

TESIS

KESESUAIAN ANTARA SKOR *SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT* DENGAN JUMLAH EOSINOFIL PADA PASIEN SEPSIS

CONCORDANCE BETWEEN THE SEQUENTIAL ORGAN FAILURE
ASSESSMENT SCORE AND EOSINOPHIL COUNT
IN SEPSIS PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh:

YUSUF HAZ CONDENG

C015182012



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

**KESESUAIAN ANTARA SKOR *SEQUENTIAL ORGAN FAILURE*
ASSESSMENT DENGAN JUMLAH EOSINOFIL PADA PASIEN SEPSIS**

CONCORDANCE BETWEEN THE SEQUENTIAL ORGAN FAILURE
ASSESSMENT SCORE AND EOSINOPHIL COUNT
IN SEPSIS PATIENTS

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

YUSUF HAZ CONDENG

C015182012

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

KESESUAIAN ANTARA SKOR SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESMENT DENGAN JUMLAH EOSINOFIL PADA PASIEN SEPSIS

CONCORDANCE BETWEEN THE SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESMENT SCORE WITH EOSINOPHIL COUNT IN SEPSIS PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh :

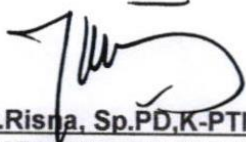
YUSUF HAZ CONDENG

Nomor Pokok : C015182012

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 13 Maret 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

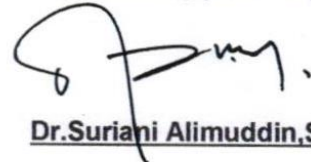
Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Risna, Sp.PD,K-PTI
NIP. 197517052008122001

Pembimbing pendamping



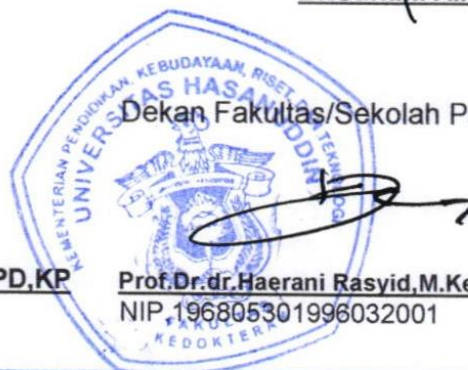
Dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD,K-AI

Ketua Program Studi Spesialis 1



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

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



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. Yusuf Haz Condeng

NIM : C015182012

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Kesesuaian Antara Skor *Sequential Organ Failure Assessment* dengan Jumlah Eosinofil pada Pasien Sepsis” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2023

Yang menyatakan,

A 10,000 Indonesian postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPTULUH RIBU RUPIAH', '10000', and 'METERAL PAMPEL'. The serial number '6E724AKX315288738' is visible at the bottom.

dr. Yusuf Haz Condeng

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya 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.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orang tua yang senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta senantiasa memberikan jalan keluar atas kesulitan saya hadapi di saat menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. Andi Muh Takdir Musba, Sp.An, K-MN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa

memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami dan juga mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu membimbing dan mengarahkan saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing, dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru sekaligus orang tua untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan arahannya selama proses pendidikan.
8. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran

proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

9. **Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD, K-PTI** dan **dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD, K-AI** selaku pembimbing saya dalam penelitian ini. Terima kasih atas bimbingan dan waktunya yang diberikan kepada saya.
10. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku konsultan statistik atas kesediaannya dalam membimbing dan mengoreksi proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD; Dr. dr. Andi Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM.**
12. **dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger; dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger; Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD, dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV; dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH** yang telah senantiasa memberikan diskusi, nasehat selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk**, serta

Pak Razak, terima kasih banyak bantuannya selama ini.

15. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
16. Teman-teman Angkatan Januari 2019. **dr. Purnama Sari, dr. Janur, dr. Nova, Dr. Irfhana, dr. Achwana, dr. Nur Eviriani, dr. Juslan, dr. Takwin, dr. Ramdhan, dr. Getsa, dan dr. Florean.**
17. Kepada teman-teman seperjuangan di BOARD 46. Terima kasih atas kebersamaan dan diskusinya selama persiapan ujian.
18. **dr. Purnamasari, dr. Resti, dr. Fatanah, dr. Erza, dr. Henny, dr. Rina, dr. Jumiati dan dr. Restu** Terima kasih atas segala bentuk kebersamaan dan dukungannya.
19. Kepada teman-teman di KAISAR FC. Terima kasih atas kebersamaannya di lapangan maupun di luar lapangan.
20. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS 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 rasa cinta, hormat, dan penghargaan setinggi-tingginya orang tua tercinta **Ayahanda Drs. H. Amiruddin Zainuddin HZ** yang semasa hidupnya penuh dengan perhatian, ketulusan, serta doa kepadanya. Begitupun dengan **Ibunda Almh. Hj. Hadijah Hanafi** atas segala dukungan, ketulusan, dan doa yang tak pernah putus untuk saya sewaktu beliau masih hidup, sehingga saya bisa berada pada titik ini.

Terima kasih kepada saudara-saudara saya, **Sulaiman, Zulkarnain, Siti Fatimah, Muh. Alrasyid,** dan **Siti Nuraisyah** atas dukungan dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Februari 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Yusuf Haz Condeng', written in a cursive style.

dr. Yusuf Haz Condeng

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN	1
I.2 RUMUSAN MASALAH.....	3
I.3 TUJUAN PENELITIAN.....	3
I.4 MANFAAT PENELITIAN.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 SEPSIS.....	5
II.1.1. DEFINISI SEPSIS	5
II.1.2. ETIOLOGI SEPSIS	6
II.1.3. PREVALENSI SEPSIS	6
II.1.4. PATOFISIOLOGI SEPSIS	7
II.2 KRITERIA SEPSIS	12
II.3 EOSINOFIL.....	14
II.4 EOSINOPENIA SEBAGAI PENANDA SEPSIS.....	17
II.5 KESESUAIAN EOSINOFIL DENGAN DISFUNGSI ORGAN	18
II.6 SKOR SOFA	19
BAB III. KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	22

III.1. KERANGKA TEORI.....	22
III.2. KERANGKA KONSEP	23
III.3. VARIABEL PENELITIAN	23
III.4. HIPOTESIS PENELITIAN.....	24
BAB IV. METODE PENELITIAN	25
IV.1. RANCANGAN PENELITIAN	25
IV.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	25
IV.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	25
IV.4. JUMLAH SAMPEL PENELITIAN	26
IV.5. METODE PENGUMPULAN SAMPEL	26
IV.6. METODE ANALISIS DATA.....	27
IV.7. DEFINISI OPERASIONAL PENELITIAN DAN KRITERIA	
OBJEKTIF	27
IV.8. IZIN DAN ETIKA PENELITIAN	29
IV.9. ALUR PENELITIAN.....	30
BAB V. HASIL PENELITIAN	31
V.1.KARAKTERISTIK UMUM SUBJEK PENELITIAN.....	31
V.2.ANALISIS DESKRIPTIF VARIABEL PENELITIAN.....	31
V.3.ANALISIS BIVARIAT KESESUAIAN SKOR SOFA DENGAN JUMLAH	
EOSINOFIL	32
BAB VI. PEMBAHASAN PENELITIAN.....	35
VI.1. ANALISIS KESESUAIAN SKOR SOFA DENGAN JUMLAH	
EOSINOFIL.....	35
BAB VII. PENUTUP.....	41
VII.1. RINGKASAN	41
VII.2. KESIMPULAN	41
VIII.3. SARAN.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN.....	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Sepsis Berdasar <i>Surviving Sepsis Campaign 2012</i> ...	13
Tabel 2. Skor <i>The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</i>	20
Tabel 3. Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	31
Tabel 4. Analisis Deskriptif Variabel Penelitian.....	32
Tabel 5. Hasil Analisis Korelasi <i>Spearman</i>	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Diferensiasi Eosinofil	16
Gambar 2. Kerangka Teori Kesesuaian Antara Skor SOFA dengan Jumlah Eosinofil	22
Gambar 3. Kerangka Konsep.....	23
Gambar 4. Bagan Alur Penelitian.....	30

DAFTAR SINGKATAN

AEC	: <i>Absolute Eosinophil Count</i>
APC	: <i>Antigen-Presenting Cell</i>
aPTT	: <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CCL2	: <i>Chemokine (C-C motif) Ligand 2</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8	: <i>Cluster of Differentiation 8</i>
CD14	: <i>Cluster of Differentiation 14</i>
CD40	: <i>Cluster of Differentiation 40</i>
CLRs	: <i>C-type lectin-like receptors</i>
CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
CXCL1	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 1</i>
CXCL8	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 8</i>
DAMPs	: <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
ECP	: <i>Eosinophil Cationic Protein</i>
FiO ₂	: <i>Fraction of Inspired Oxygen</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
ICAM-1	: <i>Intracellular Adhesion Molecule-1</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
IL-3	: <i>Interleukin 3</i>
IL-5	: <i>Interleukin 5</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>

iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
LBP	: <i>Lipopolysaccharide-binding protein</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic Acid</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MDP	: <i>Muramyl Dipeptide</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NLRs	: <i>Nucleotide-binding oligomerization domain-Like Receptors</i>
PaO ₂	: <i>Partial Pressure of Oxygen</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
RLRs	: <i>Retinoid acid-inducible gene 1-Like Receptors</i>
SAP	: <i>Serum Amyloid P</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TLC	: <i>Total Lymphocyte Count</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TLR2	: <i>Toll-Like Receptor 2</i>
TLR4	: <i>Toll-Like Receptor 4</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alfa</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>

ABSTRAK

Yusuf Haz Condeng: Kesesuaian Antara Skor *Sequential Organ Failure Assessment* dengan Jumlah Eosinofil pada Pasien Sepsis (Dibimbing oleh Risna Halim Mubin, Suriani Alimuddin)

Latar Belakang: Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respons *host* yang berlebihan terhadap infeksi. Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) didesain bukan untuk memprediksi luaran tetapi untuk menjelaskan rangkaian komplikasi pada pasien sakit kritis. Eosinopenia sudah lama diketahui sebagai akibat respons imun terhadap infeksi sistemik dalam mengeliminasi infeksi yang ditimbulkan oleh patogen dan juga menggambarkan proses immunosupresi pada sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk menilai kesesuaian antara skor SOFA dengan jumlah eosinofil pada pasien sepsis.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan rancangan penelitian *cross-sectional*, data diambil dari rekam medis pasien sepsis yang dirawat dari bulan Januari 2022 sampai dengan Desember 2022 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Subjek penelitian adalah pasien sepsis yang memenuhi kriteria penelitian. Pasien sepsis dinilai menggunakan skor SOFA dan jumlah eosinofil diambil dari hitung darah lengkap. Jumlah eosinofil pasien dibagi menjadi kelompok normal ($100 - 300 \text{ sel/mm}^3$) dan kelompok eosinopenia ($<100 \text{ sel/mm}^3$). Kesesuaian antara skor SOFA dengan jumlah eosinofil dihitung dengan uji korelasi *spearman* (*rs*). Uji *Mann Whitney* untuk menilai perbedaan median skor SOFA dengan jumlah eosinofil.

Hasil: Skor SOFA berkorelasi negatif terhadap jumlah eosinofil ($rs = -0,496$, $p = <0,001$). Median skor SOFA berbeda signifikan terhadap jumlah eosinofil ($p = <0,001$), kelompok eosinopenia memiliki median skor SOFA yang lebih tinggi.

Kesimpulan: Jumlah eosinofil adalah prediktor awal pada pasien yang mengalami sepsis dan dapat digunakan sebagai penilaian awal di instalasi gawat darurat dan perawatan intensif maupun pasien kritis.

Kata kunci: sepsis, skor SOFA, eosinofil.

ABSTRACT

Yusuf Haz Condeng: Concordance between The Sequential Organ Failure Assessment Score and Eosinophil Count in Sepsis Patients (Supervised by Risna Halim Mubin, Suriani Alimuddin)

BACKGROUND: Sepsis is a potentially fatal organ failure caused by an abnormal, excessive host response to infection. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score can describe the course of complications in critically ill patients but does not predict their outcome. Eosinopenia is recognized as an outcome of the immune response to eliminate systemic pathogen-caused infections and describes the immunosuppression process in sepsis. This study assessed the concordance between SOFA scores and eosinophil counts in septic patients.

METHODS: This retrospective cross-sectional study extracted data from the medical records of sepsis patients treated at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital between January and December 2022. Its research subjects were sepsis patients meeting the study criteria. Patients were assessed using the SOFA score, and their eosinophil count was taken from their complete blood count. Patients' eosinophil counts were used to divide them into normal (100–300 cells/mm³) and eosinopenia (<100 cells/mm³) groups. The relationship between SOFA scores and eosinophil counts was assessed using Spearman's rank correlation coefficient (*rs*). The Mann–Whitney test determined whether the median SOFA score differed based on the eosinophil count.

RESULTS: SOFA scores correlated negatively with eosinophil counts (*rs* = -0.496, *p* = <0.001). The median SOFA score differed significantly based on the eosinophil count (*p* = <0.001), with the eosinopenia group having the highest median SOFA score.

CONCLUSIONS: The eosinophil count is an early predictor of a patient developing sepsis and could be used as an initial assessment in the Emergency Department and Intensive Care Unit and critical patients.

Key words: sepsis; SOFA score; eosinophil.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons *host* yang berlebihan terhadap adanya suatu infeksi. Sepsis dan respons inflamasi yang terjadi dapat menyebabkan sindrom disfungsi organ multipel dan kematian. Pada tahun 2017, diperkirakan 48,9 juta kasus insiden sepsis tercatat di seluruh dunia dan 11 juta yang meninggal terkait sepsis dilaporkan mewakili 19,7% dari seluruh penyebab kematian di dunia.^{1,2}

Pemeriksaan standar baku emas berupa kultur mikrobiologi umumnya memerlukan waktu yang relatif lama, yaitu antara 48 – 72 jam, sehingga tidak dapat diandalkan untuk menjadi dasar pemberian terapi klinis secara dini. Hasil kultur darah yang positif umumnya hanya diperoleh pada sekitar 20 – 30% kasus yang menunjukkan adanya manifestasi klinis sepsis. Diperlukan suatu alternatif pemeriksaan lain yang mempunyai tingkat akurasi yang hampir sama namun dengan biaya yang lebih murah dan membutuhkan waktu pemeriksaan yang lebih cepat. Pemeriksaan marker eosinopenia merupakan alternatif lain yang dapat dipertimbangkan sebagai penanda sepsis.^{3,4}

Sudah diketahui bahwa eosinopenia biasanya menyertai respons terhadap infeksi akut, dan digunakan sebagai penanda diagnostik yang berguna. Setelah dilakukan penelitian didapatkan eosinopenia merupakan bagian dari respons normal terhadap stres, dapat diasumsikan eosinopenia pada infeksi akut adalah respons sekunder terhadap stres yang disebabkan oleh infeksi yang dimediasi oleh

glukokortikoid adrenal dan epinefrin, eosinopenia absolut juga sebagai akibat dari respons imun terhadap infeksi sistemik untuk mengeliminasi infeksi patogen serta menggambarkan suatu proses immunosupresi pada pasien sepsis.^{5,6}

Eosinopenia pada kondisi infeksi akut diperkirakan dapat terjadi akibat proses sekuestrasi eosinofil di lokasi infeksi, serta akibat respons stres yang diperantarai oleh kortikosteroid adrenal dan epinefrin. Oleh karena itu, kondisi ini dapat dimanfaatkan untuk membedakan antara kondisi sepsis yang diakibatkan oleh infeksi dengan *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) yang diakibatkan oleh penyebab noninfeksi. Eosinopenia adalah salah satu marker yang telah terbukti untuk mengidentifikasi sepsis.^{4,6}

Penelitian Shaaban dkk di Newark, New Jersey menguji nilai penanda eosinopenia dibandingkan *procalcitonin* (PCT) dan *C-Reactive Protein* (CRP) dan disimpulkan bahwa eosinopenia dapat digunakan sebagai penanda sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU). Pemeriksaan eosinofil merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah diakses yang tepat digunakan untuk memandu penggunaan antibiotik yang tepat dalam perawatan intensif.⁴

Abidi dkk melakukan penelitian pada pasien ICU di Maroko dan melaporkan bahwa eosinopenia merupakan marker yang baik untuk membedakan penyebab infeksi dan noninfeksi pada pasien kritis namun eosinopenia merupakan penanda dengan kekuatan moderat dalam membedakan antara kelompok SIRS dan kelompok infeksi pada pasien kritis yang pertama kali dirawat di ICU. Eosinopenia merupakan penanda diagnostik yang lebih baik dari CRP dan dapat menjadi pemeriksaan yang bermanfaat dalam perawatan ICU.⁶

Lavoignet dkk di Strasbourg melakukan penelitian pada pasien IGD dan melaporkan bahwa pemeriksaan hitung darah lengkap sederhana di IGD dengan temuan eosinopenia berat tampaknya digunakan sebagai penanda sepsis baik pemeriksaan tunggal atau bersamaan dengan leukositosis atau peningkatan CRP. Eosinopenia dapat menjadi alat yang berguna dalam praktik sehari-hari di IGD sebagai penanda sepsis.⁷

Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) didesain bukan untuk memprediksi luaran tetapi untuk menjelaskan rangkaian komplikasi pada pasien sakit kritis. Tingkat kematian akibat sepsis dikaitkan dengan disfungsi organ, hal ini adalah dasar untuk menghubungkan skor SOFA per organ. Dengan peningkatan lebih dari 2, dijelaskan bahwa sudah terjadi disfungsi organ pada pasien sepsis. Salah satu masalah utama yang dihadapi dalam menegakkan sepsis adalah tidak tersedianya jenis pemeriksaan diagnostik yang mampu dengan mudah mengidentifikasi pasien sepsis secara akurat.^{1,8}

Pada penelitian ini akan melihat kesesuaian antara skor SOFA dengan jumlah eosinofil pada pasien sepsis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

I.2. RUMUSAN MASALAH

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

"Apakah semakin tinggi skor SOFA menunjukkan semakin rendahnya jumlah eosinofil pada pasien sepsis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?"

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui kesesuaian antara skor SOFA dengan jumlah eosinofil pada pasien sepsis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai skor SOFA pada pasien sepsis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Menilai jumlah eosinofil pada pasien sepsis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Menganalisis kesesuaian antara skor SOFA dengan jumlah eosinofil pada pasien sepsis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Dapat mendeteksi sepsis lebih awal melalui pemeriksaan jumlah eosinofil sehingga dapat dilakukan tatalaksana dini pada kondisi sepsis dan dapat memprediksi prognosis dari sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. SEPSIS

II.1.1. Definisi Sepsis

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons *host* yang berlebihan terhadap adanya suatu infeksi. Sepsis dan respons inflamasi yang terjadi dapat menyebabkan sindrom disfungsi organ multipel dan kematian. Infeksi dan bakteremia merupakan bentuk awal infeksi yang dapat berkembang menjadi sepsis. Namun, tidak ada definisi formal dari sepsis akut. Meskipun kurangnya definisi, pemantauan mereka yang dicurigai mengalami sepsis sangat penting untuk pencegahannya.¹

Sepsis merupakan sindrom klinis kompleks yang berasosiasi dengan infeksi bakteri, virus, jamur dan endotoksin, dengan atau tanpa kultur yang dapat dibuktikan. Sepsis adalah rantai kompleks yang terdiri dari gabungan proses inflamasi dan antiinflamasi, sirkulasi yang abnormal serta reaksi humoral dan seluler.⁹

Berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis dan Syok Septik tahun 2016, Sepsis didefinisikan sebagai suatu kejadian disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Dalam praktik klinis, disfungsi organ terlihat dari peningkatan 2 atau lebih skor SOFA, yang berhubungan dengan kematian lebih 10% di rumah sakit. Syok septik merupakan sebuah subbagian dari keadaan sepsis dimana abnormalitas sirkulasi

dan abnormalitas seluler/metabolik yang mendasari telah sangat berat sehingga meningkatkan mortalitas secara bermakna.¹

II.1.2. Etiologi Sepsis

Pada awal perjalanan penyakit, etiologi penyebab sepsis sulit dibedakan secara klinis. Saat ini pemeriksaan mikrobiologi yaitu kultur darah masih menjadi *gold standar* untuk mengetahui etiologi sepsis. Namun pemeriksaan ini dapat menghasilkan negatif palsu akibat penggunaan antibiotik sebelumnya. Beberapa penelitian berbasis populasi telah melaporkan data epidemiologi dan etiologi terkait pasien sepsis. Pada sebuah studi epidemiologi besar di Eropa menyebutkan bahwa mikroorganisme penyebab yang paling umum adalah bakteri.¹⁰

Bakteri dominan penyebab sepsis adalah *Staphylococcus aureus* (Gram positif), spesies *Pseudomonas spp.* dan *Escherichia coli* (Gram negatif). Patogen jamur yang menjadi penyebab utama pada sepsis adalah *Candida albicans*, yang juga dikaitkan dengan angka kematian yang relatif tinggi sedangkan patogen virus yang paling sering adalah serotipe influenza dan virus dengue di daerah tropis.¹⁰

II.1.3. Prevalensi Sepsis

Tingkat kejadian sepsis bervariasi di berbagai wilayah, diperkirakan dari 13,6% – 39,3%. Bakteri gram positif lebih sedikit menyebabkan sepsis di Asia dibandingkan pada bagian lain di dunia. Sebaliknya, bakteri gram positif lebih banyak ditemukan menjadi penyebab sepsis di Amerika Utara dan Eropa.¹¹

Diagnosis untuk sepsis yang diakibatkan oleh virus menjadi tantangan tersendiri, karena tingkat mortalitas pasien sepsis yang disebabkan oleh virus

umumnya tinggi yaitu mencapai 30%, maka kejadian sepsis yang diakibatkan oleh virus juga menjadi perhatian.¹²

Sebuah penelitian di Kawasan Asia Tenggara menunjukkan bahwa patogen virus dapat dideteksi pada 15% pasien dewasa dengan menggunakan serangkaian tes diagnostik. Penelitian metaanalisis oleh Jawad dkk. mendapatkan bahwa insidens sepsis dalam populasi berkisar 22 – 240 kasus per 100.000 orang, sepsis berat 13 – 300 kasus per 100.000 orang, dan syok septik 11 kasus per 100.000 orang, dengan angka kematian mencapai 30% untuk sepsis, 50% untuk sepsis berat, dan 80% untuk syok septik.^{13,14}

II.1.4. Patofisiologi Sepsis

Saat ini sepsis tidak hanya dipandang sebagai respons inflamasi yang rumit tetapi juga meliputi ketidakseimbangan proses koagulasi dan fibrinolisis. Hal ini merupakan mekanisme penting dari patofisiologi sepsis yang dikenal dengan kaskade sepsis. Mikroorganisme penyebab sepsis terutama dari bakteri gram negatif yang melepaskan endotoksinya yang berupa *lipopolysaccharide* (LPS) dan dari bakteri gram positif yang melepaskan eksotoksin yang berperan sebagai superantigen yang keduanya akan dikenali oleh *cluster of differentiation* 14 (CD14) kemudian dibawa ke reseptor transmembran yang dikenal sebagai *Toll-like receptors* (TLRs) yang terdapat dipermukaan monosit, makrofag, dan neutrofil sehingga sel-sel tadi menjadi teraktivasi.¹⁵

Faktor virulensi patogen

Sepsis timbul akibat respons pejamu terhadap infeksi yang diarahkan untuk mengeliminasi patogen. Patogen memiliki mekanisme atau faktor virulensi yang bervariasi sehingga memungkinkan patogen untuk bertahan dalam tubuh pejamu dan menyebabkan penyakit. Faktor virulensi menyebabkan patogen mampu menghambat fagositosis, memfasilitasi adhesi ke sel atau jaringan pejamu, meningkatkan *survival* intrasel setelah difagosit, dan merusak jaringan melalui produksi toksin dan enzim ekstrasel.¹⁵

Kemampuan patogen untuk menghasilkan toksin (eksotoksin atau endotoksin) merupakan faktor utama lain yang berperan terhadap virulensi dan invasi patogen. Eksotoksin diproduksi terutama oleh bakteri gram positif dan disekresi ke lingkungan ekstrasel bakteri sehingga saat berinteraksi dengan sel pejamu, eksotoksin dapat mengganggu metabolisme normalnya. Sebagai contoh, *Corynebacterium diphtheriae* mengeluarkan toksin difteri yang bekerja dengan cara menghambat sintesis protein, sehingga terjadi nekrosis pada sel-sel jantung, saraf, dan hati. *Streptococcus pyogenes* memproduksi streptolysin O yang merusak membran sel, menyebabkan faringitis. Toksin *Vibrio cholerae* mengakibatkan peningkatan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) pada sel-sel epitel usus, sehingga terjadi diare karena hipersekresi klorida dan air. Adapun endotoksin juga diproduksi oleh bakteri gram positif dan gram negatif. Bakteri gram negatif memproduksi LPS yang menyusun membran luar bakteri dan terdiri atas 3 regio, yaitu polisakarida spesifik-O, polisakarida inti, dan lipid A. Aktivitas dari endotoksin terdapat pada lipid A. Paparan terhadap endotoksin dapat menyebabkan

efek yang sistemik, misalnya perubahan tekanan darah dan suhu tubuh, abnormalitas koagulasi, penurunan jumlah leukosit dan platelet yang bersirkulasi, perdarahan, gangguan sistem imun, dan akhirnya kematian.^{15,16}

Respons Pejamu

Terdapat dua mekanisme pertahanan tubuh terhadap patogen yaitu respons imun bawaan dan didapat. Respons imun bawaan berespons secara cepat melalui reseptor selular dan solubel yang disebut sebagai *pattern recognition receptor* (PRR). Reseptor selular diekspresikan pada membran dan sitoplasma oleh sebagian besar sel terutama sel fagosit (makrofag dan neutrofil) dan sel dendritik. Empat kelompok penting PRR adalah *Toll-like receptors* (TLRs), *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors* (NLRs), *C-type lectin-like receptors* (CLRs), dan *retinoid acid-inducible gene 1-like receptors* (RLRs). PRR mengenali struktur molekul yang khas untuk mikroorganisme patogen yaitu *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), dan molekul endogen yang diproduksi atau dilepaskan dari sel yang rusak yaitu *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Contoh interaksi PRR dan PAMPs ialah TLR2 berikatan dengan *Lipoteichoic Acid* (LTA) dari bakteri Gram positif, TLR4 berikatan dengan LPS dari bakteri Gram negatif, dan NLRs berikatan dengan peptidoglikan dari bakteri gram positif dan DAMPs.¹⁸

Respons imun spesifik melibatkan sejumlah besar sel efektor dan molekul antibodi yang berfungsi untuk mengeliminasi patogen, dan sel memori yang mampu melindungi pejamu dari infeksi berulang. Respons imun didapat melawan bakteri intrasel melibatkan sel limfosit T dan aktivasi sel fagosit (*cell-mediated immunity*).

Sel T melawan infeksi melalui 2 cara, yaitu pertama sel T *helper* (CD4+) mengaktivasi sel fagosit melalui aksi ligan CD40 dan *interferon gamma* (IFN- γ), menyebabkan matinya bakteri yang bertahan dan memperbanyak diri dalam sel fagosit, dan kedua sel T sitotoksik (CD8+) menghancurkan sel terinfeksi termasuk mengeliminasi bakteri di dalamnya. Terhadap bakteri ekstrasel, respons imun melibatkan antibodi terhadap antigen dinding sel dan toksin bakteri. Antibodi berperan melalui mekanisme netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen melalui jalur klasik.¹⁷

Respons Inflamasi

Terdapat tiga fase respons inflamasi dalam sepsis: 1) pelepasan toksin bakteri; 2) pelepasan mediator (sitokin) sebagai respons terhadap infeksi; dan 3) efek dari mediator spesifik yang berlebihan. Pada fase 1, bakteri gram negatif dan positif dapat menyebabkan sepsis dengan toksin (endotoksin dan eksotoksin). Bakteri gram negatif memiliki LPS sebagai endotoksin. *Lipopolysaccharide-binding protein* (LBP) yang bersirkulasi di darah dan cairan ekstrasel, mengikat lipid A (bagian yang bersifat bioaktif pada LPS) dan membawa LPS ke CD14 pada monosit, makrofag, dan neutrofil. Interaksi antara kompleks LBP-LPS dan reseptor CD14, memungkinkan LPS berikatan dengan TLR4, sehingga menimbulkan sinyal yang akan dihantarkan ke inti sel, untuk selanjutnya dapat merangsang produksi dan pelepasan dari mediator-mediator inflamasi. Bakteri Gram positif memiliki LTA dan *muramyl dipeptide* (MDP) sebagai endotoksin dan superantigen sebagai eksotoksin.¹⁸

Pada fase 2, interaksi antara PRR dan PAMPs mengakibatkan aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), suatu faktor transkripsi yang memicu sintesis dan pelepasan berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , *interleukin-1 beta* (IL-1 β), IL-6, dan CXCL-8 (IL-8). Sitokin TNF- α dan IL-1 mengaktifkan endotel dan mengakibatkan endotel meningkatkan ekspresi dari molekul adhesi seperti *E-selektin*, *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) sebagai ligan untuk integrin leukosit. Selain itu, TNF- α dan IL-1 meningkatkan sekresi kemokin seperti *C-X-C Motif Chemokine Ligand 1* (CXCL1) yang akan terikat pada reseptornya di neutrofil, dan *chemokine (C-C motif) ligand 2* (CCL2) di monosit, sehingga meningkatkan afinitas integrin leukosit terhadap ligannya, dan meningkatkan migrasi leukosit. Sitokin TNF- α , IL-1, dan IL-6 juga menginduksi hati untuk mengekspresikan protein fase akut seperti *C-Reactive Protein* (CRP), *serum amyloid P* (SAP), dan fibrinogen. Superantigen bekerja dengan mengaktifkan limfosit T dan dapat merangsang produksi IL-2 dan IFN- γ . *Interleukin-2* merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi dari limfosit T *naive* menjadi limfosit T efektor. Interferon- γ berperan penting terhadap imunitas yang dimediasi sel terhadap mikroba intrasel, mengaktifkan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan mampu meningkatkan migrasi leukosit. Selain itu, IL-2 dan IFN- γ memicu makrofag untuk melepaskan TNF- α dan IL-1.^{18,19}

Pada fase 3, sitokin proinflamasi mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi reseptor adhesi dan menyebabkan kerusakan sel endotel dengan menginduksi adhesi neutrofil, monosit, makrofag, dan trombosit ke sel

endotel. Sel-sel efektor ini dapat melepaskan mediator seperti protease, oksidan, prostaglandin, dan leukotrien yang mampu merusak endotel sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, dan ketidakseimbangan prokoagulan-antikoagulan. Peningkatan aktivitas iNOS meningkatkan sintesis berlebihan *nitric oxide* (NO), yaitu suatu vasodilator poten dan merupakan mediator kunci pada syok septik.²⁰

Disfungsi Organ

Terjadinya deposisi fibrin mikrovaskular pada *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) sering dihubungkan dengan berkembangnya disfungsi multiorgan (*multiorgan dysfunction syndrome* - MODS) yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi. *Multiorgan dysfunction syndrome* didefinisikan sebagai sindrom klinis yang ditandai dengan perkembangan disfungsi fisiologis yang progresif dari ringan sampai kegagalan ireversibel dari dua atau lebih organ, dengan ditandai ketidakmampuan mempertahankan homeostasis tanpa intervensi terapi.²¹

II.2. Kriteria SEPSIS

Surviving Sepsis Campaign 2012 memberikan panduan untuk menegakkan diagnosis sepsis, yaitu adanya kecurigaan infeksi atau infeksi yang sudah terbukti disertai beberapa parameter yang digunakan untuk mendukung diagnosis sepsis.²²

Tabel 1. Kriteria diagnosis sepsis berdasarkan *surviving sepsis campaign 2012*.²²

Variabel Umum
<ul style="list-style-type: none">• Demam (temperatur inti tubuh > 38 °C)• Hipotermi (temperatur inti tubuh < 36 °C)• Denyut jantung lebih dari 90 kali/menit atau lebih dari dua kali nilai normal sesuai umur

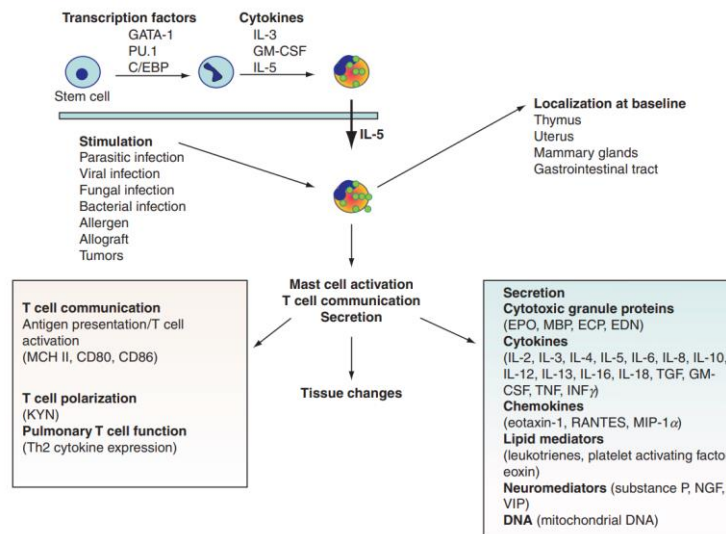
<ul style="list-style-type: none"> • Takipnea • Perubahan status mental • Edema yang signifikan atau keseimbangan cairan positif (> 20 ml/ kgBB selama lebih 24 jam) • Hiperglikemia (kadar glukosa plasma > 140 mg/dL atau 7,7 mmol/L) tanpa penyakit diabetes
<p>Variabel Inflamasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukositosis (leukosit > 12.000 μ/L) atau Leukopenia (leukosit < 4000 μ/L) • Nilai kadar leukosit normal dengan bentuk imatur > 10% • CRP plasma lebih dari dua kali diatas nilai normal • PCT plasma lebih dari dua kali diatas nilai normal
<p>Variabel Hemodinamik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensi arteri (tekanan darah sistolik < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg, atau penurunan tekanan darah sistolik > 40 mmHg pada dewasa atau kurang dari nilai normal sesuai usia)
<p>Variabel Disfungsi Organ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoksemia arteri (Rasio PaO₂/ FiO₂ < 300) • Oliguria akut (produksi urin < 0,5 mL/kgBB/jam selama minimal 2 jam walaupun telah dilakukan resusitasi cairan secara adekuat) • Peningkatan kreatinin > 0,5 mg/dL (44,2 μmol/L) • Gangguan koagulasi (INR lebih dari 1,5 atau aPTT lebih dari 60 detik) • Ileus (hilangnya bising usus) • Trombositopenia (hitung trombosit < 100.000 μ/L) • Hiperbilirubinemia (bilirubin total lebih dari 4 mg/dL atau 70 μmol/L)
<p>Variabel Perfusi Jaringan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperlaktatemia (> 1 mmol/L) • Menurunnya pengisian kapiler atau terdapat bercak-bercak <i>mottling</i> pada kulit

Berdasarkan Konsensus Internasional Ketiga Untuk Sepsis Dan Syok Septik, *The European Society of Intensive Care Medicine* dan *The Society of Critical Care Medicine* membentuk sebuah satuan tugas pada bulan januari 2014 mencoba untuk mengevaluasi kriteria klinis yang manakah yang paling baik digunakan untuk dapat mengidentifikasi pasien dengan infeksi yang memiliki kemungkinan besar akan berkembang menjadi sepsis.¹

II.3. EOSINOFIL

Eosinofil merupakan leukosit yang memiliki banyak fungsi yang berperan dalam berbagai proses inflamasi seperti infeksi parasit dan penyakit alergi. Pertama kali ditemukan oleh Paul Ehrlich tahun 1879 yang menyadari adanya populasi leukosit tertentu yang diwarnai oleh eosin. Eosinofil memiliki karakteristik khas yaitu granul berbentuk sferis atau ovoid yang mengisi seperlima sitoplasmanya. Eosinopoiesis terutama terjadi di organ limfoid seperti sumsum tulang, dapat juga di lien, timus, dan kelenjar gerah bening. Eosinofil mengalami diferensiasi dari sel induk pluripoten di sumsum tulang kemudian bermigrasi ke dalam sirkulasi. Jumlah eosinofil di tubuh dikendalikan dengan ketat. Di darah perifer, jumlah eosinofil normal berkisar 1 – 3% dari leukosit dengan batas atas kisaran normal 100 – 300 sel/mm³. Waktu paruh eosinofil di sirkulasi berkisar antara 6 – 12 jam, ada yang menyebutkan sekitar 18 jam hingga kemudian bermigrasi ke jaringan. Eosinofil terutama berada dalam jaringan dan tidak kembali ke dalam sirkulasi. Jumlah eosinofil di dalam jaringan 100 kali lipat lebih banyak dibandingkan yang berada di dalam sirkulasi. Eosinopenia didefinisikan sebagai jumlah eosinofil kurang dari 100 sel/mm³.^{5,23,24,25}

Eosinofil adalah granulosit yang berukuran 12–17 µm, inti berlobus 2-6 dengan sitoplasma yang berwarna biru pucat serta dipenuhi granula eosinofilik. Sitoplasma eosinofil mengandung granula dengan warna kemerahan. Granula eosinofilik tersebut mengandung *major basic protein* (MBP), *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil peroxidase* (EPO), dan *eosinophil-derived neurotoxin* (EDN).^{26,27}



Gambar 1. Diferensiasi Eosinofil.²⁷

Proliferasi eosinofil ditentukan oleh keberadaan tiga sitokin penting yaitu *interleukin 3* (IL-3), *interleukin 5* (IL-5), dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), dimana ketiganya dikode oleh gen dalam kromosom 5q31. Dari tiga sitokin tersebut, IL-5 adalah sitokin yang paling spesifik dalam pembentukan dan diferensiasi eosinofil sehingga IL-5 disebut sebagai faktor diferensiasi eosinofil. Peningkatan kadar IL-3 dan/atau IL-5 paling sering pada eosinofilia yang terkait dengan respons alergi dan asma. Sebaliknya, peningkatan kadar GM-CSF biasanya lebih menunjukkan adanya keganasan.^{23,28,29}

Eosinofil mengekspresikan berbagai molekul di permukaan membran selnya. Diantara molekul tersebut adalah reseptor imunoglobulin untuk IgG (FcγRII/CD32) dan IgA (FcαRI/CD89), reseptor komplemen (CR1/CD35, CR3, dan CD88), reseptor sitokin (IL-3R, IL-5R, GM-CSF, IL-1αR, IL-2R, IL-4R, IFN-αR, dan TNF-αR); reseptor kemokin (CCR1 dan CCR3), molekul adhesi (*very late antigen 4*, a4b7, dan siglec-8), reseptor leukotrin (CysLT1R, CysLT2R, dan reseptor LTB4), reseptor prostaglandin, reseptor *platelet-activating factor* (PAF),

dan *Toll Like Receptors* (TLRs).³⁰ Beberapa fungsi eosinofil diantaranya adalah: 1. Maturasi uterus; 2. Pembentukan kelenjar mammae; 3. Terlibat dalam seleksi *double-positive double-negative thymocytes*; 4. Presentasi antigen dan proliferasi sel T; 5. Sebagai regulator fungsi sel mast; 6. Berperan dalam imunitas terhadap infestasi cacing, fungal, virus, dan bakteri.²⁷

Eosinofil dapat diaktifkan oleh banyak hal diantaranya adalah peran dari *Toll like receptors*, sitokin, kemokin, dan reseptor adhesi sebagai inisiator aktivasi eosinofil. Apabila eosinofil telah diaktifkan, maka terjadi serangkaian proses yang akan memicu terbentuknya *Eosinophil Extracellular Traps* (EET). LPS dari bakteri gram negatif akan mengaktifkan eosinofil untuk melepaskan DNA mitokondria. Pelepasan ini tergantung dengan adanya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Proses pelepasan DNA mitokondria terjadi dengan sangat cepat dalam waktu kurang dari satu detik. Di ruang ekstraselular, DNA mitokondria dan protein granul membentuk struktur ekstraseluler yang mampu mengikat dan membunuh bakteri. Sebuah proses yang sekarang dikenal dengan istilah EET. Dalam konteks penyakit infeksi, EET dipercaya sebagai strategi yang dikembangkan oleh sel inang dalam mengontrol dan mengeliminasi patogen. Sejumlah bakteri, parasit, dan jamur dilaporkan terjebak dan dibunuh oleh EET. Mekanisme molekuler bagaimanakah EET dalam membunuh mikroorganisme sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Banyak hipotesis diajukan untuk menjawab pertanyaan ini. Salah satunya adalah adanya interaksi elektrostatik antara permukaan bakteri dengan EET. Selanjutnya patogen akan dirusak oleh histon setelah terikat oleh EET. Histon H2B mempunyai daya antibakteri terhadap bakteri Gram positif, gram negatif dan terhadap jamur.^{31,32,33}

Sel eosinofil dikatakan sebagai sel *Antigen-Presenting Cell* (APC) profesional dengan alasan: 1) sel eosinofil mampu mengenali antigen baik langsung atau melalui opsonisasi terlebih dahulu, ia juga mampu memproses antigen untuk dipresentasikan melalui perantaraan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC), 2) sel eosinofil mampu mengekspresikan molekul asesori di permukaan membran selnya yang diperlukan untuk *second signal costimulation of T cells*, 3) sel eosinofil yang telah mengenali antigen dapat bermigrasi ke dalam organ limfoid untuk selanjutnya merangsang sel *T naive* untuk berdiferensiasi dan berproliferasi. Meskipun sel eosinofil terbukti mampu berperan sebagai APC profesional, bukan berarti bahwa eosinofil menggantikan peran sel APC yang lain seperti sel dendritik, sel makrofag, dan sel B. Sehingga dapat dikatakan bahwa eosinofil memberikan tambahan dalam hal presentasi antigen.^{34,35,36}

II.4. EOSINOPENIA SEBAGAI PENANDA SEPSIS

Mekanisme yang mengendalikan eosinopenia pada infeksi/ stres akut meliputi mediasi oleh glukokortikosteroid adrenal dan epinefrin. Selain itu respons eosinopenia awal terhadap infeksi akut diinterpretasikan akibat terjadinya sekuestrasi cepat dari eosinofil di sirkulasi perifer, penekanan produksi eosinofil dan adanya penekanan migrasi eosinofil matur dari sumsum tulang. Proses sekuestrasi eosinofil berhubungan dengan migrasi eosinofil ke tempat inflamasi yang diakibatkan oleh substansi kemotaktik yang dilepaskan saat terjadi inflamasi akut. Substansi kemotaktik utama yang berperan adalah C5a dan fragmen fibrin yang juga terdeteksi di dalam sirkulasi saat inflamasi akut.^{4,6}

Eosinopenia tidak lebih unggul jika dibandingkan PCT ataupun kultur darah, akan tetapi eosinopenia merupakan penanda sepsis yang menarik perhatian karena beberapa kelebihan antara lain lebih mudah, lebih murah, hasil yang dapat diketahui dalam waktu singkat (≤ 1 jam) dan tersedia hampir di seluruh fasilitas kesehatan. Eosinopenia juga memiliki keandalan cukup baik sehingga dapat membantu klinisi dalam menduga suatu sepsis lebih dini, memberikan pelayanan yang cepat dan tepat dan menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien kritis. Selain itu karena pemeriksaan eosinofil juga dapat membantu menyingkirkan kemungkinan adanya sepsis, maka penggunaan antibiotik yang tidak pada tempatnya dapat dihindari dan mengurangi resistensi antibiotika.⁴

Di Unit Gawat Darurat, dengan pemeriksaan darah lengkap perifer, eosinopenia yang berat tampaknya dapat digunakan untuk menduga suatu sepsis, baik pemeriksaan tunggal atau bersama dengan marker inflamasi lainnya. Eosinopenia dapat menjadi alat ukur yang bermanfaat dalam praktik sehari-hari ketika melaksanakan tugas di Unit Gawat Darurat.⁸

II.5. KESESUAIAN EOSINOFIL DENGAN DISFUNGSI ORGAN

Eosinophil cationic protein (ECP), salah satu protein eosinofil yang disimpan dalam granul, secara *in vitro* menyebabkan migrasi fibroblast dan pelepasan *transforming growth factor beta* (TGF- β), berpotensi melibatkan deposisi protein granul sebagai mekanisme untuk fibrosis jaringan yang dimediasi eosinofil. Eosinofil dalam kondisi tertentu dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas, yang pada akhirnya dapat meningkatkan kerusakan organ akhir. Efek ini dapat

dimediasi melalui efek hiperkoagulasi dan pengaktifan platelet dari protein granula eosinofil.³⁷

II.6. SKOR SOFA

Ada 2 kegunaan utama skor SOFA yaitu memperbaiki definisi awal tentang disfungsi/gagal organ yang dihubungkan dengan kerusakan berbagai organ dan untuk menilai kesesuaian terapi baru yang diberikan dengan disfungsi/kegagalan organ. Sistem penilaian SOFA mencatat waktu serangkaian kondisi pasien secara keseluruhan.³⁸

Pada definisi dan penilaian sepsis serta SOFA yang terbaru sesuai dengan hasil dari *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*, ada beberapa perubahan pada skor SOFA. Skor SOFA tidak lagi digunakan sebagai variabel dalam menentukan terapi dari pasien sepsis melainkan sebagai karakteristik dari pasien sepsis. Peningkatan lebih dari 2 skor maka dijelaskan sudah pasti terjadi disfungsi organ pada pasien terdiagnosis sepsis. Oleh karena komponen dalam SOFA seperti kreatinin dan bilirubin dapat dipengaruhi oleh disfungsi organ sebelumnya. Faktor lain seperti angka kardiovaskuler dapat dipengaruhi oleh intervensi iatrogenik.¹

Skor SOFA pada tabel 2 merupakan sistem penilaian yang lebih dikenal, sehingga satuan tugas merekomendasikan penggunaan skor tersebut. Pasien dengan skor SOFA dua atau lebih memiliki tingkat mortalitas kurang lebih sekitar 10% pada populasi pasien di rumah sakit dengan dugaan infeksi. Maka skor SOFA dengan nilai 2 atau lebih dapat diidentifikasi menjadi sebuah peningkatan resiko terjadinya kematian sekitar 2 – 25 kali lipat jika dibandingkan dengan pasien-pasien

yang memiliki nilai skor SOFA kurang dari 2. Skor SOFA digunakan sebagai bentuk untuk menggambarkan secara klinis keadaan pasien dengan sepsis. Komponen dari skor SOFA (seperti kadar kreatinin atau kadar bilirubin) memerlukan pemeriksaan laboratorium terlebih dahulu dan oleh karena itu mungkin tidak dapat dengan cepat menangkap kejadian disfungsi yang terjadi pada sistem organ seseorang.¹

Tabel 2. Skor *The Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).¹

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) dengan bantuan alat respirasi	<100 (13,3) dengan bantuan alat respirasi
Koagulasi					
Trombosit, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Hati					
Bilirubin, mg/dL (μmol/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)
Kardiovaskular					
MAP	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤5 atau dobutamin (semua dosis) _b	Dopamin 5,1-15 atau epinefrin ≤0,1 atau norepinefrin ≤0,1 _b	Dopamin >15 atau epinefrin >0,1 atau norepinefrin >0,1 _b
Sistem saraf pusat					
Skor <i>Glasgow Coma Scale</i> _c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ginjal					
Kreatinin, mg/dL (μmol/L) <i>Urine output</i> , mL/hari	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) <500	>5,0 (440) <200

Keterangan: FiO_2 = *fraction of inspired oxygen*, MAP = *mean arterial pressure*, PaO_2 = *partial pressure of oxygen*

b dosis katekolamin diberikan dalam satuan $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ dalam sekurang-kurangnya 1 jam

c Skor *Glasgow Coma Scale* berkisar 3 hingga 15; skor yang tinggi menggambarkan suatu fungsi neurologis yang lebih baik.

Jones dkk pada tahun 2009 menilai skor SOFA sebagai prediktor keluaran pasien dengan sepsis berat dan sebagai bukti hipoperfusi. Didapatkan kesimpulan skor SOFA memberikan informasi berharga jika diaplikasikan pada pasien dengan sepsis berat dengan tanda-tanda hipoperfusi.³⁹