemak, dan fosforilasi oksidatif. Sel NK dapat terakumulasi untuk menghasilkan peningkatan kadar INF- γ , namun kehilangan kemampuan untuk mendukung respons imun Th1 yang diperlukan untuk membersihkan infeksi bakteri.¹³



Gambar 2.4. Overview berbagai aspek disfungsi imunologi dengan rincian entitas yang terkena dampak⁸



b. Mitochondrial Damage

Mitokondria adalah mikro-organel utama yang terlibat dalam produksi energi, sintesis protein, dan katabolisme. Namun, kerusakan atau disfungsi mitokondria yang disebabkan oleh sepsis dapat mengakibatkan gangguan metabolisme seluler, produksi energi yang tidak mencukupi, dan stres oksidatif, yang meningkatkan apoptosis sel organ dan sel kekebalan, sehingga pada akhirnya menimbulkan gangguan kekebalan, kegagalan banyak organ, dan bahkan kematian.^{8,13}

Selama sepsis, karena pasokan oksigen yang terbatas dan reaksi oksidatif yang tidak lengkap, serta hipoksia, produksi radikal bebas meningkat secara dramatis sementara mesin sistem antioksidan menjadi rusak. Ketika terkena DAMPs atau PAMPs, leukosit teraktivasi melepaskan sitokin inflamasi, yang memicu ekspresi NADPH oksidase. Sitokin menyebabkan kelebihan produksi spesies nitrogen reaktif (RNS) dan NO dengan meningkatkan aktivitas *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). NO dapat berikatan dengan ROS peroksida untuk membentuk RNS, dan hal ini menyebabkan penghambatan aktivitas rantai transfer elektron (ETC) yang tidak dapat diubah. Mengingat disfungsi ETC ini, mitokondria sendiri merupakan sumber produksi ROS tambahan selama sepsis, yang sayangnya membawa kerusakan lebih lanjut pada mitokondria, termasuk kerusakan intima, penghambatan aktivitas ETC, dan kerusakan DNA mitokondria. Pada akhirnya, matriks mitokondria membengkak, membran mitokondria pecah, dan apoptosis pun dimulai.¹³

Tingkat apoptosis yang tinggi terjadi di antara limfosit limpa dan di antara sel-sel organ lain selama sepsis, dan penghambatan apoptosis dengan menggunakan inhibitor caspase terbukti meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada sepsis. Selama sepsis yang diinduksi LPS, faktor transkripsi nuklir-1 (NRF-1), yang merupakan aktivator transkripsi faktor transkripsi mitokondria A (TFAM), diregulasi dalam hepatosit. Autophagy aktifkan sebagai respons terhadap pembersihan mitokondria yang rusak



secara permanen. Sebagai promotor transkripsi, TFAM mentranslokasi ke dalam matriks mitokondria dan menyebabkan ekspresi DNA mitokondria setelah biogenesis mitokondria. Tampaknya kepadatan mitokondria terus menurun setelah episode sepsis parah.¹³

c. Coagulation Disorder

Interaksi antara peradangan dan koagulasi secara luas dianggap sebagai poin penting patogenesis sepsis. Peradangan dapat menyebabkan reaksi koagulasi pada sepsis, dan aktivasi patogenesis sepsis. Peradangan dapat menyebabkan reaksi koagulasi pada sepsis, dan aktivasi reaksi koagulasi meningkatkan respon inflamasi.^{8,13}

Dalam kondisi normal, aktivasi koagulasi diatur oleh tiga kritis sistem jalur antikoagulan, termasuk sistem penghambat jalur faktor jaringan, aktivasi sistem protein C (APC), dan sistem antitrombotik. Selama sepsis, ketiga jalur tersebut menunjukkan tingkat kelainan tertentu. Karena gangguan sintesis protein, tingkat konsumsi dan degradasi protein di tiga jalur penghambat koagulasi rendah.⁸

Sel endotel kehilangan fungsi antikoagulannya setelah stimulasi proinflamasi dan meningkatkan koagulasi dengan menurunkan ekspresi trombomodulin dan heparan sulfat pada permukaan sel dan meningkatkan ekspresi faktor jaringan (TF).¹³

Bersama-sama, peningkatan ekspresi TF oleh endotelium yang teraktivasi oleh patogen, monosit yang mengandung faktor jaringan yang melekat, dan mikropartikel leukosit dapat mengaktifkan kaskade koagulasi. Akhirnya, trombin serin protease pro-inflamasi mengaktifkan reseptor-1 yang teraktivasi protease berpasangan G-protein pada sel endotel, meningkatkan respons endotel seperti hiperpermeabilitas, ekspresi molekul adhesi, dan produksi sitokin.¹³



Neuroendocrine-Immune Network Abnormalities

Homeostasis yang bergantung pada interaksi sistem neuroendokrin-imun ga dianggap sebagai bagian penting dari respons *host* selama syok septik.

Dalam kasus *critical ill*, homeostasis yang bergantung pada interaksi sistem neuroendokrin-imun juga merupakan respons sistem saraf pusat terhadap sepsis melalui tiga mekanisme utama: (1) sistem saraf otonom di mana saraf aferen primer (saraf vagus dan trigeminal) dan saraf sensorik berhubungan dengan PAMP dan menyebabkan aktivasi sitokin inflamasi; (2) mediator inflamasi peredaran darah, melalui pleksus koroid dan organ ventrikel yang terhubung ke sistem saraf pusat; dan (3) melalui aktivasi sel endotel melalui sawar darah-otak, menyebabkan pelepasan mediator inflamasi (metabolit NOS).¹³

Sinyal neurotransmitter asetilkolin (ACh) memainkan peran penting dalam memodulasi respons inflamasi. Konsep “*cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP)*” telah diusulkan dalam sebuah penelitian yang meneliti bagaimana saraf vagus berpartisipasi dalam regulasi sepsis, yang membuka arah baru untuk pengobatan sepsis. Aktivasi CAP dapat menyebabkan penghambatan sintesis dan pelepasan sitokin, serta diferensiasi dan pematangan sel T yang diikuti dengan penurunan substansial fungsi pembunuhan monosit dan neutrofil.¹³

e. Endoplasmic Reticulum Stress

Retikulum endoplasma (ER) adalah organel intraseluler yang terlibat dalam translokasi protein, pelipatan, modifikasi pascatranslasional, dan transportasi lebih lanjut ke aparatus Golgi. Protein yang tidak terlipat atau salah lipatan terakumulasi di RE selama sepsis, mengubah homeostatisnya dan menyebabkan stres oksidatif dan gangguan kalsium parah yang mengakibatkan stres ER.¹³

Di bawah tekanan ER, sensor respons protein yang tidak terlipat mungkin mengalihkan sinyalnya untuk merangsang kematian sel melalui mekanisme pensinyalan registrasi yang unik. Stres ER menyebabkan apoptosis normal pada hewan sepsis, menunjukkan bahwa apoptosis yang dimediasi stres ER merupakan target baru yang potensial untuk pencegahan klinis dan pengobatan sepsis.¹³



II.1.1. Pendekatan Diagnosis

Berdasarkan konsensus Sepsis-3, diagnosis sepsis ditegakkan apabila terdapat kecurigaan atau riwayat infeksi dan peningkatan skor akut SOFA sebanyak ≥ 2 poin. Skor SOFA digunakan untuk memprediksi risiko mortalitas pada pasien. Skor SOFA > 2 mencerminkan risiko kematian secara keseluruhan sekitar 10% pada populasi rumah sakit umum dengan dugaan infeksi. Bahkan pasien yang mengalami disfungsi ringan dapat mengalami kondisi yang lebih buruk, hal ini menunjukkan betapa seriusnya kondisi ini dan perlunya intervensi yang cepat dan tepat.¹

Alat skrining sepsis dirancang untuk mendorong identifikasi dini sepsis dan terdiri dari metode manual atau penggunaan otomatis catatan kesehatan elektronik (EHR). Berbagai variabel dan alat klinis digunakan untuk skrining sepsis, seperti kriteria sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS), tanda-tanda vital, tanda-tanda infeksi, kriteria *Quick Sequential Organ Failure Score* (qSOFA) atau *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), *National Early Warning Score* (NEWS), atau *Modified Early Warning Score* (MEWS).^{16,17}

Surviving Sepsis Campaign merekomendasikan untuk tidak menggunakan qSOFA dibandingkan dengan SIRS, NEWS, atau MEWS sebagai alat skrining tunggal untuk sepsis atau syok septik. QSOFA menggunakan 3 variabel untuk memprediksi kematian dan lama rawat inap di ICU pada pasien yang diduga sepsis: Skor Coma Glasgow < 15 , laju pernapasan ≥ 22 kali/menit, dan tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg. Ketika dua variabel ini hadir secara bersamaan, pasien dianggap positif qSOFA.¹⁶



Tabel 2.1. Variabel untuk kriteria sepsis dengan dugaan infeksi⁴

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Criteria (Range, 0-4 Criteria)	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) (Range, 0-24 Points)	Logistic Organ Dysfunction System (LODS) (Range, 0-22 Points) ^a	Quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (qSOFA) (Range, 0-3 Points)
Respiratory rate, breaths per minute	Pao ₂ /Fio ₂ ratio	Pao ₂ /Fio ₂ ratio	Respiratory rate, breaths per minute
White blood cell count, 10 ⁹ /L	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score
Bands, %	Mean arterial pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg
Heart rate, beats per minute	Administration of vasopressors with type/dose/rate of infusion	Heart rate, beats per minute	
Temperature, °C	Serum creatinine, mg/dL, or urine output, mL/d	Serum creatinine, mg/dL	
Arterial carbon dioxide tension, mm Hg	Bilirubin, mg/dL	Bilirubin, mg/dL	
	Platelet count, 10 ⁹ /L	Platelet count, 10 ⁹ /L	
		White blood cell count, 10 ⁹ /L	
		Urine output, L/d	
		Serum urea, mmol/L	
		Prothrombin time, % of standard	

Tabel 2.2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score^{1,18}

SOFA Score					
Variables	0	1	2	3	4
Respiratory PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Coagulation Platelets x 10 ³ / μL	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Liver Bilirubin, mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	MAP < 70 mmHg	Dop ≤5 or Dob (any dose)	Dop >5, Epi ≤0,1, or Norepi ≤0,1	Dop >15, Epi >0,1, or Norepi >0,1
Central Venous System	15	13-14	10-12	6-9	<6



Glasgow Coma Scale					
Renal					
Creatinin, mg/dL				3,5-4,9	>5 or
or urine output, mL/dl	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	or <500ml	<200 ml
Dop indicates Dopamin; Dob, dobutamine; Epi, epinephrine; Norepi, norepinephrine; FiO₂, fraction of inspired oxygen					

Penilaian disfungsi organ secara berurutan selama beberapa hari pertama masuk ICU merupakan indikator prognosis yang baik. Perkembangan skor SOFA terutama digunakan untuk menggambarkan terjadinya disfungsi multi organ. Dibandingkan dengan qSOFA, skor SOFA memiliki akurasi yang lebih tinggi dalam menentukan angka kematian akibat sepsis. Skor SOFA rata-rata dan skor tertinggi merupakan prediktor hasil yang sangat berguna. Skor SOFA awal, tertinggi, dan rata-rata berkorelasi baik dengan kematian. Skor awal dan tertinggi lebih dari 11 atau skor rata-rata lebih dari 5 berhubungan dengan angka kematian lebih dari 80%. Terlepas dari skor awal, peningkatan skor SOFA selama 48 jam pertama di ICU memprediksi angka kematian minimal 50%.^{18,19,20}

Skor APACHE II saat masuk rumah sakit juga merupakan prediktor standar mortalitas pada pasien sakit kritis, termasuk pasien sepsis. Perbedaan rata-rata skor APACHE II antara *survivor* dan *non-survivor* adalah signifikan dan diidentifikasi sebagai prediktor independen terhadap kematian pada sepsis berat. APACHE II dan SOFA harus digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan sepsis berat, yang mempunyai peningkatan risiko kematian jangka pendek, sehingga intervensi yang memadai dapat direncanakan untuk mengubah hasilnya.²¹



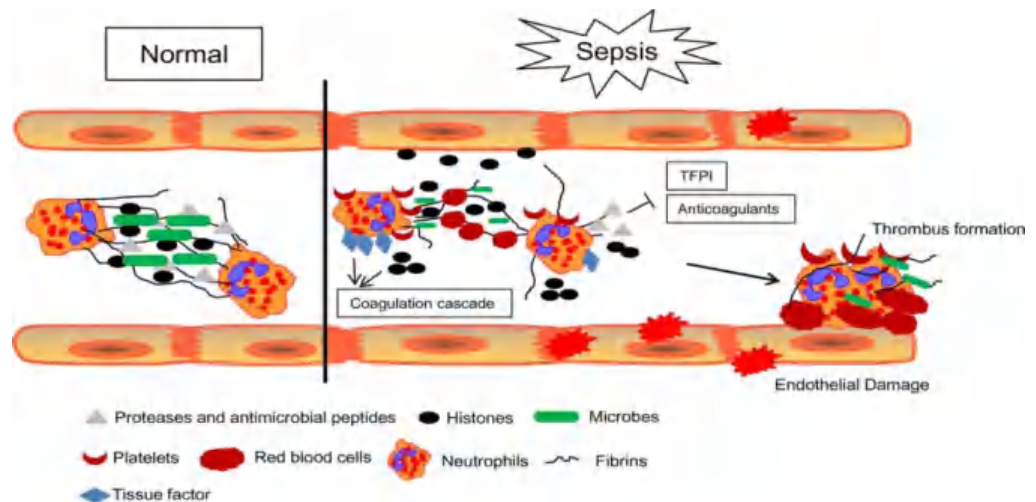
II.2. PERANAN NEUTROFIL PADA SEPSIS

Complete Blood Count (CBC) adalah tes laboratorium yang paling umum dan mudah dilakukan, yang memberikan banyak informasi mengenai status kesehatan individu. Parameter CBC salah satunya adalah sel darah putih, juga dikenal sebagai leukosit, adalah populasi heterogen termasuk limfosit, monosit, dan granulosit, terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil. Hal ini dapat dinyatakan sebagai persentase atau sebagai nilai absolut. Nilai absolut WBC memiliki signifikansi klinis dan lebih informatif dibandingkan nilai relatif (persentase) karena menunjukkan respon medula terhadap rangsangan inflamasi.¹¹

Neutrofil mewakili leukosit paling umum dan populasi *innate cell* paling berlimpah dalam sirkulasi sistemik, mencapai sekitar 40% hingga 70% dari total jumlah leukosit. Mereka adalah komponen kunci dari *innate immune system* dan bertindak sebagai tentara untuk menghilangkan patogen yang menyerang. Ketika infeksi terjadi, neutrofil dengan cepat bermigrasi ke tempat infeksi dan menghilangkan patogen yang menyerang melalui beberapa mekanisme, termasuk fagositosis dan ledakan oksidatif, neutrofil menjebak ekstraseluler untuk melakukan pembunuhan mikroba.^{6,11,23}

Dalam kondisi fisiologis, neutrofil menjalani apoptosis untuk mempertahankan homeostatisnya. Namun, selama sepsis, neutrofil mengalami beberapa perubahan fungsional, termasuk berkurangnya migrasi, perubahan aktivitas antimikroba, dan penundaan apoptosis, yang berkontribusi terhadap disfungsi imun dan peradangan persisten. Selama sepsis, neutrofil terakumulasi dan melekat pada endotel pembuluh darah bekerja sama dengan trombosit. Mereka mengekspresikan faktor jaringan dan mengeluarkan *Neutrophil Extracellular Traps (NETs)* yang mengandung faktor jaringan yang dapat memulai kaskade koagulasi. Selain itu, komponen NET juga meningkatkan pembekuan darah melalui berbagai jalur. Secara keseluruhan, perubahan neutrofil berkontribusi terhadap emburuknya sepsis dan berkembangnya komplikasi sekunder.^{6,11,22}





Gambar 2.5. NET dalam kondisi normal dan sepsis²²

Selama infeksi, jumlah neutrofil meningkat pesat, dan umumnya berhubungan dengan tingkat keparahan infeksi secara keseluruhan. Namun, pada sepsis berat, apoptosis neutrofil tertunda, sehingga membatasi kegunaan jumlah neutrofil dalam beberapa kasus. Yang perlu diperhatikan, peningkatan neutrofil, juga dikenal sebagai neutrofilia, dapat terjadi sebagai respons terhadap pemicu stres, termasuk stres fisik dan emosional, serta merokok. Selain itu, kelainan kronis, seperti penyakit radang usus, penyakit rematik, dan hepatitis, serta kelainan bawaan, seperti sindrom Down, ditandai dengan neutrofilia awal. Terakhir, kondisi parafisiologis, seperti kehamilan dan obesitas, dapat dikaitkan dengan neutrofilia akut hingga kronis. Dengan demikian, jumlah neutrofil saja mempunyai kekuatan diagnostik dan prognosis yang buruk untuk sepsis.^{11,23}

II.3. PERANAN PLATELET PADA SEPSIS

Trombosit adalah elemen terkecil dalam aliran darah. Mereka adalah sel berinti yang diproduksi terutama di sumsum tulang melalui fragmentasi megakariosit ke dalam pembuluh darah. Di luar perannya yang dikenal dalam hemostasis, mereka juga berkontribusi terhadap respon imun bawaan terhadap infeksi dan peradangan. Trombosit berfungsi sebagai



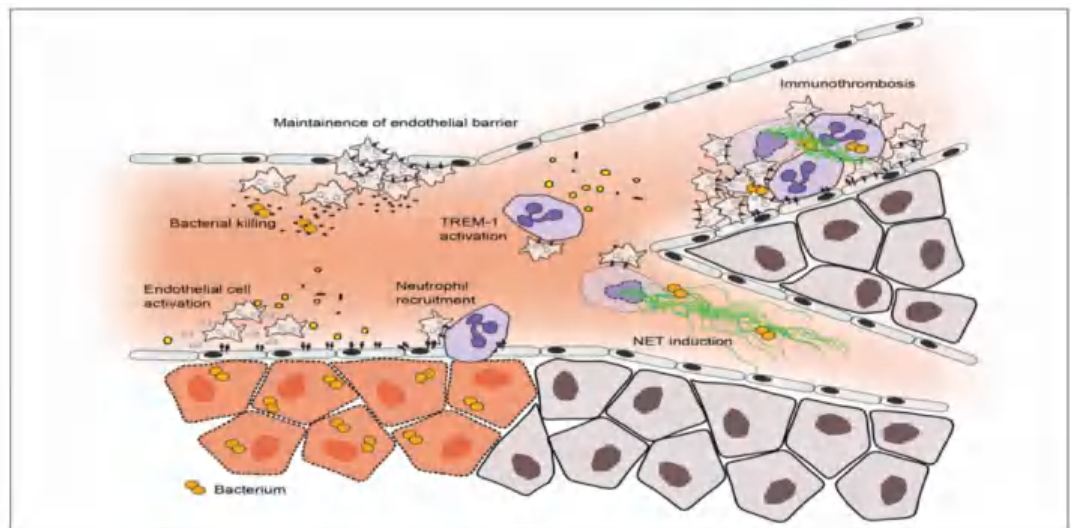
penjaga untuk deteksi cepat invasi mikroba dan mengatur respon pertahanan imun intravaskular yang kompleks yang melindungi terhadap penyebaran bakteri.¹¹

Selama sepsis, beberapa faktor, termasuk interaksi langsung patogen dengan reseptor DAMP yang diekspresikan pada permukaan trombosit, aktivasi sistem koagulasi, respon inflamasi, dan kerusakan jaringan endotel, menginduksi aktivasi trombosit. Setelah aktivasi, trombosit melakukan beberapa fungsi. Trombosit yang teraktivasi dengan cepat beragregasi dan mengekspresikan banyak reseptor pada permukaannya yang selanjutnya meningkatkan agregasinya dengan trombosit dan leukosit di dekatnya atau yang secara langsung berikatan dan menyerap patogen ekstraseluler. Trombosit yang teraktivasi juga melepaskan molekul mikrobisida dan *chemokines* yang memfasilitasi eliminasi patogen, memberi sinyal pada *immune cell*, dan berkontribusi terhadap peradangan. Akhirnya, trombosit mendorong fenotip proinflamasi neutrofil, serta monosit, berdiferensiasi menjadi makrofag. Aktivasi trombosit yang disebabkan oleh reaksi inflamasi-koagulasi pada sepsis serta kerusakan sel endotel, memperburuk gangguan koagulasi dan reaksi inflamasi sistemik.^{11,24}

Pemantauan klinis jumlah trombosit telah muncul sebagai alat yang berharga dalam pengelolaan pasien sepsis. Penurunan jumlah trombosit, yang disebut trombositopenia, merupakan temuan umum pada pasien sepsis, dengan insiden berkisar antara 20 hingga 70% di seluruh penelitian. Jumlah trombosit yang rendah sangat berkorelasi dengan hasil buruk pada pasien sepsis, dan sering digunakan untuk membuat stratifikasi pasien: trombositopenia ringan (jumlah trombosit $< 100-150 \times 10^9/L$), trombositopenia sedang (jumlah trombosit antara 50 dan $100 \times 10^9/L$), dan trombositopenia berat (jumlah trombosit $< 50 \times 10^9/L$), yang berhubungan dengan hasil yang lebih buruk.¹¹



Trombositopenia terkait sepsis merupakan akibat dari beberapa mekanisme, termasuk konsumsi trombosit dalam sirkulasi dalam jumlah besar, yang diambil dari sirkulasi dan disimpan di dalam organ yang memiliki banyak pembuluh darah, seperti paru-paru dan hati; penurunan trombopoiesis; hemodilusi; agregasi trombosit-leukosit; trombositopenia yang disebabkan oleh patogen langsung; penghancuran trombosit yang dimediasi oleh kekebalan tubuh; trombositopenia akibat obat; DIC; dan limfohistiositosis hemofagositik.^{11,25}



Gambar 2.6. Platelet sebagai regulator imun selama sepsis³⁸

Meskipun sepsis adalah salah satu penyebab paling umum trombositopenia pada pasien sakit kritis, beberapa penyebab lain dapat menyerupai trombositopenia terkait sepsis, seperti sindrom mielodisplastik dan anemia aplastik, serta obat-obatan, seperti thiazide atau kemoterapi, yang menghambat produksi trombosit. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa peningkatan PLR sangat terkait dengan peningkatan peradangan sistemik, yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan dan prognosis banyak penyakit, seperti aterosklerosis, dan diabetes mellitus. Peningkatan NLR dan PLR telah dikaitkan dengan kondisi peradangan dan hasil yang buruk pada kondisi penyakit tertentu.^{11,26,27}

Selain dari kadar trombosit itu sendiri, *mean platelet volume (MPV)* berkorelasi positif dengan beberapa biomarker sepsis lainnya, beberapa



penelitian menunjukkan bahwa pemantauan MPV dan NLR mungkin berperan dalam tindak lanjut pasien anak yang mengalami sepsis. MPV mencerminkan ukuran trombosit; oleh karena itu, peningkatan MPV menunjukkan peningkatan produksi dan aktivasi trombosit. Karena aktivasi trombosit dapat berkontribusi terhadap patogenesis komplikasi trombotik hipertensi, penanda aktivasi trombosit telah terbukti meningkat seiring dengan meningkatnya keparahan penyakit hipertensi.²⁸

Ketika peningkatan kadar MPV dan NLR kembali normal, hal ini mungkin mengindikasikan hilangnya sepsis atau perbaikan kondisi pasien. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa MPV meningkat pada pasien sepsis dan terdapat hipotesis bahwa trombosit yang teraktivasi berubah bentuk dan ukurannya. Trombosit yang lebih besar secara fungsional, metabolik, dan enzimatis lebih aktif dibandingkan trombosit yang lebih kecil dan menghasilkan kemokin dan sitokin.^{11,25,29}

II.4. RASIO NEUTROFIL PLATELET

Sebagai akibat dari perubahan jumlah neutrofil, trombosit, dan limfosit yang disebabkan oleh peradangan, NLR dan PLR menjadi penanda inflamasi untuk sepsis. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa penyakit COVID-19 yang parah pada wanita hamil terutama terkait dengan leukositosis, neutrofilia, dan peningkatan NLR, MLR, PLR, NPR, SII, dan NLNPR. Rasio yang diturunkan dari hemogram ini juga digunakan untuk membedakan antara pasien dengan COVID 19 yang parah dan tidak parah.^{11,30,31}

Pada beberapa penelitian juga menunjukkan jumlah sel darah putih terhadap rasio volume trombosit rata-rata (WMR), rasio neutrofil terhadap trombosit (NPR), rasio trombosit terhadap limfosit (PLR), dan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) juga merupakan biomarker inflamasi dari mlah sel darah yang telah terbukti memprediksi hasil klinis yang tidak menguntungkan pada berbagai penyakit kardiovaskular, termasuk *acute yocardial infarction*.³²



Peran interaksi trombosit dan leukosit sebagai aktivasi dan migrasi leukosit pada peradangan telah muncul dalam beberapa tahun terakhir. Respon imun bawaan dan adaptif dimodulasi oleh interaksi neutrofil, monosit, limfosit, dan trombosit. Terdapat interaksi intrinsik antara jalur inflamasi dan koagulasi pada sepsis. Pada fase awal sepsis, kompleks trombosit/neutrofil meningkat, dan berkurang pada sepsis berat dan rumit akibat sekuestrasi perifer atau trombositopenia terkait sepsis. Oleh karena itu, rasio N/LP merupakan prediktor inflamasi dan hasil yang tidak langsung dan sensitif pada kondisi ini.³³

NPR menekankan pentingnya hubungan antara respon imun dan homeostasis. Dipikirkan dimana endotelium yang rusak dan teraktivasi akan meningkatkan permeabilitas dan pelepasan sitokin yang akhirnya akan meningkatkan kemotaksis sel inflamasi dan memberi sinyal pada sel darah untuk melakukan perbaikan. Dalam konteks ini, trombosit dan neutrofil diaktivasi oleh agonis terlarut dan protein perekat melalui reseptor permukaannya yang berperan menentukan oklusi mikrovaskuler selama penyakit tromboinflamasi.³⁴

II.5. RASIO NEUTROFIL PLATELET SEBAGAI PREDIKTOR SEVERITAS SEPSIS

Penelitian yang menganalisis hubungan rasio neutrofil platelet dengan tingkat keparahan sepsis sangat terbatas. NPR telah terbukti memprediksi kematian di rumah sakit diluar kondisi sepsis. Namun, peran neutrofil dalam trombosis semakin dikenal dan semakin banyak diketahui tentang sifat imunomodulator trombosit sedemikian rupa sehingga mereka berinteraksi satu sama lain selama infeksi, peradangan dan trombosis dengan memodulasi fungsi masing-masing trombosit.³⁴

Salah satu penjelasan yang mungkin untuk temuan paradoks ini adalah bahwa cedera pada pembuluh darah yang disebabkan oleh neutrofil mungkin dimediasi oleh trombosit, dan interaksi neutrofil-trombosit mungkin memainkan peran yang berbeda dalam peradangan pembuluh



darah. Meskipun neutrofil teraktivasi memiliki peran prokoagulan, hubungan timbal balik antara neutrofil dan trombosit dapat meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif dan memperburuk kerusakan pembuluh darah. Selain itu, trombosit, sebagai kontributor besar terhadap beberapa faktor proinflamasi, dapat meningkatkan agregasi neutrofil teraktivasi.³⁵

Peran diagnostik dari berbagai derivat hemogram yang meningkat secara signifikan ketika nilai NLR, PLR, C-reactive protein (PCR), prokalsitonin (PCT), dan mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), serta sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS), penilaian kegagalan organ sekuensial (SOFA), dan skor penilaian kegagalan organ sekuensial cepat (qSOFA), ditambahkan ke model. NLR dan PLR mewakili alat yang berguna dan murah dalam diagnosis dan memprediksi mortalitas 90 hari pada pasien dengan sepsis. Jika digabungkan, perbandingan NLR, PLR, MLR, NPR, dan SII, selain jumlah sel rutin, dapat berfungsi sebagai penanda tingkat keparahan penyakit dan prediktor kematian pada pasien COVID-19 dan dapat digunakan untuk memantau respons terhadap pengobatan. Namun untuk kasus sepsis sendiri belum ada penelitian yang lebih lanjut.^{36,37}

Beberapa penelitian menegaskan bahwa rasio N/LP saat masuk ICU berhubungan secara independen dengan mortalitas di rumah sakit pada pasien sepsis. Penilaian rasio ini dilakukan berdasarkan analisis darah rutin pada pasien ICU dan terbukti berguna dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami kematian. Trombosit yang teraktivasi melepaskan produk trombosit dan MP meningkatkan respons inflamasi dan koagulasi. Trombosit mengkatalisis perkembangan hiperinflamasi, DIC dan mikrotrombosis, dan selanjutnya berkontribusi terhadap kegagalan banyak organ. Bidang penelitian ini akan terus berkembang baik dalam bidang translasi maupun klinis, untuk evaluasi lebih lanjut melalui studi intervensi prospektif mengenai pengaruh penghambatan trombosit terhadap kematian pasien dengan sepsis.^{33,38}



Banyak alat penilaian yang telah digunakan dalam praktik klinis untuk memprediksi prognosis pasien sepsis, termasuk skor APACHE, standar SIRS, skor qSOFA, skor SOFA, dll. yang dikembangkan secara khusus untuk sepsis. Sistem penilaian SOFA adalah yang paling banyak digunakan di antara sistem penilaian tersebut, karena memiliki kemampuan prediksi kematian yang lebih baik dibandingkan SIRS dan qSOFA seperti yang dijelaskan sebelumnya.²⁰

