

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Leukosit

1. Definisi

Leukosit mencakup populasi sel imun heterogen seperti limfosit, monosit, dan granulosit (terutama neutrofil, eosinofil, dan basofil) yang berperan dalam respon imun terhadap infeksi dan inflamasi. Pemeriksaan jumlah leukosit merupakan bagian dari panel *complete blood count* (CBC) yang mengukur jumlah total sel darah putih (*white blood cells/WBCs*), atau leukosit, dalam darah perifer. Nilai WBC absolut lebih bermakna dibandingkan persentase diferensialnya karena mencerminkan secara langsung respons sumsum tulang terhadap rangsangan inflamasi atau infeksi (Agnello et al., 2021).

Dalam praktik klinis, pemeriksaan jumlah leukosit digunakan sebagai parameter awal dan objektif untuk menilai adanya inflamasi sistemik, termasuk pada kondisi sepsis, meskipun parameter ini memiliki keterbatasan dalam spesifisitas dan harus diinterpretasikan bersama temuan klinis serta pemeriksaan penunjang lainnya (Singer et al., 2016).

2. Metode pemeriksaan

Pemeriksaan jumlah leukosit (*white blood cell count*) merupakan bagian penting dari panel darah lengkap (CBC) yang digunakan untuk menilai jumlah sel imun dalam darah perifer. Secara tradisional, hitung leukosit dapat dilakukan secara manual menggunakan hemositometer atau secara otomatis menggunakan hematology analyzer berbasis teknologi modern, yang masing-masing memiliki

keunggulan dan keterbatasan dalam konteks klinis dan laboratorium (Djibran & Astuti, 2025).

Metode manual dengan kamar hitung (hemocytometer) melibatkan pengenceran darah dengan larutan khusus seperti *Turk's solution* yang melisis eritrosit dan mewarnai leukosit agar dapat dihitung di bawah mikroskop. Preparasi sampel dioleskan pada ruang hitung, dan leukosit dihitung secara langsung dalam volume tertentu untuk menghitung jumlah total leukosit per unit volume darah. Metode ini berguna pada situasi di mana hematology analyzer tidak tersedia, tetapi memerlukan keterampilan teknisi yang baik dan memakan waktu lebih lama dibandingkan metode otomatis.

Di laboratorium klinis modern, metode otomatis menggunakan hematology analyzer adalah pendekatan utama untuk pemeriksaan jumlah leukosit karena memberikan hasil yang cepat, tepat, dan konsisten. Alat ini menganalisis darah dengan prinsip impedansi listrik (Coulter principle) atau analisis hamburan cahaya optik, di mana sel-sel dalam aliran darah melewati sensor dan dihitung secara elektronik berdasarkan perubahan sinyal yang dihasilkan, memungkinkan evaluasi jumlah leukosit total serta diferensiasi tipe leukosit (misalnya neutrofil, limfosit) dalam hitung diferensial jika tersedia (Daves et al., 2024).

Secara keseluruhan, metode pemeriksaan jumlah leukosit mencakup teknik manual dan otomatis yang digunakan secara komplementer dalam laboratorium klinik. Metode otomatis hematology analyzer menjadi pilihan utama karena kecepatan, akurasi, dan kemampuannya memproses banyak sampel sekaligus, sedangkan metode manual tetap relevan sebagai teknik validasi atau pada skenario di mana analyzer otomatis tidak tersedia (Djibran & Astuti, 2025).

3. Interpretasi hasil

Interpretasi jumlah leukosit (*white blood cell/WBC count*) merupakan komponen penting dalam penilaian klinis karena perubahan nilainya mencerminkan kondisi imun dan inflamasi tubuh. Jumlah leukosit yang meningkat (leukositosis) atau menurun (leukopenia) pada pemeriksaan laboratorium bukan hanya menandakan adanya infeksi, tetapi juga dapat menjadi indikator respon sistemik terhadap stres fisiologis, inflamasi, atau kegagalan organ. Variasi jumlah leukosit harus dipahami sebagai bagian dari gambaran klinis keseluruhan pasien dan bukan sebagai parameter tunggal yang dapat memberikan diagnosis definitif (Farkas, 2020).

Selain itu, perubahan jumlah leukosit tidak selalu linier atau berada di kedua ekstrem abnormal. Pasien dengan infeksi berat atau sepsis dapat memiliki jumlah leukosit yang normal meskipun ada gangguan imun dan kerusakan jaringan yang luas. Dalam banyak kasus klinis, baik leukositosis maupun leukopenia dapat timbul tergantung pada fase penyakit, status imun pasien, dan respon sumsum tulang terhadap rangsangan inflamasi. Oleh karena itu, interpretasi jumlah leukosit harus mempertimbangkan konteks klinis dan dinamika perubahan nilai dari waktu ke waktu (Farkas, 2020).

a) Leukositosis

Interpretasi leukositosis dalam pemeriksaan jumlah leukosit biasanya dikaitkan dengan infeksi bakteri akut, trauma, stres inflamasi, atau reaksi terhadap obat tertentu. Nilai leukosit dinyatakan tinggi bila melebihi rentang normal yang umum digunakan dalam diagnostik klinis (misalnya $>11.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$ pada dewasa), dan kondisi ini sering mengarahkan klinisi untuk mencurigai infeksi bakteri atau

peradangan sistemik. Namun, peningkatan ini bukan pasti spesifik untuk sepsis, sehingga penilaian komprehensif yang melibatkan gejala klinis dan parameter lain tetap diperlukan.

Dalam konteks sepsis, leukositosis tidak hanya berfungsi sebagai indikator adanya respons inflamasi sistemik, tetapi juga dapat mencerminkan tingkat keparahan penyakit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pola leukositosis yang menetap atau meningkat selama perawatan berhubungan dengan luaran klinis yang kurang baik, termasuk peningkatan risiko mortalitas. Namun, leukositosis tetap memiliki keterbatasan sebagai penanda diagnostik tunggal karena tidak bersifat spesifik terhadap sepsis dan dapat muncul pada berbagai kondisi non-infeksi. (Garland et al., 2022).

Meskipun demikian, leukositosis memiliki keterbatasan sebagai penanda diagnostik tunggal karena dapat dipengaruhi oleh kondisi non-infeksi seperti stres fisiologis, trauma, atau penggunaan obat tertentu. Oleh karena itu, interpretasi leukositosis harus dilakukan secara komprehensif dengan mempertimbangkan kondisi klinis pasien serta dikombinasikan dengan parameter laboratorium lain yang lebih spesifik terhadap infeksi, seperti biomarker inflamasi (Agnello et al., 2021).

b) Leukopenia

Leukopenia yaitu penurunan jumlah leukosit di bawah nilai batas normal rujukan yang sering kali dipandang sebagai indikator gangguan pada sistem imun atau sumsum tulang, dan dalam konteks sepsis berat dapat menunjukkan respon imun yang melemah atau konsumsi leukosit yang cepat akibat inflamasi parah. Studi retrospektif menunjukkan bahwa pada pasien yang dicurigai infeksi serius,

leukopenia berkaitan dengan peningkatan mortalitas dibandingkan dengan leukositosis, menandakan bahwa leukopenia dapat menjadi tanda disfungsi organ yang signifikan dalam kerangka sindrom sepsis (Belok et al., 2021).

Leukopenia pada sepsis juga sering berkaitan dengan fenomena immunosupresi yang terjadi pada fase lanjut penyakit. Setelah fase awal hiperinflamasi, tubuh dapat memasuki fase immunosupresif yang ditandai dengan penurunan jumlah dan fungsi sel imun, termasuk leukosit. Kondisi ini menyebabkan pasien lebih rentan terhadap infeksi sekunder dan memperburuk perjalanan klinis sepsis. Dengan demikian, leukopenia dapat mencerminkan pergeseran respon imun dari fase inflamasi aktif menuju kegagalan sistem imun (Wang et al., 2016).

Secara keseluruhan, leukopenia pada pasien dengan dugaan atau diagnosis sepsis merupakan temuan laboratorium yang penting karena mencerminkan disfungsi sistem imun serta berhubungan dengan *outcome* klinis yang lebih buruk. Pemahaman yang tepat mengenai mekanisme dan implikasi klinis leukopenia sangat diperlukan agar hasil pemeriksaan jumlah leukosit dapat dimanfaatkan secara optimal dalam penilaian keparahan penyakit, pemantauan perjalanan klinis, serta pengambilan keputusan terapeutik pada pasien sepsis (Garland et al., 2022).

4. Kinetika leukosit pada infeksi dan sepsis

Leukosit (WBC) merupakan komponen respon imun yang memberikan gambaran awal mengenai adanya proses inflamasi atau infeksi; kenaikan (leukositosis) maupun penurunan (leukopenia) WBC dapat ditemui pada pasien dengan infeksi dan sepsis, sehingga WBC memiliki nilai diagnostik tetapi spesifisitasnya terbatas. (Agnello et al., 2021). Pada fase awal infeksi bakteri terjadi rekrutmen dan mobilisasi neutrofil dari sumsum tulang ke sirkulasi, yang biasanya

memunculkan leukositosis dominan neutrofil dalam beberapa jam sampai hari pertama infeksi, pola ini mencerminkan *emergency granulopoiesis* dan pelepasan neutrofil muda (band forms) yang meningkatkan jumlah absolut neutrofil dalam sirkulasi. Pengukuran serial pada 24 jam pertama dapat menunjukkan perubahan cepat pada komposisi seluler darah perifer (Orfanu et al., 2020).

Pada sebagian pasien yang mengalami perjalanan sepsis yang parah terjadi penurunan jumlah leukosit (leukopenia) akibat konsumsi sel imun, apoptosis sel imun, disfungsi sumsum tulang, atau pergeseran sel ke jaringan; beberapa studi melaporkan hubungan U-shaped antara WBC dan mortalitas baik leukopenia dan leukositosis ekstrem dikaitkan dengan outcome yang buruk, dengan leukopenia sering menunjukkan prognosa yang lebih buruk (Belok et al., 2021).

B. Prokalsitonin

1. Definisi

Prokalsitonin merupakan suatu prohormon polipeptida yang terdiri atas 116 asam amino dan merupakan prekursor dari hormon kalsitonin. Dalam kondisi fisiologis normal, prokalsitonin disintesis secara terbatas oleh sel C (parafolikuler) kelenjar tiroid dan selanjutnya diproses menjadi kalsitonin, sehingga kadar prokalsitonin dalam sirkulasi darah diproduksi dalam jumlah sangat kecil atau hampir tidak terdeteksi ($< 0,05$ ng/mL) (Cleland & Eranki, 2025)

Dalam praktik klinis, prokalsitonin digunakan sebagai biomarker untuk membantu diagnosis infeksi bakteri berat dan sepsis, menilai tingkat keparahan penyakit, serta sebagai dasar pengambilan keputusan dalam penggunaan antibiotik. Berbagai penelitian dalam sepuluh tahun terakhir menunjukkan bahwa pemanfaatan prokalsitonin berbasis algoritme klinis dapat mengurangi durasi dan

penggunaan antibiotik yang tidak rasional tanpa meningkatkan risiko mortalitas, sehingga mendukung penerapan program pengendalian penggunaan antibiotik (*antibiotic stewardship*) (Kim, 2022).

Dengan demikian, prokalsitonin dapat didefinisikan sebagai biomarker inflamasi yang mencerminkan respon sistemik tubuh terhadap infeksi bakteri, dengan nilai diagnostik dan prognostik yang penting, khususnya dalam penatalaksanaan pasien dengan sepsis dan infeksi berat.

2. Metode pemeriksaan

Pemeriksaan prokalsitonin dilakukan menggunakan metode berbasis imunokimia yang memanfaatkan reaksi spesifik antara antigen dan antibodi, baik melalui immunoassay otomatis di laboratorium. Metode yang umum digunakan yaitu Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) atau Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA), immunofluorescence berbasis *time-resolved fluorescence*, serta *particle-enhanced turbidimetric immunoassays*, yang mampu mendeteksi kadar prokalsitonin dengan sensitivitas dan presisi analitik yang baik pada berbagai rentang klinis (Dupuy et al., 2020).

Hasil evaluasi analitik menunjukkan bahwa metode pemeriksaan prokalsitonin antar platform memiliki korelasi yang baik, namun nilai absolut yang dihasilkan dapat berbeda akibat variasi prinsip deteksi, antibodi, dan kalibrator yang digunakan (Masetto et al., 2022). Oleh karena itu, interpretasi hasil pemeriksaan prokalsitonin harus mempertimbangkan metode yang digunakan dan dianjurkan menggunakan tren serial kadar prokalsitonin dalam pemantauan infeksi bakteri dan sepsis (He et al., 2025).

3. Interpretasi

Prokalsitonin (PCT) mulai meningkat dalam serum sekitar 4–6 jam setelah onset infeksi bakteri dan mencapai puncak pada 12–24 jam, sehingga pengukuran serial lebih bermakna daripada nilai tunggal (Cleland & Eranki, 2025). Secara praktis, beberapa ambang yang sering digunakan dalam algoritme klinis adalah $\approx 0,1$ ng/mL (sangat rendah), 0,25 ng/mL (batas untuk mempertimbangkan infeksi bakteri/memulai terapi pada konteks tertentu), 0,5 ng/mL (kemungkinan infeksi bakteri lebih tinggi), dan ≥ 2 ng/mL yang mengarah pada kecurigaan sepsis berat; banyak studi juga memperbolehkan penghentian antibiotik bila terjadi penurunan PCT $\geq 80\%$ atau bila turun di bawah ambang yang dipakai (mis. $< 0,25 - 0,5$ ng/mL) pada pemantauan serial (Jankovic et al., 2023).

4. Mekanisme peningkatan prokalsitonin pada sepsis

Sepsis adalah kondisi disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respon tubuh yang tidak terkontrol terhadap infeksi, terutama infeksi bakteri. Pada keadaan ini, terjadi aktivasi sistem imun bawaan secara masif yang disertai pelepasan mediator inflamasi dalam jumlah besar. Proses inilah yang berperan penting dalam peningkatan kadar prokalsitonin dalam sirkulasi darah.

Pada infeksi bakteri, komponen dinding sel bakteri seperti lipopolisakarida pada bakteri Gram negatif serta peptidoglikan pada bakteri Gram positif akan mengaktivasi reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptors*), khususnya *toll-like receptors* (TLRs) pada sel imun. Aktivasi ini memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin- 1β (IL- 1β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan interleukin-6 (IL-6), yang secara langsung menginduksi ekspresi gen *CALC-1* di berbagai jaringan ekstraseluler (Azzini et al., 2020).

Berbeda dengan kondisi fisiologis normal, prokalsitonin yang diproduksi pada keadaan sepsis tidak mengalami proses konversi menjadi kalsitonin. Akibatnya, prokalsitonin dilepaskan langsung ke dalam sirkulasi sistemik dalam jumlah besar. Jaringan ekstratiroid seperti paru, hati, ginjal, limpa, dan jaringan adiposa berperan sebagai sumber utama produksi prokalsitonin selama infeksi bakteri sistemik (Cleland & Eranki, 2025).

Selain itu, pada sepsis terjadi ketidakseimbangan antara mediator proinflamasi dan antiinflamasi. Dominasi respon proinflamasi menyebabkan produksi prokalsitonin berlangsung secara berkelanjutan selama stimulus infeksi masih ada. Hal ini menjelaskan mengapa kadar prokalsitonin sering kali berkorelasi dengan derajat keparahan infeksi dan tingkat disfungsi organ pada pasien sepsis (Khilnani et al., 2022).

Sebaliknya, pada infeksi virus, respon imun lebih didominasi oleh produksi interferon- γ yang berperan menghambat transkripsi gen *CALC-I*. Oleh karena itu, kadar prokalsitonin pada infeksi virus umumnya tetap rendah atau hanya meningkat sedikit, sehingga membedakannya dari respon pada infeksi bakteri (Kim, 2022).

Dengan demikian, peningkatan kadar prokalsitonin pada sepsis mencerminkan aktivasi sistem imun sistemik akibat infeksi bakteri, yang melibatkan stimulasi sitokin proinflamasi dan produksi prokalsitonin secara luas di jaringan ekstratiroid. Mekanisme ini mendasari penggunaan prokalsitonin sebagai biomarker spesifik dalam menilai infeksi bakteri berat dan sepsis.

5. Kinetika prokalsitonin pada infeksi dan sepsis

Kinetika prokalsitonin merupakan salah satu karakteristik penting yang mendukung penggunaannya sebagai biomarker pada infeksi bakteri dan sepsis.

Berbeda dengan parameter inflamasi lain, prokalsitonin memiliki pola peningkatan dan penurunan yang relatif cepat serta konsisten terhadap dinamika proses infeksi.

Setelah paparan awal terhadap infeksi bakteri, kadar prokalsitonin mulai meningkat dalam waktu sekitar 4–6 jam. Peningkatan ini terjadi lebih awal dibandingkan C-reactive protein (CRP) dan beberapa parameter hematologi lainnya. Kadar prokalsitonin kemudian mencapai puncak dalam rentang waktu 12–24 jam, seiring dengan meningkatnya respon inflamasi sistemik akibat aktivasi mediator proinflamasi (Khilnani et al., 2022)

Apabila infeksi bakteri berhasil dikendalikan, baik melalui respon imun tubuh maupun terapi antibiotik yang adekuat, kadar prokalsitonin akan menurun secara bertahap dengan waktu paruh sekitar 20–24 jam. Penurunan kadar prokalsitonin ini mencerminkan berkurangnya stimulus inflamasi dan dapat digunakan sebagai indikator perbaikan kondisi klinis pasien (Cleland & Eranki, 2025).

Sebaliknya, pada kondisi sepsis yang tidak terkontrol atau apabila terapi antibiotik tidak efektif, kadar prokalsitonin dapat tetap tinggi atau bahkan terus meningkat. Kondisi ini sering dikaitkan dengan progresivitas penyakit, terjadinya disfungsi organ multipel, serta peningkatan risiko mortalitas. Oleh karena itu, kadar prokalsitonin yang persisten tinggi memiliki nilai prognostik yang signifikan pada pasien sepsis (Azzini et al., 2020).

Pengukuran prokalsitonin secara serial dinilai lebih bermakna dibandingkan pemeriksaan tunggal. Tren peningkatan atau penurunan kadar prokalsitonin memberikan gambaran dinamika infeksi dan respon terhadap terapi, sehingga dapat membantu klinisi dalam mengevaluasi efektivitas pengobatan serta menentukan durasi terapi antibiotik secara lebih rasional (Kim, 2022).

Dengan demikian, pemahaman mengenai kinetika prokalsitonin sangat penting dalam interpretasi hasil pemeriksaan laboratorium, khususnya pada pasien dengan infeksi bakteri berat dan sepsis. Pola perubahan kadar prokalsitonin dari waktu ke waktu mencerminkan aktivitas proses inflamasi sistemik serta dapat digunakan sebagai dasar dalam pengambilan keputusan klinis.

C. Sepsis

1. Definisi

Sepsis dipahami sebagai suatu sindrom klinis yang mengancam jiwa akibat respon inang terhadap infeksi yang mengalami disregulasi sehingga menimbulkan disfungsi organ. Definisi ini menekankan bahwa sepsis bukan sekadar infeksi berat, tetapi merupakan gangguan kompleks yang melibatkan disregulasi respon tubuh terhadap mikroorganisme, yang dapat berujung pada kegagalan organ dan mortalitas yang tinggi jika tidak ditangani secara cepat dan tepat (Gerard et al., 2025).

Selain aspek inflamasi, sepsis juga ditandai oleh fase imunosupresi yang dapat terjadi bersamaan atau setelah fase inflamasi awal. Kondisi ini meningkatkan kerentanan pasien terhadap infeksi sekunder dan memperburuk prognosis klinis. Heterogenitas mekanisme patofisiologis tersebut menjadikan sepsis sebagai sindrom dengan manifestasi klinis yang sangat bervariasi dan sulit didiagnosis secara dini hanya berdasarkan gejala klinis semata (Hotchkiss et al., 2017).

Dengan demikian, sepsis dipahami sebagai suatu sindrom dinamis yang mencerminkan kegagalan regulasi respon imun terhadap infeksi, yang berujung pada disfungsi organ dan peningkatan risiko mortalitas. Pemahaman definisi sepsis yang komprehensif ini menjadi dasar penting dalam pengembangan strategi

diagnostik, termasuk pemanfaatan parameter klinis dan biomarker laboratorium untuk mendukung deteksi dini dan penilaian keparahan penyakit (Laura et al., 2021).

2. Epidemiologi sepsis

Sepsis masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di tingkat global. Data global menunjukkan bahwa pada tahun 2017 diperkirakan terdapat sekitar 48,9 juta kasus sepsis dan 11 juta kematian terkait sepsis secara global, yang setara dengan hampir 20% dari seluruh penyebab kematian di dunia. Kekayaan data ini menunjukkan sepsis bukan hanya masalah klinis individu, tetapi juga merupakan isu kesehatan masyarakat berskala besar yang memerlukan perhatian global dan intervensi strategi preventif serta diagnostik yang efektif (WHO, 2024).

Analisis epidemiologi terbaru yang mencakup periode hingga 2021 menunjukkan bahwa angka kejadian sepsis global naik drastis, diperkirakan mencapai 166 juta kasus sepsis pada tahun 2021, dengan sekitar 21,4 juta kematian sepsis di seluruh dunia. Angka ini menunjukkan bahwa sekitar 31,5% dari semua kematian global terkait langsung dengan sepsis, dan tren ini meningkat pada periode yang mencakup pandemi COVID-19, terutama pada kelompok usia lanjut (≥ 70 tahun), di mana angka mortalitas berada pada level tertinggi dibandingkan kelompok lain (GBD Global Health, 2021).

Sepsis masih menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia dengan angka mortalitas yang tinggi pada pasien rawat inap, khususnya di rumah sakit rujukan dan unit perawatan intensif. Studi observasional menunjukkan bahwa lebih dari separuh pasien yang didiagnosis sepsis mengalami outcome kematian, baik pada

populasi dewasa maupun anak, mencerminkan tingginya beban penyakit sepsis dalam sistem pelayanan kesehatan nasional. Tingginya angka mortalitas sepsis di Indonesia berkaitan dengan beratnya infeksi, adanya komorbiditas, keterlambatan diagnosis, serta keterbatasan deteksi dini berbasis parameter klinis dan laboratorium (Khairul et al., 2020).

Data epidemiologi ini juga menggarisbawahi bahwa sepsis tetap menjadi *major public health issue* yang tidak hanya terkait dengan angka kejadian yang tinggi tetapi juga dengan risiko kematian yang substansial dan tarikan sumber daya kesehatan. Kebutuhan akan deteksi dini, strategi *surveillance*, dan penguatan sistem kesehatan menjadi penting untuk menurunkan angka kejadian serta mortalitas akibat sepsis pada populasi luas di berbagai wilayah di dunia (WHO, 2024).

3. Patofisiologi sepsis

Patofisiologi sepsis merupakan proses biologis yang kompleks dan multifaktorial yang dimulai dari respon imun terhadap infeksi tetapi berkembang menjadi disregulasi sistemik yang merusak jaringan serta fungsi organ. Sepsis dipicu ketika tubuh mengenali agen infeksi melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) seperti *toll-like receptors* (TLRs), yang kemudian mengaktifasi jalur imun bawaan (*innate immune response*). Pengaktifan ini memicu pelepasan sitokin proinflamasi dan mediator lain secara berlebihan, yang menimbulkan apa yang sering disebut *cytokine storm* suatu kondisi di mana respon inflamasi lokal menjadi sistemik dan merusak jaringan normal di seluruh tubuh. Proses ini merupakan inti dari disregulasi imun yang menjadi ciri khas sepsis modern (Liu et al., 2024).

Disregulasi respon imun pada sepsis menyebabkan aktivasi sel imun, termasuk leukosit, yang melepaskan mediator inflamasi serta molekul oksidatif dalam jumlah

besar. Aktivasi leukosit dan makrofag berlanjut pada produksi sitokin seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6 yang berperan dalam memperburuk peradangan, disfungsi endotel, serta perubahan aliran darah mikro. Selain itu, respon inflamasi yang berlebih dapat beralih menjadi fase imunosupresi, di mana kemampuan tubuh untuk melawan infeksi justru menurun suatu gambaran tumpang tindih antara hiperinflamasi dan imunosupresi yang memperumit perjalanan penyakit sepsis (Liu et al., 2024).

Selain pelibatan sistem imun, sepsis menyebabkan disfungsi endotel yang luas, kerusakan pada lapisan sel endotel yang melapisi pembuluh darah. Disfungsi ini memicu peningkatan permeabilitas vaskular, keluarnya cairan ke jaringan (*capillary leak*), serta gangguan mikrosirkulasi. Endotel yang rusak juga mempromosikan aktivasi koagulasi abnormal, yang berkontribusi pada pembentukan trombus mikro (*microthrombosis*) dan kondisi yang dikenal sebagai *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), yang semakin memperburuk perfusi jaringan dan kerusakan organ (Yamamoto et al., 2025).

Interaksi antara inflamasi yang berlebihan dan aktivasi jalur koagulasi menghasilkan serangkaian perubahan fisiologis termasuk vasodilatasi sistemik, peningkatan permeabilitas kapiler, serta gangguan respon hemodinamik yang dapat menyebabkan hipotensi, kejutan septik, dan disfungsi organ multipel. Disfungsi organ ini meliputi gangguan pada paru, ginjal, hati, jantung, dan sistem saraf pusat. Ketidakmampuan jaringan menerima oksigen yang memadai akibat gangguan mikrosirkulasi serta ketidakseimbangan antara produksi energi dan kebutuhan seluler juga berperan dalam perkembangan gagal organ (Jarczak et al., 2021).

Dengan demikian, patofisiologi sepsis mencakup disregulasi respon imun, aktivasi koagulasi, disfungsi endotel, dan gangguan mikrosirkulasi, yang secara bersama-sama menyebabkan kerusakan jaringan yang progresif dan kegagalan organ multipel. Pemahaman atas urutan kompleks ini menjadi dasar penting dalam pengembangan strategi diagnostik lebih dini dan intervensi terapeutik yang lebih efektif dalam manajemen sepsis akut (Yamamoto et al., 2025).

4. Tanda dan gejala klinis sepsis

Sepsis umumnya diawali oleh tanda dan gejala klinis yang bersifat umum dan tidak spesifik, sehingga sering kali sulit dikenali pada tahap awal. Manifestasi awal yang paling sering ditemukan adalah perubahan suhu tubuh berupa demam atau hipotermia sebagai respon inflamasi sistemik terhadap infeksi. Selain itu, pasien sepsis sering menunjukkan peningkatan denyut jantung dan frekuensi napas sebagai bentuk kompensasi tubuh terhadap peningkatan kebutuhan metabolik dan gangguan homeostasis. Perubahan tanda vital ini menjadi indikator awal yang penting dalam mencurigai adanya sepsis pada pasien dengan infeksi (Singer et al., 2016).

Selain perubahan tanda vital, sepsis juga dapat memengaruhi sistem saraf pusat, yang ditandai dengan perubahan status mental seperti kebingungan, disorientasi, gelisah, hingga penurunan tingkat kesadaran. Manifestasi neurologis ini berkaitan dengan hipoperfusi serebral, inflamasi sistemik, serta gangguan metabolik yang terjadi selama sepsis. Pada pasien usia lanjut, perubahan status mental sering kali menjadi tanda dominan sepsis meskipun tanpa disertai demam yang jelas, sehingga meningkatkan risiko keterlambatan diagnosis (Laura et al., 2021).

Pada kondisi yang lebih berat, sepsis dapat berkembang menjadi syok septik yang ditandai oleh hipotensi persisten meskipun telah dilakukan resusitasi cairan

yang adekuat. Keadaan ini menunjukkan kegagalan sistem kardiovaskular dalam mempertahankan perfusi jaringan dan sering disertai tanda hipoperfusi berat, seperti penurunan suhu perifer dan asidosis metabolik. Syok septik merupakan kondisi kritis dengan tingkat mortalitas yang tinggi dan membutuhkan penanganan intensif segera. (Singer et al., 2016).

Manifestasi klinis sepsis dapat bervariasi tergantung pada sumber infeksi primer dan organ yang terlibat. Infeksi saluran pernapasan sering menimbulkan gejala sesak napas, hipoksemia, dan peningkatan kerja napas, sedangkan infeksi saluran kemih dapat menunjukkan gejala minimal namun disertai perubahan kesadaran, terutama pada pasien lanjut usia. Variasi ini menunjukkan bahwa sepsis tidak memiliki gambaran klinis tunggal dan sering kali menyerupai kondisi non-infeksi lainnya. (WHO, 2024).

Secara keseluruhan, tanda dan gejala klinis sepsis mencerminkan perjalanan penyakit yang dinamis, mulai dari respon inflamasi awal hingga terjadinya disfungsi organ multipel. Ketidakspesifikan manifestasi klinis pada fase awal menuntut kewaspadaan tinggi dari tenaga kesehatan dalam mengenali perubahan klinis yang progresif. Oleh karena itu, pemantauan klinis yang berkelanjutan dan penilaian menyeluruh menjadi sangat penting untuk mendukung diagnosis dini dan menurunkan angka mortalitas akibat sepsis. (WHO, 2024).

D. Keterkaitan Leukosit dan Prokalsitonin

Secara teoretis, leukosit dan prokalsitonin memiliki keterkaitan karena keduanya merupakan bagian dari respon imun tubuh terhadap infeksi bakteri, meskipun mencerminkan mekanisme biologis yang berbeda. Pada infeksi bakteri, komponen patogen akan dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PRRs) seperti

toll-like receptors (TLRs) pada sel imun, yang selanjutnya memicu pelepasan sitokin proinflamasi, antara lain interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan interleukin-6 (IL-6). Sitokin-sitokin ini berperan dalam menstimulasi sumsum tulang untuk meningkatkan produksi dan pelepasan leukosit ke sirkulasi darah, serta secara bersamaan menginduksi ekspresi gen *CALC-1* di jaringan ekstrasitoid yang menyebabkan peningkatan kadar prokalsitonin dalam darah. Dengan demikian, leukosit dan prokalsitonin dipicu oleh jalur inflamasi yang sama sebagai respon terhadap infeksi bakteri sistemik (Azzini et al., 2020; Cleland & Eranki, 2025).

Meskipun berasal dari rangsangan inflamasi yang sama, leukosit dan prokalsitonin memiliki regulasi dan kinetika yang berbeda. Jumlah leukosit dapat meningkat cepat pada fase awal infeksi sebagai bentuk respon imun akut (leukositosis), namun pada sepsis berat atau fase lanjut dapat menurun (leukopenia) akibat konsumsi sel imun, apoptosis leukosit, serta disfungsi sumsum tulang. Sebaliknya, prokalsitonin cenderung meningkat secara konsisten selama stimulus inflamasi bakteri masih berlangsung dan menurun secara bertahap seiring dengan perbaikan kondisi klinis. Perbedaan kinetika ini menjelaskan mengapa kadar prokalsitonin dapat tetap tinggi meskipun jumlah leukosit berada dalam batas normal atau bahkan menurun (Belok et al., 2021; Khilnani et al., 2022). Oleh karena itu, secara teori hubungan antara leukosit dan juga prokalsitonin bersifat tidak langsung dan tidak selalu linier. Leukosit lebih merefleksikan respon imun seluler, sedangkan prokalsitonin mencerminkan respon inflamasi sistemik yang lebih spesifik terhadap infeksi bakteri. Kondisi ini menjelaskan variasi hasil penelitian klinis yang menunjukkan korelasi positif, lemah, atau tidak signifikan antara jumlah

leukosit dan kadar prokalsitonin, meskipun secara patofisiologis keduanya memiliki dasar mekanisme yang saling berkaitan (Kim et al., 2022).

E. Pengaruh Usia dan Jenis Kelamin Terhadap Jumlah Leukosit dan Prokalsitonin

Usia merupakan salah satu faktor fisiologis yang dapat memengaruhi respons imun dan hasil pemeriksaan laboratorium terkait inflamasi. Pada individu usia lanjut terjadi proses *immunosenescence*, yaitu penurunan fungsi sistem imun bawaan dan adaptif yang ditandai dengan perubahan produksi dan fungsi sel imun, termasuk leukosit. Kondisi ini dapat menyebabkan respons leukosit terhadap infeksi menjadi lebih lambat, tidak optimal, atau bahkan menunjukkan pola yang berbeda dibandingkan kelompok usia muda (Nikolich-Zugich, 2018). Selain itu, pada lansia juga terjadi fenomena *inflammaging*, yaitu peningkatan kadar mediator inflamasi basal yang dapat memengaruhi interpretasi biomarker infeksi. Pada kondisi sepsis, perubahan regulasi imun akibat penuaan dapat memengaruhi dinamika peningkatan maupun penurunan kadar prokalsitonin serta memengaruhi derajat respons inflamasi sistemik (Hotchkiss et al., 2016).

Jenis kelamin juga diketahui berperan dalam modulasi respons imun. Perbedaan kadar hormon seks, seperti estrogen dan testosteron, berkontribusi terhadap variasi respons inflamasi antara laki-laki dan perempuan. Estrogen cenderung meningkatkan aktivitas sistem imun, sedangkan testosteron memiliki efek immunosupresif relatif, sehingga perempuan umumnya menunjukkan respons imun yang lebih kuat terhadap infeksi dibandingkan laki-laki (Klein & Flanagan, 2016). Perbedaan ini dapat memengaruhi jumlah leukosit serta pola respons inflamasi selama infeksi sistemik. Beberapa studi juga melaporkan adanya variasi kadar

biomarker inflamasi, termasuk prokalsitonin, berdasarkan jenis kelamin pada pasien dengan infeksi berat atau sepsis, yang diduga berkaitan dengan perbedaan regulasi hormonal dan respons imun sistemik (Schuetz et al., 2017). Oleh karena itu, usia dan jenis kelamin perlu dipertimbangkan sebagai faktor yang berpotensi memengaruhi hasil pemeriksaan jumlah leukosit dan kadar prokalsitonin dalam konteks klinis.