



## **BAB II**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sepsis

##### 2.1.1 Definisi Sepsis

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Saat ini, definisi sepsis tidak dikaitkan dengan *Systemic Inflammatory Response Criteria* (SIRS). Dalam kepentingan klinis, disfungsi organ yang dimaksud adalah terjadi peningkatan skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA) sebanyak  $\geq 2$  poin. Sementara itu, syok septik adalah bagian dari sepsis yang disertai dengan gangguan peredaran darah dan metabolisme yang cukup parah sehingga angka kematian akan meningkat secara signifikan (Singer *et al.*, 2016).

##### 2.1.2 Epidemiologi Sepsis

Pada tahun 2017, diperkirakan sebanyak 48,9 juta kasus sepsis yang terjadi di seluruh dunia dengan 11 juta di antaranya mengalami kematian dan menyumbang sekitar 19,7% dari semua penyebab kematian secara global (Rudd *et al.*, 2020). Penyumbang kejadian dan kematian sepsis terbesar terjadi pada semua umur kelompok masing-masing adalah penyakit diare dan infeksi saluran pernapasan bawah. Hampir setengah dari seluruh kematian terkait sepsis pada tahun 2017 merupakan komplikasi dari cedera dan penyakit tidak menular. Kematian diperkirakan mencapai 42% pada pasien perawatan intensif yang dirawat karena sepsis. Di antara orang dewasa yang selamat dari sepsis, satu dari tiga meninggal

dalam waktu satu tahun dan satu dari enam orang mengalami morbiditas yang signifikan dan jangka panjang (WHO, 2020).

### 2.1.3 Patofisiologi Sepsis

Sesuai dengan definisi sepsis, kondisi ini disebabkan oleh respon inflamasi terhadap suatu infeksi yang terjadi. Molekul-molekul yang berasal dari patogen dapat disebut sebagai *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs). Molekul ini dapat berupa endotoksin, eksotoksin, lipid, dan DNA. Apabila patogen masuk ke dalam tubuh, PAMPs akan berikatan dengan *Toll-like Receptors* (TLRs) pada permukaan *Antigen-presenting Cells* (APCs) (Rubio *et al.*, 2019). Selanjutnya, terjadi translokasi *Nuclear Factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B) dari sitoplasma menuju inti sel. Perpindahan ini akan memicu terjadinya transkripsi sitokin *pro-inflammatory*, seperti interleukin (IL-1, IL-12, IL-18), interferon (IFN- $\gamma$ ), dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) (Hotchkiss *et al.*, 2016; Jarczak, Kluge and Nierhaus, 2021).

Pada endotel pembuluh darah, sitokin-sitokin ini menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Keadaan ini mengarah pada penurunan perfusi untuk jaringan tubuh. Apabila pelepasan sitokin terjadi secara berlebihan, sitokin-sitokin ini merusak integritas jaringan endotel dan terjadi disregulasi dari tonus pembuluh darah (Ince *et al.*, 2016). Di sisi lain, sitokin-sitokin tersebut seperti IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$  menuju hipotalamus lalu memicu pembentukan PGE2. Peran PGE2 adalah meningkatkan set point suhu tubuh sehingga terjadi demam (Kita *et al.*, 2015).

Neutrofil sebagai bagian dari pertahanan pertama untuk melawan patogen akan mengalami peningkatan terutama pada awal terjadinya sepsis. Tidak hanya neutrofil yang sudah matang, bahkan neutrofil yang belum matang juga dikeluarkan

dari sumsum tulang karena dianggap sebagai keadaan darurat (Jarczak, Kluge and Nierhaus, 2021). Sel neutrofil dapat mengeluarkan *Neutrophil Extracellular Trap* (NET) untuk menangkap dan membunuh patogen. Struktur ini berasal dari untaian *deoxyribonucleic acid* (DNA) ekstraseluler yang terikat dengan protein antimikroba dari granula dan inti sel (Rada, 2019). Selain peningkatan neutrofil, limfosit justru akan semakin menurun jumlahnya. Penyebab terjadinya limfopenia berhubungan dengan kelelahan limfosit akibat inflamasi masif, induksi jalur apoptosis, penurunan produksi limfosit akibat hematopoiesis darurat dan pelepasan neutrofil yang lebih diprioritaskan, serta migrasi sel-sel limfosit itu sendiri menuju jaringan (Jarczak, Kluge and Nierhaus, 2021).

Jaringan endotel memiliki molekul-molekul yang penting untuk mengatur hemostatis, seperti faktor *Von Willebrand Factor* (VWF), *tissue factor* (TF), dan *Plasminogen Activator Inhibitor Type-1* (PAI-1) (Levi, Scully and Singer, 2018). Pada kondisi normal, hemostasis akan terjaga keseimbangannya dalam perannya untuk mengatur aliran pembuluh darah dan memicu penggumpalan pada saat dibutuhkan seperti jika terjadi perdarahan. Disregulasi imun dapat menyebabkan aktivasi pembekuan darah yang memicu pembentukan trombin dan fibrin secara masif. Pada akhirnya, keadaan ini menyebabkan oklusi mikrovaskuler dan pada efek yang lebih luas bisa menyebabkan kegagalan multiorgan. Kondisi ini dapat disebut sebagai *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) (Arora, Mendelson and Fox-Robichaud, 2023).

#### **2.1.4 Diagnosis Sepsis**

Pada saat ini, prosedur diagnosis sepsis direkomendasikan berdasarkan definisi Sepsis-3. Hal ini dikarenakan kriteria *Systemic Inflammatory Response*

*Syndrome* (SIRS) dianggap tidak spesifik untuk sepsis. Beberapa tahun terakhir, diagnosis sepsis beralih menggunakan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Perubahan dua atau lebih pada skor SOFA menjadi tanda khas sepsis. Skor ini berisi enam indikator berbeda yang mencakup sistem pernapasan, hati, kardiovaskular, ginjal, koagulasi, dan neurologis. Masing-masing indikator mendapat rentang skor dari 0 sampai 4 yang menggambarkan perburukan disfungsi organ apabila mengalami kenaikan skor (Lambden *et al.*, 2019). Skor SOFA dapat dihitung pada saat pasien masuk ICU (*Intensive Care Unit*) dan setiap 24 jam setelahnya (Seymour *et al.*, 2016).

**Tabel 2. 1** *Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score*

Sistem Organ	0	1	2	3	4
<b>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, mmHg (kPa)</b>	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) dengan bantuan pernapasan	<100 (13.3) dengan bantuan pernapasan
<b>Trombosit, ×10<sup>3</sup> /μL</b>	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Bilirubin, mg/dL (μmol/L)</b>	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12,0 (204)
<b>Kardiovaskular</b>	PETA ≥70 mm Hg	PETA <70 mm Hg	Dopamin <5 atau dobutamin (dosis berapapun)	Dopamin 5.1–15 atau epinefrin ≤0.1 atau norepinefrin ≤0.1 b	Dopamin >15 atau epinefrin >0,1 atau norepinefrin >0,1 b
<b>Glasgow Coma Scale</b>	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Kreatinin, mg/dL (μmol/L)</b>	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110– 170)	2.0–3.4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440)	>5,0 (440)
<b>Keluaran urin, mL/hari</b>				<500	<200

Kriteria *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) merupakan kriteria baru yang lebih sederhana dan dapat dilakukan tidak memerlukan tes laboratorium serta dapat dinilai berulang kali secara cepat. Penilaian ini menggunakan tiga kriteria yang terdiri dari tekanan darah sistolik  $\leq 100$  mmHg, *respiratory rate*  $\geq 22$  per menit, dan perubahan status mental (Singer *et al.*, 2016). Kriteria ini dapat menjadi inisiasi pengamatan awal terutama di tempat dengan fasilitas kesehatan yang kurang memadai dan kondisi pra rumah sakit (Barbara *et al.*, 2018).

### 2.1.5 Tatalaksana Sepsis

Saat ini, terapi standar sepsis terutama ditargetkan untuk mengendalikan sumber seperti intervensi radiologi atau bedah untuk dan pemberian antibiotik secara empiris dan tepat waktu (terapi kausal). Kemudian dilakukan perawatan intensif tambahan seperti pemberian ventilasi mekanik, vasopresor, dan terapi pengganti ginjal (terapi suportif). Intervensi dini sangat penting untuk mencapai keberhasilan. Berdasarkan pedoman tahun 2016, terdapat konsep “*Hour-1-Bundle*” yang terdiri dari lima intervensi klinis yang meliputi kultur darah sebelum pemberian antibiotik, pemberian antibiotik spektrum luas, pemberian cairan intravena, pemberian vasopresor, dan pengukuran kadar laktat (Evans *et al.*, 2021; Jarczак, Kluge and Nierhaus, 2021).

Pada terapi kausal, pilihan pertama yang harus diberikan sedini mungkin adalah antibiotik spektrum luas yang secara empiris mencakup spektrum patogen yang diharapkan. Selain itu, perlu dipertimbangkan untuk melepas kateter dan perangkat intravaskuler karena bisa jadi hal ini merupakan sumber dari infeksi. Tentu saja diperlukan pengambilan sampel juga untuk kultur darah, tetapi hal ini

tidak boleh menunda pemberian antibiotik (Evans *et al.*, 2021; Jarczак, Kluge and Nierhaus, 2021).

Setelah pasien sepsis diidentifikasi mengalami hipotensi atau peningkatan kadar laktat ( $>2$  mmol/l), maka segera dilakukan terapi suportif. Vasodilatasi dan kebocoran kapiler menyebabkan hipoperfusi jaringan dan hipovolemia. Kondisi ini memerlukan tindakan resusitasi cairan. Sesuai dengan pedoman *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), dalam tiga jam pertama dilakukan pemberian cairan kristaloid sebanyak 20-40 ml/kg. Saat ini, dianjurkan untuk tidak menggunakan cairan selain kristaloid. Apabila setelah pemberian resusitasi cairan yang adekuat, hipotensi masih menetap, maka diindikasikan untuk menggunakan vasopresor. Vasopresor yang direkomendasikan adalah norepinefrin. Hal ini untuk memastikan perfusi organ vital yang adekuat dan untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata  $\geq 65$  mmHg (Evans *et al.*, 2021; Jarczак, Kluge and Nierhaus, 2021)

## 2.2 *National Early Warning Score 2 (NEWS2)*

*National Early Warning Score 2 (NEWS2)* adalah sebuah metode penilaian sederhana dengan dasar pengukuran status fisiologis pasien yang telah dicatat dalam praktik rutin saat pasien datang atau sedang dipantau di layanan kesehatan. Skor ini memiliki enam parameter fisiologis sederhana yang menjadi dasar sistem penilaian, yaitu laju respirasi, saturasi oksigen, tekanan darah sistolik, denyut nadi, tingkat kesadaran, dan suhu (Royal College of Physicians, 2017).

**Tabel 2.2** Sistem Penilaian *National Early Warning Score 2 (NEWS2)*

Parameter	Skor						
	3	2	1	0	1	2	3
<b>Fisiologis</b>							
<b>Frekuensi napas (per menit)</b>	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
<b>SpO<sub>2</sub> skala 1 (%)</b>	≤91	92-93	94-95	≥96			
<b>SpO<sub>2</sub> skala 2 (%)</b>	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 (udara bebas)	93-94 (oksigen)	95-96 (oksigen)	≥97 (oksigen)
<b>Udara atau oksigen?</b>		Oksigen		Udara sekitar			
<b>Tekanan darah sistolik (mmHg)</b>	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
<b>Frekuensi nadi (per menit)</b>	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
<b>Kesadaran</b>				Siaga			CVPU
<b>Suhu (°C)</b>	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

**Tabel 2.3** Ambang Batas *National Early Warning Score 2 (NEWS2)*

Skor NEWS2	Risiko Klinis	Respon Penanganan
Skor keseluruhan 0-4	Rendah	Penanganan berbasis bangsal
<i>Red score</i> Jika skor kategori rendah tetapi terdapat skor 3 pada setiap parameter individual	Rendah-sedang	Penanganan darurat berbasis bangsal
Skor keseluruhan 5-6	Sedang	Ambang batas utama untuk penanganan darurat
Skor keseluruhan 7 atau lebih	Tinggi	Penanganan mendesak atau darurat

Apabila pasien memiliki ‘red score’ tunggal, ini menunjukkan bahwa salah satu parameter fisiologisnya dalam tingkat ekstrem. Hal ini perlu diperhatikan karena pasien memerlukan evaluasi klinis segera tanpa memperhatikan skor total. Total skor NEWS2 sebesar 5 atau lebih merupakan ambang batas utama yang memerlukan pertimbangan untuk mulai melakukan tinjauan klinis yang mendesak.

Sementara itu, skor NEWS2 sebesar 7 atau lebih harus memerlukan kewaspadaan klinis tingkat tinggi, yaitu tinjauan klinis darurat (Royal College of Physicians, 2017).

Skor NEWS2 memberikan kemudahan dibandingkan dengan sistem penilaian lain, seperti *Modified Early Warning Score* (MEWS), skor SOFA, dan *Mortality in Emergency Department Sepsis* (MEDS). Skor ini memiliki parameter yang sederhana dan rutin diperiksa di seluruh fasilitas kesehatan. Tidak seperti skor SOFA yang lebih kompleks, skor ini tidak memerlukan pemeriksaan kadar bilirubin, kreatinin dan tekanan parsial oksigen pada arteri (PaO<sub>2</sub>) yang tidak selalu tersedia di fasilitas kesehatan. Skor ini juga tidak menyertakan parameter yang ambigu. Misalnya, SpO<sub>2</sub> itu sendiri dibedakan menjadi pengukuran yang dilakukan dengan oksigen tambahan atau di udara sekitar. Oleh karena itu, skor NEWS2 merupakan metode yang lebih efisien dan efektif dalam menilai derajat keparahan sepsis (Jevon and Shamsi, 2020; Hsieh *et al.*, 2024).

## 2.3 *Neutrophil to lymphocyte ratio*

### 2.3.1 Definisi Neutrofil

Neutrofil merupakan jenis leukosit polimorfonuklear yang paling melimpah di dalam darah manusia (Rosales, 2018). Secara historis, neutrofil digambarkan sebagai tentara sistem kekebalan bawaan pada manusia. Seperti layaknya tentara, neutrofil melakukan patroli untuk mendeteksi adanya infeksi. Apabila ditemukan benda asing, sel-sel neutrofil akan mulai menyerang dan membunuhnya. Neutrofil memiliki ukuran 12-15  $\mu\text{m}$ . Sel ini memiliki inti yang berlobus-lobus, biasanya terdiri dari 3 sampai 5 segmen. Segmen-segmen ini dihubungkan oleh

untaian tipis atau isthmus (Tigner, Ibrahim and Murray, 2020). Proses pematangan atau diferensiasi neutrofil di sumsum tulang membutuhkan waktu sekitar 14 hari (Cowland and Borregaard, 2016). Akan tetapi, masa hidup neutrofil hanya singkat, yaitu diperkirakan hanya kurang dari 24 jam (Lahoz-Beneytez *et al.*, 2016).

### 2.3.2 Definisi Limfosit

Limfosit adalah sel darah putih yang bentuknya seragam tetapi fungsinya bervariasi dan mencakup sel T, B, dan *natural killer cell*. Diameter limfosit berukuran sekitar 7-20 mikrometer. Penampakan mikroskopis menggunakan pewarnaan Wright terlihat nukleus yang besar berwarna ungu atau biru tua dengan sitoplasma yang sedikit eosinofilik maupun tidak. Inti dari limfosit yang padat dan kasar biasanya berukuran sekitar sel eritrosit (Orakpoghenor *et al.*, 2019).

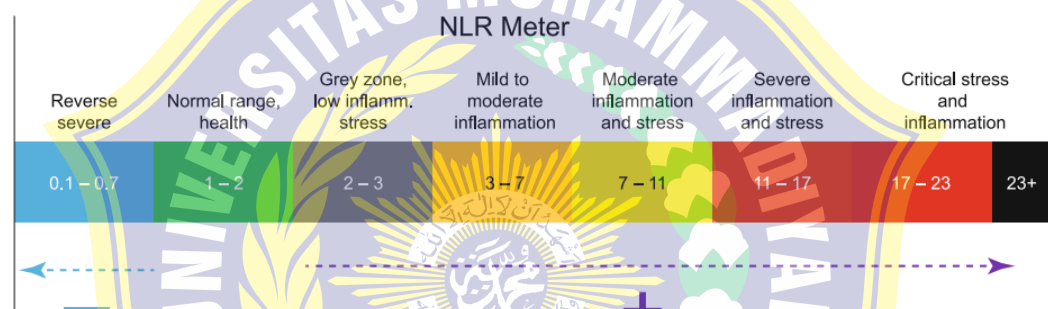
Produksi limfosit T terjadi di sumsum tulang lalu sel ini akan menuju timus untuk melakukan maturasi. Sel T dapat berdiferensiasi menjadi tiga bentuk, yaitu sel T *helper*, sel T sitotoksik, dan sel T memori. Sel T *helper* berfungsi untuk membawa pesan kimia sehingga sel imun adaptif lain teraktivasi. Sel T sitotoksik memiliki kemampuan untuk mendeteksi dan menghancurkan sel yang terinfeksi oleh patogen. Sementara itu, sel T memori memiliki peran untuk mengingat pola patogen sehingga apabila terjadi infeksi ulang akan lebih cepat mengaktivasi sistem kekebalan tubuh karena telah beradaptasi (Orakpoghenor *et al.*, 2019).

Seperti limfosit T, limfosit B diproduksi di sumsum tulang juga. Bedanya limfosit B tidak menuju timus dahulu untuk mengalami maturasi. Limfosit B diaktivasi oleh sel T *helper* kemudian mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma. Sel plasma memiliki peran untuk menghasilkan antibodi yang

akan dilepaskan ke dalam darah. Sel B juga bisa berdiferensiasi menjadi sel B memori (Orakpoghenor *et al.*, 2019).

### 2.3.3 Definisi *Neutrophil to lymphocyte ratio*

*Neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) merupakan penghitungan rasio sederhana antara jumlah neutrofil dengan limfosit. Jumlah neutrofil dan limfosit berdasarkan jumlahnya dalam darah tepi. Rasio ini merupakan biomarker yang menghubungkan antara dua sisi sistem respons imun, yaitu imunitas bawaan yang diwakili oleh neutrofil dan imunitas adaptif yang diwakili oleh limfosit (Song *et al.*, 2021).



**Gambar 2.1** NLR meter  
(Sumber: Zahorec, 2021)

Nilai NLR dapat dikategorikan dalam beberapa zona. Nilai NLR 2,3-3,0 yang merupakan zona abu-abu dan menunjukkan inflamasi/stres subklinis atau tingkat rendah. Nilai NLR 3-7 menunjukkan inflamasi ringan hingga sedang. Nilai NLR 7-11 adalah inflamasi sedang dan berat, infeksi sistemik, sepsis dan SIRS. Nilai NLR 11-17 inflamasi berat, infeksi, sepsis dan SIRS berat, bakteremia. Nilai NLR 17-23 reaksi inflamasi kekebalan kritis dan stres dengan intensitas tinggi seperti syok septik dan trauma multipel. Sementara itu,  $NLR \geq 23$  berarti inflamasi sistemik kritis dan stres di melebihi tingkat fisiologis, politrauma, pembedahan besar, kanker terminal. Oleh karena itu, perubahan dinamis seperti peningkatan

nilai NLR dikaitkan dengan perburukan perjalanan klinis. Sebaliknya, penurunan nilai NLR dikaitkan dengan perbaikan klinis yang baik (Zahorec, 2021).

### **2.3 Hubungan *Neutrophil to lymphocyte Ratio* dengan Sepsis**

Nilai NLR menggambarkan hubungan antara jumlah neutrofil dengan limfosit dalam peredaran darah dan digunakan sebagai indikator peradangan sistemik. Sementara itu, sepsis dan syok septik sendiri memiliki keterkaitan yang sangat erat dengan peradangan sistemik. Keterlambatan apoptosis neutrofil dan peningkatan pelepasan neutrofil yang belum matang berkontribusi terhadap peningkatan respon imun bawaan sehingga terjadi kerusakan jaringan yang masif pada sepsis. Pada sepsis terjadi peningkatan apoptosis limfosit di timus dan limpa menyebabkan immunosupresi dan disfungsi berbagai organ. Hal ini terkait dengan keadaan inflamasi yang merugikan dan berkepanjangan sehingga dapat berujung pada kematian (Ye *et al.*, 2020).