

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan keadaan darurat medis yang menggambarkan respons imunologis sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat menyebabkan disfungsi organ tahap akhir dan mortalitas. Meskipun terdapat kemajuan yang signifikan dalam pemahaman patofisiologi sindrom klinis, kemajuan dalam alat pemantauan hemodinamik, dan tindakan resusitasi, sepsis masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien kritis. Sekitar lebih dari 30 juta orang mengalami sepsis setiap tahun di seluruh dunia, yang berpotensi mengakibatkan 6 juta mortalitas setiap tahun akibat sepsis.¹ Angka mortalitas keseluruhan secara global akibat sepsis diperkirakan sebesar 26%.² Penelitian lain menyatakan bahwa mortalitas akibat sepsis berkisar antara 15% pada pasien dengan sepsis tanpa syok hingga 56% pada pasien dengan sepsis dengan syok.³

Faktor risiko mortalitas sepsis meliputi lama tinggal di ICU menggunakan teknologi canggih, usia lanjut, penekanan kekebalan akibat penyakit ganas dan pengobatan agresifnya, peningkatan praktik transplantasi dan penggunaan obat immunosupresif terkait, prosedur invasif, dan resistensi antibiotik.⁴ Penyakit penyerta, lokasi infeksi, dan faktor patogen juga berdampak pada mortalitas akibat sepsis.³ Identifikasi yang tertunda dan resusitasi yang tidak memadai pada pasien sepsis dan syok sepsis juga menyebabkan tingginya angka mortalitas. Identifikasi dini pasien sepsis dan syok sepsis yang kemungkinan besar akan meninggal merupakan langkah yang dapat dilakukan untuk mengurangi mortalitas pada pasien sepsis.³ Namun prediksi mortalitas akibat sepsis masih menjadi tantangan sampai saat ini. Pengembangan biomarker dalam memprediksi mortalitas sepsis terus dikembangkan.

Sepsis adalah gambaran klinis yang disebabkan oleh peradangan parah yang menimbulkan gangguan mikrosirkulasi pada pasien, termasuk aktivasi trombosit dan kerusakan sel endotel. Asidosis laktat terjadi akibat hipoksia jaringan pada sepsis dan syok sepsis.⁵ Pada pasien sepsis, ketika saturasi oksigen rendah dan

suplai oksigen tidak mencukupi kebutuhan, metabolisme anaerobik akan terjadi, dan selanjutnya produksi laktat meningkat.⁶ Peningkatan kadar laktat berhubungan dengan hasil klinis yang buruk dan mortalitas pasien yang tinggi.⁵ Sementara itu, albumin adalah protein fase akut negatif, dan kadarnya dapat mencerminkan besarnya peradangan. Pada pasien sakit kritis, derajat hipoalbuminemia menunjukkan tingkat keparahan respon inflamasi. Albumin merupakan biomarker prognostik pada pasien dengan sepsis.⁵ Albumin dapat berfungsi sebagai parameter tambahan sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis.⁷ Penurunan kadar albumin serum berhubungan dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada sepsis.⁸ Penggunaan kadar laktat dan albumin saja dalam memprediksi mortalitas memiliki keterbatasan karena berbagai faktor yang mempengaruhi.⁵ Rasio serum laktat/albumin (L/A) merupakan prediktor mortalitas sepsis yang lebih baik dibandingkan kadar albumin dan laktat saja. Pada penelitian Thapa *et al.* menyatakan bahwa peningkatan rasio serum laktat/albumin merupakan prediktor independen mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis dengan nilai cutoff 0,07. Pasien dengan rasio laktat/albumin lebih besar dari 0,07 pada hari pertama memiliki peluang kematian lebih besar dalam waktu 28 hari.⁶

Systemic immune-inflammation index (SII) merupakan parameter baru berdasarkan jumlah limfosit, neutrofil, dan trombosit, yang memiliki manfaat ekonomi dan kenyamanan dan secara bersamaan dapat mencerminkan status inflamasi dan imun pasien.⁹ Pada penelitian Liu *et al.*, penambahan SII ke qSOFA menunjukkan (AUROC) sebesar 0,840 (95% CI: 0,787–0,884) dan Cutoff optimum untuk SII (>1,7668) dan qSOFA (>1) mewakili tingkat risiko tinggi kematian sepsis dalam 28 hari. SII dapat secara efektif memprediksi kematian pada pasien sepsis.¹⁰ SII yang lebih rendah secara teoritis menunjukkan bahwa tubuh mengalami kelainan dengan peradangan parah atau myelosupresi dan biasanya berhubungan dengan prognosis yang buruk.⁹

Sejauh ini untuk memprediksi mortalitas pasien di ICU dengan menggunakan sistem penilaian *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) yaitu sebuah sistem klasifikasi berbasis fisiologis yang digunakan untuk mengukur tingkat keparahan penyakit pada pasien sakit kritis. Skor APACHE II terdiri dari

tiga unit pengukuran: Skor Fisiologi Akut yang mencakup 12 variabel, evaluasi kesehatan kronis, dan skor berdasarkan usia pasien. Tingginya angka kematian akibat penyakit ini, identifikasi dini pasien sepsis yang memiliki risiko kematian lebih tinggi merupakan langkah penting menuju peningkatan manajemen sepsis, yang berfungsi untuk memandu dokter dalam mengembangkan strategi pengobatan individual, sesuai dengan tingkat risiko pasien yang spesifik, sehingga memungkinkan intervensi yang tepat waktu dan sesuai.¹⁰ Penggunaan rasio laktat albumin dan SII dengan parameter dan instrumen penilaian yang lebih sederhana dapat dalam memprediksi mortalitas sepsis telah dilaporkan secara terpisah pada penelitian sebelumnya, namun belum ada penelitian yang melakukan perbandingan akurasi antara skor APACHE II, rasio laktat albumin dan SII dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis. Oleh karena itu penelitian ini tertarik untuk mengetahui perbandingan skor APACHE II, rasio laktat albumin dan *systemic immune-inflammation index* dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif. Penelitian ini diharapkan dapat memberi gambaran mengenai akurasi penilaian untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif sehingga dapat menjadi salah satu alternatif sistem skoring dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis di instalasi perawatan intensif.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut: Bagaimana perbandingan antara skor APACHE II, rasio laktat albumin dan *systemic immune-inflammation index* dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan skor APACHE II, rasio laktat albumin dan *systemic immune-inflammation index* terhadap angka

mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan skor APACHE II terhadap angka mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Menilai hubungan rasio laktat albumin terhadap angka mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Menilai hubungan *systemic immune-inflammation index* terhadap angka mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Mengukur nilai AUC, cut-off, sensitifitas, dan spesifisitas dari skor APACHE II dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
5. Mengukur nilai AUC, cut-off, sensitifitas, dan spesifisitas dari rasio laktat albumin dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
6. Mengukur nilai AUC, cut-off, sensitifitas dan spesifisitas dari *systemic immune-inflammation index* dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.
7. Membandingkan akurasi antara skor APACHE II, rasio laktat albumin dan *systemic immune-inflammation index* dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu skor APACHE II, Rasio Laktat albumin dan *systemic immune-inflammation index* mempunyai akurasi yang tinggi dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di instalasi perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai perbandingan antara rasio laktat albumin dan *systemic immune-inflammation index* dengan mortalitas pasien sepsis di instalasi perawatan intensif.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Mengetahui sistem skoring dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis yang di rawat di ICU yang lebih sederhana, cepat dan mudah diimplementasikan.
2. Mengetahui akurasi penilaian dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis di instalasi perawatan intensif sehingga dapat meningkatkan strategi perawatan pasien sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi sepsis

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien sakit kritis meskipun telah menggunakan antibiotik modern dan terapi resusitasi. Diagnosis dan definisi sepsis merupakan masalah kritis karena heterogenitas proses penyakit tersebut. Konferensi konsensus tahun 1991 mengembangkan definisi awal bahwa sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) terhadap infeksi disebut sepsis. Definisi sepsis dan syok sepsis direvisi pada tahun 2001 untuk memasukkan nilai ambang batas kerusakan organ.⁴

Pada awal tahun 2016, definisi baru tentang sepsis dan syok sepsis telah berubah secara dramatis. Sepsis sekarang didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi.⁴ Berdasarkan definisi sepsis tahun 2016 atau disebut sepsis-3, kriteria klinis sepsis yaitu infeksi yang dicurigai atau terdokumentasi dan peningkatan akut ≥ 2 poin Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Gugus tugas tersebut menganggap bahwa kriteria qSOFA (SOFA cepat) positif juga harus segera mempertimbangkan kemungkinan infeksi pada pasien yang sebelumnya tidak diketahui terinfeksi. Kriteria qSOFA: perubahan status mental (skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) <15); tekanan darah sistolik <100 mmHg; frekuensi pernapasan > 22 napas per menit.¹

Syok sepsis didefinisikan sebagai suatu bagian dari sepsis dimana kelainan sirkulasi dan metabolisme sel yang mendasarinya cukup parah sehingga meningkatkan angka kematian secara signifikan. Syok sepsis dapat diidentifikasi dengan gambaran klinis sepsis dengan hipotensi yang menetap, memerlukan terapi vasopresor untuk meningkatkan MAP ≥ 65 mm Hg dan laktat > 2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat.¹

2.1.2 Diagnosis sepsis

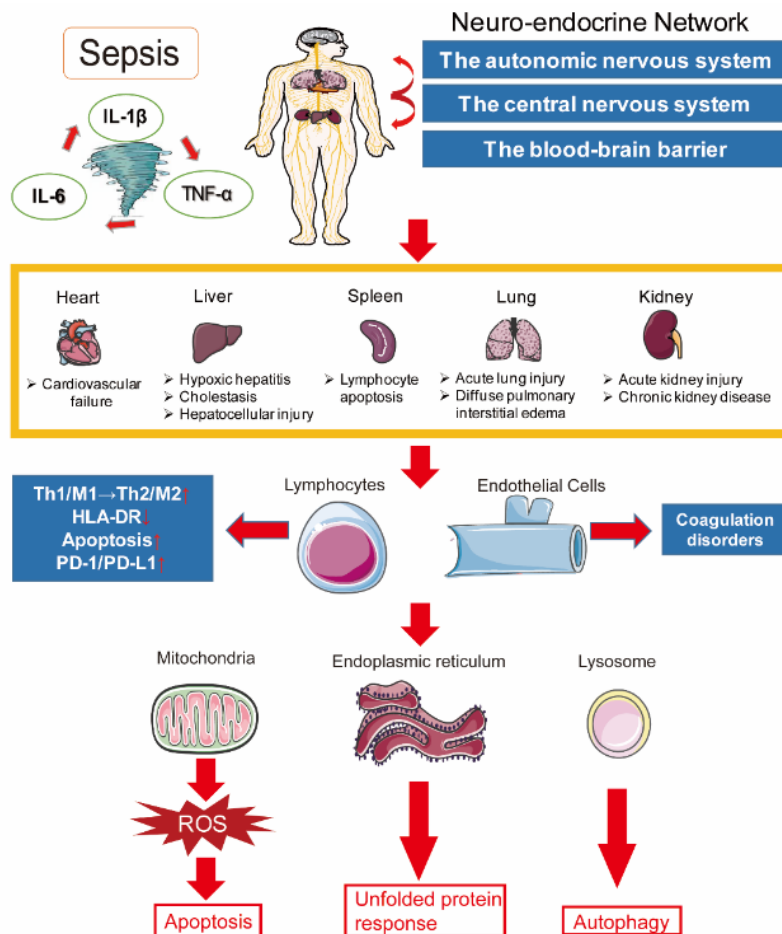
Sepsis disebabkan oleh respons tubuh terhadap infeksi, oleh karena itu populasi yang paling berisiko adalah individu yang paling berisiko tertular infeksi parah, termasuk individu yang berusia sangat muda dan sangat tua, serta yang memiliki penyakit tidak menular seperti diabetes, kanker, dan orang dengan penyakit atau imunosupresi terkait pengobatan. Definisi sepsis dan syok sepsis diperbarui pada bulan Januari 2016 dengan tujuan mengidentifikasi pasien yang berisiko lebih tinggi mengalami hasil buruk, khususnya bagi pasien yang memerlukan perawatan di unit perawatan intensif (ICU) atau dengan risiko kematian yang tinggi. Sebelumnya, diagnosis sepsis memerlukan adanya infeksi yang disertai dengan dua atau lebih kriteria sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS), dan bila disertai dengan disfungsi organ maka hal ini disebut sepsis berat. Definisi yang diperbarui tidak lagi mempertimbangkan adanya infeksi dan SIRS untuk mengindikasikan sepsis, melainkan diagnosis sepsis memerlukan infeksi ditambah disfungsi organ yang ditunjukkan dengan perubahan akut dalam *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) sebesar dua poin atau lebih. Dengan demikian, sepsis berat yang lama menjadi sepsis dengan definisi baru yang memberikan kriteria khusus untuk mengidentifikasi disfungsi organ yang memenuhi syarat untuk pertama kalinya. Bentuk sepsis yang paling parah adalah syok sepsis, suatu keadaan kegagalan sirkulasi yang terjadi pada sebagian pasien dengan sepsis yang kelainan sirkulasi, seluler, dan metabolik dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian.²

Diagnosis sepsis syok memerlukan adanya sepsis dan hipotensi yang memerlukan terapi vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) 65 mmHg atau lebih dan serum laktat lebih besar dari 2 mmol/L meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat. Dalam keadaan di mana pengukuran laktat tidak tersedia, indeks hipoperfusi jaringan lainnya, seperti oliguria, perubahan status mental (GCS 13 atau kurang) dan penundaan pengisian kapiler, dapat digunakan sebagai gantinya. Meskipun hiperlaktemia tidak digunakan sebagai tanda spesifik sepsis dan bukan merupakan bagian dari definisi sepsis,

namun merupakan penanda keparahan penyakit dan tetap menjadi komponen penting dari banyak program skrining dan algoritma pengobatan yang efektif.²

2.1.3 Patofisiologi sepsis

Sepsis bukan hanya suatu proses respon inflamasi sistemik atau gangguan imun, melainkan melibatkan perubahan fungsi beberapa organ dalam tubuh. Pada Gambar 1, 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 patofisiologis lainnya, dan pada akhirnya berujung pada disfungsi organ.¹¹

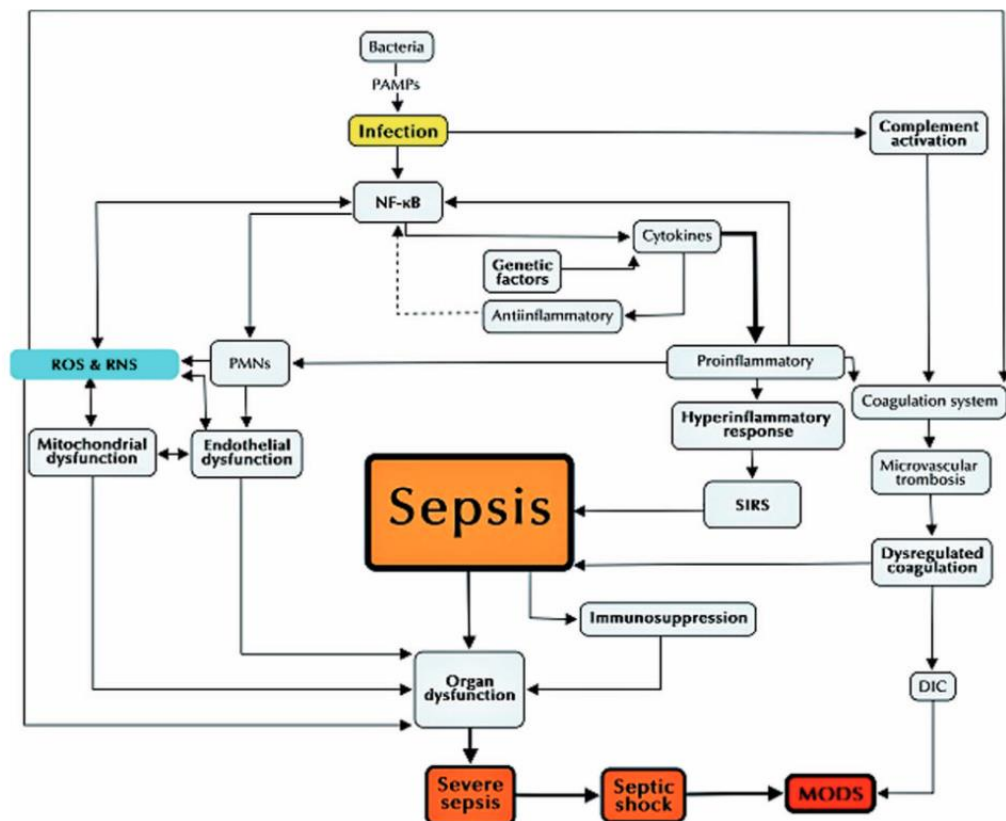


Gambar 1. Patogenesis kompleks sepsis¹¹

Patofisiologi sepsis diawali dengan peradangan lokal yang intens untuk menonaktifkan dan membersihkan mikroba yang menyerang. Pola molekuler terkait patogen (PAMPs) bakteri (terutama lipopolisakarida (LPS) dan eksotoksin (6)) menghasilkan infeksi, dan respons inang terhadap mikroorganisme ini melibatkan aktivasi makrofag, sel dendritik, dan leukosit polimorfonuklear (PMNs) melalui pemicuan faktor nuklir sitosol- κ B (NF- κ B), yang diaktivasi oleh reseptor seperti tol (TLR), yang mengenali PAMP dengan menginduksi produksi sitokin inflamasi, kemokin, molekul adhesi, dan oksida nitrat (NO). Keseimbangan sitokin pro-inflamasi (TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , PAF) dan anti-inflamasi (IL-6, IL-10) mengatur aktivasi NF- κ B. Ketika keseimbangan tersebut terganggu, dan pelepasan mediator pro-inflamasi berlebihan dan berkepanjangan, terjadi respons hiperinflamasi, dan ketika respons ini melampaui batas, terjadi sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) yang menyebabkan sepsis. Sitokin pro-inflamasi juga dapat menunda apoptosis pada makrofag dan neutrofil yang teraktivasi, sehingga memperpanjang atau meningkatkan respon inflamasi, sehingga berkontribusi terhadap perkembangan kegagalan banyak organ.¹²

Faktor genetik, seperti polimorfisme gen yang mengkode sitokin, dapat mempengaruhi apakah seseorang mempunyai respon pro-inflamasi atau anti-inflamasi terhadap infeksi (Gambar 2). Infeksi juga dapat memicu aktivasi sistem komplemen secara sistemik. Produk komplemen, seperti C5a, bersama dengan sitokin dan oksidan mengaktifkan sistem koagulasi melalui induksi faktor jaringan dari sel endotel dan monosit, dan menyebabkan trombosis mikrovaskuler melalui pengendapan fibrin, mengakibatkan *Disseminated intravascular coagulation* (DIC), yang sering terjadi pada pasien sepsis. Selama sepsis, endotelium adalah salah satu target pertama respon inflamasi, yang diaktivasi oleh sitokin proinflamasi dengan meningkatkan regulasi molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1). Ketika patogen menyerang suatu jaringan, sel-sel endotel diinduksi secara lokal untuk melepaskan mediator inflamasi, merekrut leukosit, dan mendorong pembekuan sebagai cara untuk mencegah penularan. Selama proses ini, sel endotel mungkin mengalami apoptosis atau nekrosis saat jaringan diserap kembali dan diperbaiki. Leukosit direkrut oleh kemokin dan molekul adhesi, dan ekstrasvasasi ke jaringan

sekitarnya, menghasilkan protease, enzim sitotoksik, dan spesies oksigen reaktif dan nitrogen (masing-masing ROS dan RNS), seperti NO. Peningkatan aktivasi leukosit ini menyebabkan keadaan yang dikenal sebagai stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap cedera sel halus endotel dan pembuluh darah (Gambar 2).¹²



Gambar 2. Patofisiologi sepsis¹²

Peradangan berlebih akibat sepsis dapat diikuti dengan imunosupresi, yang menyebabkan disfungsi organ. Stres oksidatif juga berkontribusi terhadap disfungsi organ, yang menyebabkan penyakit menjadi lebih parah.¹² Mekanisme yang mendasari di balik disfungsi jaringan dan organ pada sepsis adalah penurunan pengiriman dan pemanfaatan oksigen oleh sel sebagai akibat dari hipoperfusi. Hipoperfusi terjadi karena disfungsi kardiovaskular yang terlihat pada sepsis. Sitokin yang bersirkulasi, seperti $\text{TNF}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$, yang dapat menyebabkan depresi miosit jantung dan gangguan pada fungsi mitokondria.¹

2.2 Mortalitas sepsis

2.2.1 Prevalensi mortalitas sepsis

Sepsis merupakan disfungsi organ yang dapat menyebabkan mortalitas karena disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Berdasarkan data Faktor Risiko Global (GBD) tahun 2017, terdapat 48,9 juta kasus sepsis tercatat di seluruh dunia dan 11,0 juta mortalitas akibat sepsis yang mewakili 19,7% dari seluruh kematian global. Mortalitas akibat sepsis bervariasi secara substansial terjadi di seluruh wilayah, dengan beban tertinggi terjadi di Afrika sub-Sahara, Oseania, Asia Selatan, Asia Timur, dan Asia Tenggara.¹³

Pada penelitian di Amerika Serikat, penelitian kohort pada 2.566.689 kasus sepsis dengan usia rata-rata 65 tahun (50,8% perempuan). Mortalitas secara keseluruhan mencapai 12,5% tetapi bervariasi berdasarkan tingkat keparahan yaitu 5,6% pada sepsis tanpa disfungsi organ, 14,9% pada sepsis berat, dan 34,2% pada syok sepsis.¹⁴ Pada penelitian meta-analisis, mortalitas akibat sepsis diperkirakan mencapai 26,7%. Perkiraan kejadian sepsis yang dirawat di ICU sebanyak 58 per 100.000 orang-tahun, dimana 41,9% meninggal sebelum keluar dari rumah sakit.¹⁵ Berdasarkan data WHO, secara global angka kejadian sepsis sebanyak 189 per 100.000 orang per tahun dengan mortalitas keseluruhan sebesar 26,7%. Kematian sepsis yang dirawat di ICU mencapai 42,0%.¹⁶

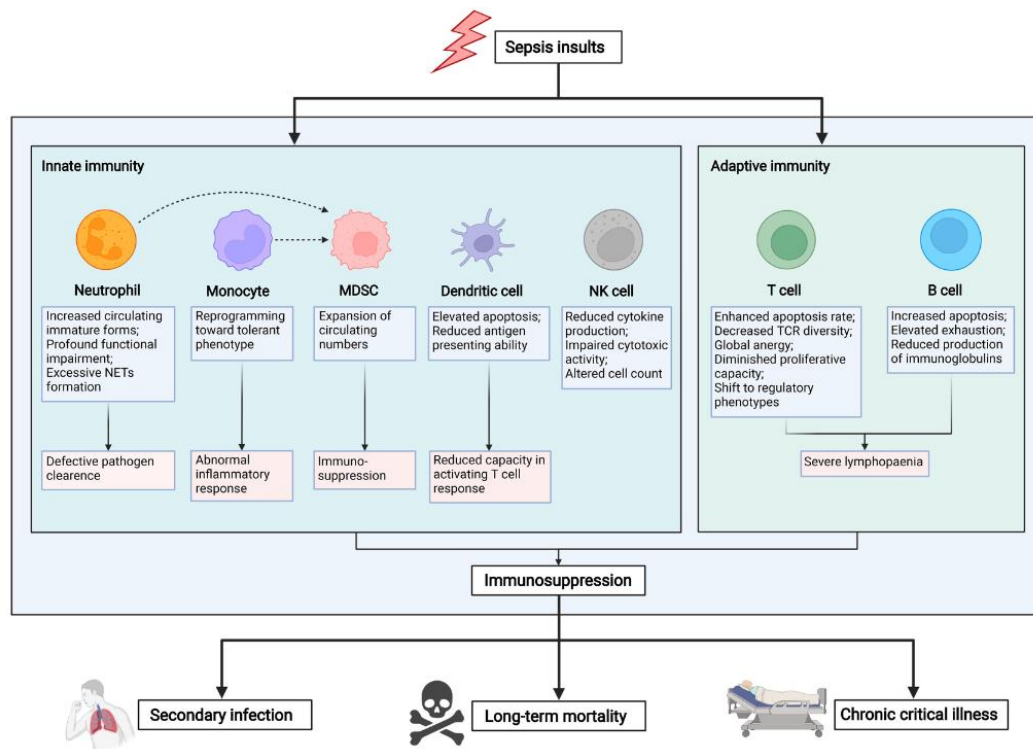
2.2.2 Skoring APACHE II

Sistem skoring yang dapat digunakan untuk menilai mortalitas pasien sepsis antara lain dengan acute physiological chronic health evaluation (APACHE), simplified acute physiology score (SAPS), mortality prediction model (MPM), organ system failure (OSF), sequential organ failure assessment (SOFA), multiple organ dysfunction score (MODS), organ dysfunction and infection system (ODIN), logistic organ dysfunction (LOD). Skor APACHE adalah sistem skoring yang paling terkenal dan paling banyak digunakan. Sistem skoring APACHE ini selalu berkembang mulai dari APACHE, APACHE II, APACHE III, hingga APACHE IV. Skor APACHE II diukur pada hari pertama setelah dilakukan perawatan di ICU. Skor APACHE II ini memiliki 12 variabel penilaian, dan dipengaruhi oleh usia serta komorbid pasien. Skor APACHE II memiliki kelemahan dari segi biaya dan

kepraktisan penggunaan yang berkaitan dengan banyaknya variabel yang digunakan.¹⁷

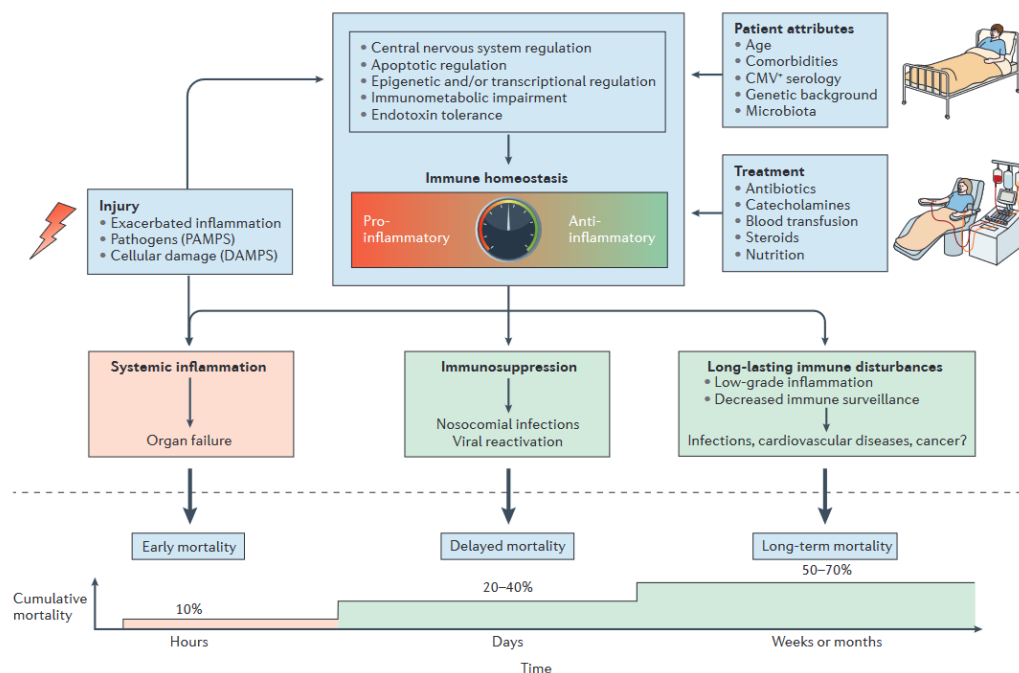
2.2.3 Imunosupresi akibat sepsis dan mortalitas

Respon imun host yang kompleks selama sepsis melibatkan adanya respons pro-inflamasi dan anti-inflamasi secara bersamaan, namun menimbulkan gangguan homeostatis, yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang berlebihan dan bahkan kegagalan organ. Imunosupresi pada sepsis ditandai dengan meningkatnya kerentanan pasien terhadap infeksi sekunder dan nosokomial, sehingga menyebabkan peningkatan mortalitas. Mekanisme yang beragam terlibat dalam perkembangan disregulasi imun terkait sepsis, termasuk apoptosis seluler, autofagi, toleransi endotoksin, pemrograman ulang metabolik, dan regulasi epigenetik. Respon imun bawaan dan adaptif berubah secara signifikan akibat serangan sepsis. Berkenaan dengan imunitas bawaan, induksi sepsis menghasilkan peningkatan laju apoptosis secara substansial pada berbagai subset sel imun bawaan, termasuk neutrofil, monosit, sel dendritik, dan sel NK. Namun demikian, sel-sel penekan turunan mieloid monositik dan granulositik secara konsisten mengalami peningkatan yang besar, sebagaimana dibuktikan dengan peningkatan jumlah sirkulasi pada pasien sepsis. Sedangkan untuk respon imun adaptif, baik limfosit T dan B menunjukkan apoptosis dan alergi fungsional yang signifikan. Sementara itu, pergeseran fenotip dari sub tipe efektor ke sub tipe regulator umumnya dapat diamati pada pasien dengan sepsis. Pada gilirannya, limfopenia yang sangat besar berkontribusi terhadap perkembangan imunosupresi akibat sepsis, sehingga menyebabkan peningkatan risiko infeksi nosokomial, penyakit kritis kronis, dan bahkan kematian jangka panjang.¹⁸



Gambar 3. Mekanisme dan ciri immunosupresi akibat sepsis¹⁸

Penelitian lain melaporkan hal serupa bahwa sepsis mengawali respon imun kompleks yang bervariasi dari waktu ke waktu, bersamaan dengan terjadinya mekanisme pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Mekanisme yang mengatur homeostasis imun selama sepsis meliputi sistem saraf pusat, regulasi apoptosis, epigenetik dan/atau transkripsional selain gangguan imunometabolik dan toleransi endotoksin. Di luar mekanisme yang saling berhubungan ini, kombinasi parameter yang spesifik untuk setiap kasus sepsis (termasuk karakteristik spesifik pasien dan patogen spesifik, tingkat cedera seluler, dan jenis pengobatan yang diberikan) juga memengaruhi regulasi homeostasis imun setelah sepsis. Perubahan regulasi imun pada pasien dengan sepsis dapat menyebabkan respons pro-inflamasi yang berlebihan, immunosupresi, dan/atau gangguan imun yang bertahan lama. Homeostasis imun yang tidak teratur mempunyai konsekuensi klinis yang merugikan, seperti kegagalan organ, peningkatan kerentanan terhadap infeksi nosokomial dan/atau sekunder, reaktivasi virus dan/atau peningkatan mortalitas.¹⁹



Gambar 4. Mortalitas akibat sepsis¹⁹

2.2.4 Faktor yang berhubungan dengan mortalitas sepsis

Mortalitas akibat sepsis di rumah sakit meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada tahun 2019, angka mortalitas pada pasien berusia di atas 30 tahun berada di bawah 10%, namun mencapai 33,9% pada pasien di atas 85 tahun. Angka mortalitas juga lebih tinggi pada pasien dengan syok sepsis (49,5% dengan syok sepsis, 16,8% tanpa syok sepsis). Mortalitas pasien sepsis yang dipindahkan ke ICU sebesar 26,2% yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak dipindahkan ke ICU yaitu sebesar 20,4%. Proporsi mortalitas tertinggi terjadi pada pasien dengan sumber infeksi yang tidak diketahui (33,0%) dan pasien dengan banyak lokasi infeksi (23,7%) meliputi lokasi infeksi unik, kulit dan jaringan lunak sebesar 31,8%, saluran pernapasan bagian bawah sebesar 28,3%, serta infeksi saluran pencernaan dan perut sebesar 21,1% berkaitan dengan angka mortalitas yang tertinggi.³

Di negara berpendapatan menengah Amerika Latin, infeksi aliran darah dan jaringan lunak/tempat bedah serta disfungsi lebih dari 2 organ merupakan faktor risiko independen terhadap mortalitas di ICU akibat sepsis atau syok sepsis, sementara keberhasilan resusitasi dini, keberhasilan empiris terapi antibiotik, dan

de-eskalasi antibiotik merupakan faktor protektif mortalitas akibat sepsis. Sepsis terkait aliran darah dan diagnosis bedah berhubungan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi. Pemberian dukungan vasopresor yang sangat dini dalam satu jam pertama atau bahkan sebelum resusitasi cairan dikaitkan dengan volume cairan resusitasi yang lebih rendah dan penurunan risiko kematian dibandingkan dengan pemberian dukungan vasopresor yang tertunda lebih dari 1 jam setelahnya. resusitasi cairan. Selain itu, kelebihan cairan dan keseimbangan cairan kumulatif positif berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sakit kritis, termasuk pasien dengan sepsis. Kegagalan mencapai bolus kristaloid 30 mL/kg dalam waktu 3 jam setelah timbulnya sepsis berhubungan dengan peningkatan kemungkinan mortalitas di rumah sakit. Terapi antimikroba yang tepat dan pengurangan antibiotik berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien.²⁰

2.3 Rasio laktat albumin

2.3.1 Kadar laktat dan mortalitas pada sepsis

Sepsis terjadi akibat peradangan yang mengakibatkan trombosit memicu kerusakan sel endotel. Ketika zat mikroba mengaktifkan reseptor mirip Tol, yang mengakibatkan kegagalan banyak organ, syok, dan akhirnya kematian. Menurut penelitian terbaru, bahan kimia endogen dan mikroorganisme dapat mengaktifkan reseptor mirip Tol. Untuk menentukan lokasi infeksi, patogennya, dan penatalaksanaannya dengan cepat dalam bentuk resusitasi cairan yang agresif, stratifikasi risiko sepsis juga didasarkan pada tanda-tanda klinis dan temuan laboratorium. Asidosis laktat terjadi akibat disfungsi seluler, hipoperfusi jaringan, dan peningkatan glikolisis aerobik pada pasien sepsis.⁸

Kadar laktat yang tinggi secara independen berhubungan dengan mortalitas pada hari ke 7 dan ke 28. Kadar laktat darah mencerminkan besarnya metabolisme anaerob, dan penggunaannya direkomendasikan dalam pedoman dan disertakan dalam kumpulan resusitasi sebagai indikator hipoperfusi organ dan syok, meskipun etiologi peningkatan laktat masih diperdebatkan. Laktat dikenal sebagai target titik akhir, indikator tingkat keparahan, dan prediktor mortalitas jangka pendek dan

jangka panjang. Peningkatan laktat berhubungan dengan peningkatan angka kematian.²¹ Batas normal serum laktat adalah 0,7-2,1 mmol/L.⁸

Keakuratan laktat dalam memprediksi kematian pada sepsis telah dipelajari dengan menggunakan rentang yang berbeda. Laktat 4 mmol/L memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 35% dan 95% dalam memprediksi mortalitas dini (3 hari) dan masing-masing 19% dan 93% dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit.²² Dalam penelitian lain, laktat 4 mmol/L memiliki sensitivitas dan spesifisitas 36% dan 92% (berkenaan dengan mortalitas di rumah sakit).²³ Ketika batas yang dipilih adalah 2,5 mmol/L atau lebih, sensitivitas dan spesifisitasnya ditemukan masing-masing sebesar 59% dan 71%).²⁴

Gangguan oksigenasi pada pasien sepsis dapat menyebabkan peningkatan kadar laktat yang sebanding dengan beratnya inflamasi yang diikuti dengan penurunan kadar albumin. Kombinasi kedua parameter ini diharapkan dapat menjadi prediktor mortalitas pada pasien sepsis. Kadar laktat dapat meningkat pada pasien sepsis melalui beberapa mekanisme. Oksigenasi perifer yang rendah pada pasien sepsis menyebabkan glikolisis anaerob yang menyebabkan produksi laktat. Dalam praktik klinis, kadar laktat biasanya digunakan untuk mendeteksi hipoksia jaringan. Namun, peningkatan kadar laktat mencerminkan lebih dari sekadar hipoksia jaringan.⁷ Pasien dengan trauma, kejang, serangan jantung, aktivitas otot berlebihan, iskemia regional, inhalasi luka bakar dan asap, ketoasidosis diabetik, defisiensi tiamin, disfungsi hati dan pasien dibawah metformin semuanya memiliki nilai laktat yang lebih tinggi.⁶ Hiperlaktatemia juga ditemukan pada pasien sepsis dengan oksigenasi jaringan normal yang mengalami stimulasi Na^+ - K^+ -ATPase berlebihan, dimana aktivasi Na^+ - K^+ -ATPase akan menyebabkan pelepasan laktat dari jaringan otot. Ketidakcukupan mitokondria dalam metabolisme piruvat yang disebabkan oleh stres juga dapat menyebabkan peningkatan laktat pada pasien sepsis. Namun, sumber pembersihan dan fungsi metabolisme laktat pada sepsis masih belum diketahui.⁷

Kadar laktat vena tunggal dapat digunakan sebagai biomarker stratifikasi risiko yang dapat diandalkan untuk pasien yang datang ke UGD dengan dugaan sepsis dan merupakan biomarker prognostik yang sangat baik untuk mortalitas dan

kegagalan organ pada pasien dengan penyakit kritis. Namun, serum laktat dipengaruhi oleh banyak faktor yang berhubungan dengan pasien. Asidosis laktat/hiperlaktasemia dapat disebabkan oleh obat-obatan yang umum digunakan seperti albuterol dan metformin. Penyakit hati juga dapat mengganggu pembersihan laktat yang menyebabkan peningkatan kadar darah. Selain itu, beberapa pasien mungkin sakit kritis dan masih memiliki laktat vena yang normal, yang dapat menyebabkan prognosis pasien yang salah. Hal ini dapat membatasi penggunaan laktat yang dapat diandalkan secara individu dalam kondisi akut seperti Unit Gawat Darurat.²⁴

2.3.2 Kadar albumin dan mortalitas pada sepsis

Albumin adalah protein penting bagi tubuh. Albumin manusia adalah modulator tekanan onkotik utama untuk plasma. Albumin juga berperan dalam pengangkutan berbagai zat endogen dan eksogen, termasuk hormon dan obat-obatan. Albumin juga berperan penting dalam pemeliharaan keseimbangan asam-basa. Selain itu, albumin adalah protein fase akut negatif, dan kadarnya dapat mencerminkan besarnya peradangan. Pada pasien sakit kritis, derajat hipoalbuminemia menunjukkan tingkat keparahan respon inflamasi. Akibatnya, albumin merupakan biomarker prognostik pada pasien dengan sepsis.⁵ Albumin adalah protein fase akut yang diproduksi di hati. Penurunan kadar albumin telah dikaitkan dengan berbagai kondisi kronis seperti gagal hati, malnutrisi, atau enteropati. Namun, penelitian pada pasien sakit kritis menunjukkan bahwa kadar albumin lebih merupakan indikator peradangan yang mencerminkan tingkat keparahan peradangan dibandingkan penanda status nutrisi. Hal ini mendukung dugaan bahwa albumin dapat berfungsi sebagai parameter tambahan sebagai prediktor mortalitas dan prognosis pada pasien sepsis.⁷

Pada pasien yang sakit parah, hipoalbuminemia menunjukkan tingkat keparahan peradangan yang terjadi.⁸ Batas normal serum albumin adalah 3,5-5,0 g/dL. Kadar albumin serum lebih dari 3,5 g/dL dianggap sebagai cadangan albumin serum yang sesuai. Kadar tersebut menawarkan perlindungan dari beberapa proses organik yang mungkin berbahaya. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan kadar albumin darah rendah (3,5 g/dL) memiliki hasil klinis yang

buruk. Penurunan kadar albumin serum secara akut dan kronis keduanya secara bebas dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada sepsis. Pada individu yang mengalami sepsis katastropik dan kegagalan organ, kadar albumin darah rendah pada tahap kritis berhubungan dengan peningkatan risiko keparahan dan kematian. Kadar albumin yang rendah merupakan faktor risiko mortalitas secara keseluruhan pada pasien dengan infeksi melalui aliran darah yang memerlukan perawatan intensif.⁸

Penelitian oleh Yin *et al.* juga menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup 28 hari pada pasien dengan albumin serum $< 2,92$ g/dL lebih rendah dibandingkan pada pasien dengan albumin serum $> 2,92$ g/dL.²⁵ Pada pasien ICU, albumin serum dapat digunakan sebagai prediktor prognosis klinis, meskipun kadarnya juga mencerminkan respons fase akut. Penurunan kadar albumin sejalan dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah paru yang berperan terhadap mortalitas. Penurunan albumin yang terjadi dalam waktu 1-3 hari memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan penurunan albumin yang terjadi dalam waktu 7-14 hari.²⁶ Selain mempengaruhi permeabilitas pembuluh darah, pasien dengan kadar albumin serum yang rendah lebih rentan mengalami infeksi dari sumber perut/panggul, kerusakan ginjal atau hati akut, syok sepsis, dan umumnya memiliki skor APACHE II dan SOFA yang lebih tinggi.²⁵ Studi oleh Qian dkk. menunjukkan bahwa nilai batas albumin optimal yang menunjukkan outcome buruk adalah $< 2,45$ g/dL, dimana kadar albumin dapat memprediksi mortalitas jangka pendek dan jangka panjang pada pasien syok sepsis.²⁷ Kendall *et al.* meneliti kadar albumin awal saat presentasi, tren penurunan albumin dan kadar albumin terendah dalam kaitannya dengan prediktor mortalitas pada pasien sepsis. Hasil penelitian menunjukkan angka kematian pada pasien sepsis dengan kadar albumin awal $< 2,45$ g/dL adalah 63,4%. Angka kematian menjadi 70,6% jika terjadi penurunan kadar albumin. Kadar albumin yang paling rendah merupakan prediktor mortalitas yang paling baik, dibandingkan dengan kadar albumin awal dan tren penurunan albumin.^{7,28} Status gizi dan gangguan inflamasi kronis dapat mempengaruhi kadar albumin. Oleh karena itu, prediksi berdasarkan kadar albumin memiliki keterbatasan.⁵

2.3.3 Hubungan rasio laktat albumin dengan mortalitas pada sepsis

Sistem penilaian seperti skor APACHE II dan SOFA memang telah diimplementasikan dalam praktik klinis untuk menilai derajat keparahan dan prognosis pada pasien sepsis dan syok sepsis. Namun, kedua sistem penilaian tersebut memiliki keterbatasan, salah satunya adalah tidak dapat diimplementasikan pada fasilitas kesehatan dengan sumber daya medis yang terbatas. Hal ini mengingat keduanya sangat bergantung pada pemeriksaan laboratorium lanjutan, seperti pemeriksaan elektrolit serum dan pH arteri. Oleh karena itu, dibutuhkan penanda prediktif alternatif yang lebih sederhana yang mampu memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis, salah satu penanda tersebut adalah rasio laktat/albumin.²⁹

Meskipun serum laktat dan serum albumin memiliki nilai prediktif tersendiri terhadap mortalitas pada pasien sepsis dan pasien kritis, efek kombinasi rasio serum laktat/albumin (L/A) merupakan prediktor yang lebih baik. Rasio L/A menunjukkan hasil yang lebih baik dalam mengidentifikasi pasien berisiko tinggi dan mencegah mortalitas. Peningkatan rasio L/A berhubungan dengan mortalitas pada pasien sepsis. Keakuratan diagnostik rasio L/A sangat baik dalam memprediksi mortalitas dan rawat inap pada pasien sepsis dibandingkan dengan laktat dan albumin saja. Batas rasio L/A $\geq 0,96$ mempunyai sensitivitas 100% dan spesifisitas 88% dalam memprediksi mortalitas. Menghitung rasio L/A pada pasien sepsis saat masuk rumah sakit dapat membantu penatalaksanaan agresif dan mencegah mortalitas dan morbiditas. Ketersediaan yang mudah dan hasil awal dari rasio L/A dapat membantu dalam menilai dan memprediksi hasilnya bahkan di pusat kesehatan pedesaan.⁸

Pada penelitian Erdogan *et al.* menyatakan bahwa rasio L/A lebih unggul dibandingkan laktat atau albumin saja sebagai prediktor mortalitas. Selain itu, hasil ini juga berlaku untuk pasien dengan disfungsi ginjal dan hati. Terjadi korelasi antara rasio L/A dengan skor APACHE-II dan SOFA pada pasien pneumosepsis. Rasio L/A dapat menjadi prediktor independen mortalitas pada pasien pneumosepsis dan pasien pneumosepsis dengan gangguan fungsi ginjal dan hati.

Rasio L/A berkorelasi positif dengan kadar laktat dan skor APACHE-II dan SOFA namun negatif dengan kadar albumin.⁵

Pada penelitian meta analisis juga menyatakan bahwa rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis sehingga rasio laktat/albumin dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai penanda prediktor dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis.²⁹ Pada penelitian Yucel *et al.* menyatakan bahwa rasio laktat/albumin merupakan parameter yang tersedia dengan kinerja prognostik yang secara konsisten lebih baik dibandingkan laktat serum awal untuk mortalitas di rumah sakit pada pasien dewasa dengan sepsis. Peningkatan rasio laktat/albumin menunjukkan hubungan yang signifikan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis.³⁰

Pada penelitian Thapa *et al.* menyatakan bahwa peningkatan serum laktat/albumin merupakan prediktor independen mortalitas pasien sepsis berat dan syok sepsis dengan nilai cut-off 0,07. Pasien dengan rasio laktat/albumin lebih besar dari 0,07 pada hari pertama memiliki peluang kematian lebih besar dalam waktu 28 hari.⁶ Penelitian lain menyatakan bahwa rasio L/A merupakan prediktor mortalitas pasien rawat inap yang lebih baik dibandingkan kadar laktat pada pasien sepsis. Keunggulan rasio L/A ini juga terlihat pada beberapa subkelompok seperti: laktat 2 mmol/L, kadar albumin kurang dari 3 g/dL, pasien kanker, pasien diabetes, pasien berusia lebih dari 65 tahun dan ketika membuat stratifikasi. berdasarkan sumber infeksi. Rasio L/A optimal dalam memprediksi mortalitas adalah 0,115 untuk semua pasien sepsis.²⁴ Oleh karena adanya beberapa faktor dapat mempengaruhi kadar laktat dan albumin, rasio L/A dapat digunakan sebagai alat prognosis yang lebih dapat diandalkan pada pasien sepsis. Rasio L/A merupakan penanda prognostik yang lebih baik dibandingkan asam laktat saja dalam memprediksi mortalitas ketika sepsis disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan, saluran kemih, dan saluran cerna.²⁴

2.4 Systemic Immune-Inflammation index

Systemic immune-inflammation index (SII) merupakan parameter baru berdasarkan jumlah limfosit, neutrofil, dan trombosit, yang memiliki manfaat ekonomi, kenyamanan dan secara bersamaan dapat mencerminkan status inflamasi

dan imun pasien. Peran SII dalam memprediksi kelangsungan hidup pasien dengan penyakit kardiovaskular, keganasan, dan cedera ginjal akut. SII dikaitkan dengan prognosis pasien sakit kritis dengan sepsis dan dapat menjadi alat skrining dini yang potensial. Namun, penelitian yang terbatas telah mengevaluasi efek prognostik SII pada pasien sakit kritis dengan sepsis.⁹

Pada tahun 2014, SII dikembangkan dan telah diusulkan sebagai faktor prognostik dalam tindak lanjut pasien kanker. SII merupakan sebuah indeks inovatif yang menunjukkan akurasi dalam menggambarkan ketidakseimbangan imunitas dan peradangan, diusulkan sebagai alat yang dapat berguna pada pasien dengan sepsis.³¹ Sebagai prediktor mortalitas, SII menunjukkan kemampuan prognostik terbaik dibandingkan SIRS pada pasien empiema toraks. Pada nilai batas optimal $> 3269 \times 10^9/L$, diperoleh sensitivitas 71,4% dan spesifisitas 78,7%. Pada empiema toraks, SII dapat digunakan secara rutin sebagai indikator yang sederhana, berbiaya rendah, dan mudah dinilai untuk pasien dengan risiko tinggi terhadap hasil akhir yang buruk.³²

SII berkorelasi dengan tingkat keparahan dan prognosis pasien dengan sepsis. Dengan meningkatnya kadar SII, pasien akan mengalami perkembangan penyakit yang parah dan prognosis yang buruk.³³ Pada penelitian Jiang *et al.* menyatakan bahwa ada hubungan berbentuk J antara SII dan risiko kematian. Kadar SII yang berhubungan dengan risiko kematian terendah adalah $774,46 \times 10^9 /L$. Dibandingkan dengan kelompok referensi (kuartil kedua SII), angka kematian 28 hari meningkat pada kelompok kuartil tertinggi dan kuartil ketiga tingkat SII. Karena sepsis adalah penyakit yang bergantung pada waktu, pentingnya identifikasi cepat pasien yang sakit kritis tidak dapat disangkal. Temuan kami memiliki signifikansi klinis, dan SII dapat berkontribusi pada identifikasi dini dan stratifikasi prognostik. SII mengintegrasikan nilai prediktif dari ketiga indikator, yang mungkin mencerminkan keseimbangan jalur inflamasi, imun, dan trombotik pasien. SII dapat digunakan tidak hanya untuk memprediksi kematian pada pasien sepsis tetapi juga untuk mensinergikan skor klinis keparahan sepsis, sehingga meningkatkan akurasi diagnosis.⁹

SII dihitung dengan jumlah neutrofil dan trombosit yang disertakan dalam pembilangnya, jumlah neutrofil atau trombosit yang lebih rendah akan berarti nilai SII yang lebih rendah. Neutropenia dan trombositopenia sering terjadi pada pasien sakit kritis. Selain itu, aktivasi trombosit yang berkelanjutan memperkuat respon inflamasi dan mendukung perkembangan disfungsi endotel dan kegagalan banyak organ; trombositopenia yang nyata dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Oleh karena itu, SII yang lebih rendah secara teoritis menunjukkan bahwa tubuh mungkin mengalami kelainan dengan peradangan parah atau myelosupresi dan biasanya berhubungan dengan prognosis yang buruk.⁹

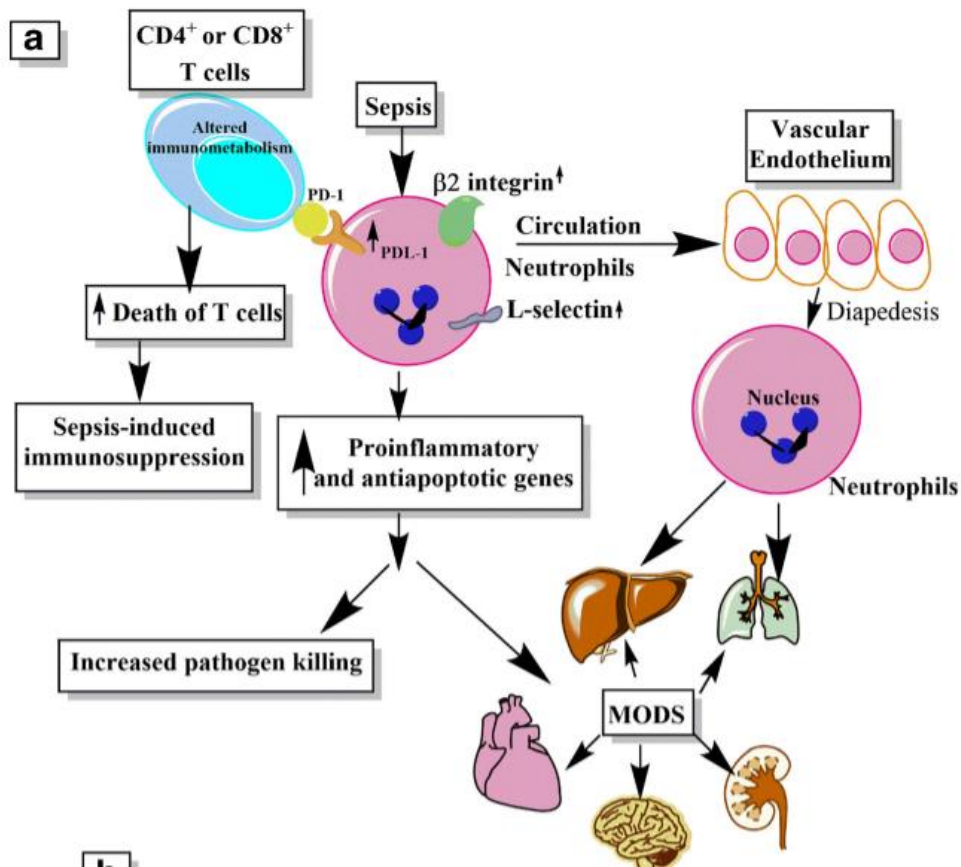
Tang *et al.* melaporkan bahwa tingkat SII yang lebih tinggi secara efektif memprediksi mortalitas 30 dan 90 hari dan mortalitas di rumah sakit, dan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular yang merugikan, dalam studi kohort retrospektif terhadap 4606 pasien sakit kritis dengan gagal jantung kongnitif.³⁴ Pada penelitian Liu *et al.*, batas optimal untuk SII ($>1,7668$) mewakili tingkat risiko tinggi mortalitas sepsis dalam 28 hari. SII memberikan alat prognostik yang efektif untuk memprediksi mortalitas pada sepsis.³⁵ SII lebih tinggi dari 67 berhubungan dengan dengan kelangsungan hidup dalam 7 hari. SII ditekan secara signifikan pada pasien dengan defisiensi vitamin D yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada syok sepsis. Selain itu, penurunan tingkat rasio vitamin D terhadap PTH, yang dapat menjadi indikator keseimbangan kekebalan tubuh berhubungan dengan mortalitas dini di unit perawatan intensif.³⁶

SII dihitung dengan mengalikan jumlah neutrofil dengan jumlah trombosit dan membagi hasilnya dengan jumlah limfosit ($N \times P/L$). Peningkatan kadar SII berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada penyakit kardiovaskular, penyakit autoinflamasi, dan keganasan, serta sepsis. Hal ini karena perubahan jumlah trombosit sering ditemui di ICU, terutama pada sepsis, dan trombositopenia sering terjadi selama sepsis. Selain itu, trombosit sangat diperlukan untuk koagulasi dan kemungkinan berkontribusi terhadap koagulasi intravaskular diseminata. Trombosit adalah salah satu aktor penting dalam imunitas, bereaksi terhadap infeksi dan berkontribusi terhadap pembunuhan patogen dan perbaikan jaringan sebagai bagian dari respon imun bawaan. Trombositopenia atau trombositopenia yang tidak

terselesaikan berhubungan dengan mortalitas. Selama sepsis, neutrofil dan limfosit merespons infeksi dengan cepat. Walaupun jumlah neutrofil meningkat secara dramatis, jumlah limfosit menurun karena immunosupresi yang disebutkan di atas pada fase akhir sepsis. Karena mekanisme-mekanisme tersebut, penekanan tingkat SII berhubungan dengan kematian dini pada pasien syok sepsis.³⁶

Aktivasi neutrofil telah menjelaskan bahwa proses yang merupakan hasil dari aksi sitokin diyakini sebagai faktor penting dalam mekanisme patogenik sepsis. Ketika respons peradangan menjadi sistematis, aktivasi neutrofil yang komprehensif cenderung membentuk agregat dan menjadi lebih melekat pada sel endotel, yang akhirnya menyebabkan disfungsi dan kerusakan sel endotel. Hal ini dapat mengurangi difusi oksigen ke jaringan dan mengganggu metabolisme oksigen. Aktivasi neutrofil juga dapat mengakibatkan produksi radikal oksigen bebas. Hal ini dimediasi oleh ekspresi berlebihan CD11 dan CD18, yang merupakan dua jenis molekul adhesi neutrofil. Proses patologis ini dapat menyebabkan kerusakan fungsi endotel, cedera mikrovaskulatur, dan iskemia. Ketika organ dan jaringan mengalami reperfusi setelah iskemia, pembentukan radikal oksigen akan terjadi yang selanjutnya dapat memperburuk kerusakan endotel. Peningkatan kadar oksida nitrat dan produknya juga dapat ditemukan pada pasien dengan sepsis, zat ini akan menyebabkan terjadinya hipotensi. Kelainan hemodinamik sekunder ini, yang merupakan simbol cedera pada pembuluh darah mikro, merupakan dasar kegagalan multiorgan. Semua proses tersebut menyebabkan mortalitas.³⁷

Perkembangan trombositopenia pada pasien dengan sepsis merupakan akibat sekunder dari berbagai mekanisme. Trombosit diaktifkan dalam sepsis dan terikat pada endotelium, sehingga mengakibatkan sekuestrasi dan penghancuran. Mekanisme yang dimediasi imun seperti antibodi terkait trombosit nonspesifik dan hemofagositosis trombosit yang didorong oleh sitokin juga dapat berkontribusi terhadap trombositopenia yang disebabkan oleh sepsis. Trombositopenia menyebabkan mortalitas pada sepsis.³⁸



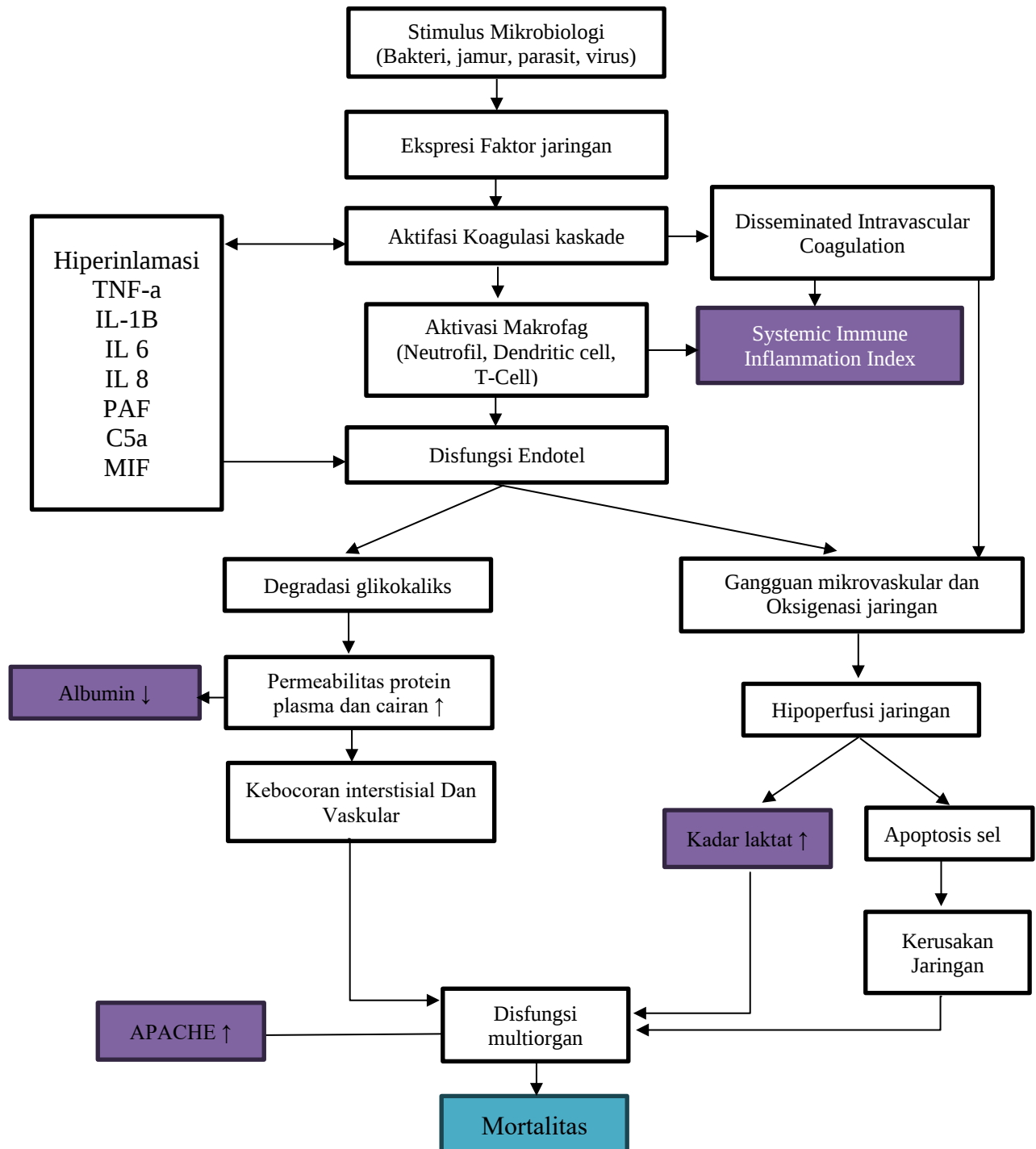
Gambar 5. Representasi skematis neutrofil pada sepsis ³⁹

Rangsangan proinflamasi termasuk patogen dan faktor proinflamasi lain yang dihasilkan selama sepsis menyebabkan aktivasi neutrofil dalam sirkulasi sistemik. Aktivasi neutrofil selama sepsis ini menyebabkan peningkatan regulasi gen yang terlibat dalam kaskade inflamasi dan aktivitas antiapoptotik yang menyebabkan kelangsungan hidup neutrofil jangka panjang dan dengan demikian meningkatkan aksi antimikroba mereka melalui peningkatan fagositosis dan pembunuhan patogen melalui pembentukan ROS dalam jumlah yang lebih tinggi. Namun, jika dibiarkan tidak terkendali seperti yang terlihat selama sepsis, peningkatan migrasi neutrofil melalui endotel vaskular terjadi ke berbagai organ target yang mengarah pada perkembangan disfungsi multi organ sebagai akibat dari aksi kerusakan jaringan oleh mereka. Peningkatan diapedesis neutrofil terjadi karena ekspresi berlebihan molekul adhesi (yaitu, β integrin dan L-selectin pada neutrofil) dan molekul adhesi kognatnya pada sel endotel (ICAM-1, VCAM-1, dll.) selama sepsis. Selain itu, peningkatan ekspresi PDL-1 diamati pada neutrofil yang

diisolasi dari pasien sepsis yang menyebabkan kematian apoptosis sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang mengekspresikan PD-1 yang berkontribusi pada perkembangan immunosupresi yang diinduksi sepsis bersama dengan mekanisme immunosupresif lainnya. Interaksi antara PD-1 dan PDL-1 menyebabkan tahap imunometabolisme yang berubah pada sel T ini dan juga menghambat pensinyalan mTOR yang bergantung pada PI3K/AKT, pensinyalan ZAP70-ERK, aktivitas CK2, dan aktivitas PTEN. Neutrofil merupakan sel imun bawaan utama yang bersirkulasi selain monosit dengan aktivitas fagositosis dan pembunuhan intraseluler yang kuat karena menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang sangat reaktif. Peningkatan regulasi gen pro-inflamasi dan gen anti-apoptotik (yaitu, Bcl-xL, Mcl-1, A1, dan Bak) pada neutrofil terbukti merugikan bagi patogen tetapi juga memberikan tindakan inflamasi pada berbagai organ atau jaringan tempat sel-sel ini diinfiltrasi yang menyebabkan sindrom disfungsi multi-organ. Dengan demikian, penekanan apoptosis neutrofil selama sepsis dapat terbukti merugikan bagi inang melalui peningkatan apoptosis sel lain melalui peningkatan defosforilasi caspase-8 sel epitel.³⁹

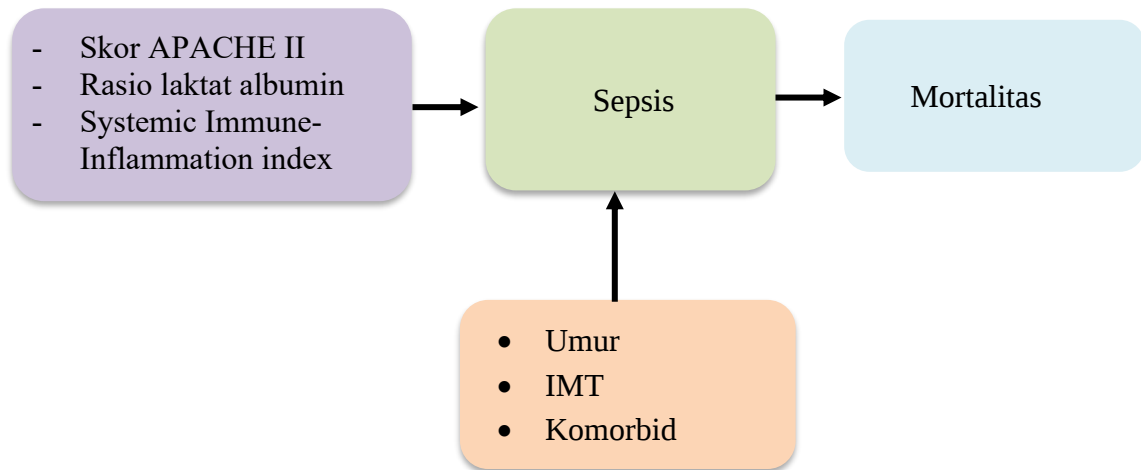
BAB III

KERANGKA TEORI



Gambar 6. Kerangka Teori

BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Gambar 7. Kerangka konsep