

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sepsis

1. Definisi

Secara etimologis, istilah sepsis berasal dari Bahasa Yunani *sepo* yang memiliki arti pembusukan atau proses dekomposisi. Konsep sepsis pertama kali dirumuskan secara sistematis pada konsensus internasional tahun 1991 (Sepsis-1), yang mendefinisikan sepsis sebagai respons inflamasi sistemik terhadap infeksi berdasarkan kriteria *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). Dalam konsensus ini, sepsis diklasifikasikan menurut tingkat keparahan klinis menjadi sepsis, sepsis berat, dan syok septik. Selanjutnya, pada tahun 2001 (Sepsis-2), definisi tersebut diperbarui dengan menekankan peran disfungsi organ sebagai komplikasi sepsis. Konsensus Sepsis-2 juga merekomendasikan penggunaan sistem penilaian seperti *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dan konsep *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) untuk mengidentifikasi derajat gangguan fungsi organ, serta memperluas parameter klinis dan laboratorium yang dapat mengindikasikan sepsis pada pasien dengan infeksi (World Health Organization, 2020).

Perkembangan pemahaman patofisiologi sepsis kemudian menghasilkan konsensus Sepsis-3 pada tahun 2016, yang hingga saat ini masih digunakan dan ditegaskan kembali dalam panduan *World Health Organization* (WHO) tahun 2024. Dalam konsensus ini, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh yang tidak teratur (*disregulated host*

response) terhadap infeksi. Disfungsi organ tersebut dinilai secara objektif melalui peningkatan skor SOFA ≥ 2 poin, yang berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas. Definisi ini menegaskan bahwa sepsis bukan sekadar respons inflamasi akibat infeksi, melainkan suatu kondisi kegagalan regulasi sistem imun yang menyebabkan kerusakan jaringan, gangguan perfusi, serta kegagalan organ multipel apabila tidak ditangani secara cepat dan tepat (World Health Organization, 2024).

Sepsis umumnya terjadi pada individu dengan kondisi yang mendasari atau faktor risiko tertentu, seperti diabetes mellitus, keganasan, luka bakar, pneumonia, keadaan immunosupresi, penggunaan ventilator mekanik dan kateter di unit perawatan intensif, serta pada pasien yang menjalani hemodialisis. Kondisi-kondisi tersebut meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dan memperbesar kemungkinan terjadinya respons imun yang tidak terkontrol (Hotchkiss, 2016).

Sepsis merupakan sindrom klinis heterogen yang dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, terutama bakteri, tetapi juga jamur dan virus. Berdasarkan sumber infeksi, sepsis dapat berasal dari *community-acquired infection* maupun *hospital acquired infection* (nosokomial). Konsensus internasional terbaru (Sepsis-3) mengklasifikasikan sepsis berdasarkan derajat disfungsi organ dan gangguan sirkulasi, bukan lagi berdasarkan SIRS semata. Pendekatan ini dinilai lebih spesifik dalam mengidentifikasi pasien dengan risiko mortalitas tinggi dan lebih relevan untuk praktik klinis serta penelitian (World Health Organization, 2024).

Tabel 1**Klasifikasi Sepsis Berdasarkan Konsensus Internasional Terbaru**

Infeksi	Invasi dan multiplikasi mikroorganisme patogen di jaringan tubuh yang dapat menimbulkan respons inflamasi lokal maupun sistemik.
Bakteremia	Ditemukannya bakteri hidup di dalam aliran darah, yang dapat bersifat sementara atau persisten, dan tidak selalu disertai manifestasi klinis sepsis.
Sepsis	Disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh yang tidak teratur terhadap infeksi, yang secara operasional ditandai dengan peningkatan skor SOFA ≥ 2 poin.
Syok septik (Septic Shock)	Subset dari sepsis yang ditandai oleh gangguan sirkulasi dan metabolik berat, dengan kebutuhan vasopresor untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum > 2 mmol/L meskipun telah dilakukan resusitasi cairan adekuat.
Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)	Kondisi kegagalan dua atau lebih sistem organ yang terjadi akibat gangguan homeostasis berat pada sepsis, sehingga tubuh tidak mampu mempertahankan fungsi organ tanpa intervensi medis.

2. Etiologi

Etiologi pasien sepsis dapat diklasifikasikan menurut bagaimana seseorang menerima infeksi. Infeksi dibagi menjadi infeksi yang berasal dari rumah sakit, yaitu pasien yang tidak memiliki infeksi saat masuk rumah sakit dan terinfeksi pada saat 48 jam di rumah sakit dan infeksi yang didapat dari komunitas, yaitu pasien yang sudah terinfeksi sebelum masuk rumah sakit. Menurut beberapa

penelitian internasional tentang sepsis menunjukkan bahwa, infeksi yang didapat dari rumah sakit atau ICU mengalami peningkatan dari infeksi yang didapat dari komunitas (Grondman, 2020).

Banyak mikroorganisme yang menjadi penyebab sepsis, namun bakteri adalah penyebab paling umum dari kondisi sepsis, dengan bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Streptococcus sp.* sering diidentifikasi sebagai patogen utama pada kasus sepsis di berbagai populasi. Selain bakteri, jamur seperti *Candida albicans* juga merupakan patogen jamur penting yang dapat menyebabkan sepsis, khususnya pada pasien imunokompromis. Studi terbaru menunjukkan bahwa prevalensi bakteri Gram-negatif tetap tinggi pada banyak setting klinis, sedangkan Gram-positif juga berkontribusi besar terhadap beban penyakit sepsis tergantung pada lokasi geografis dan setting perawatan (Dyck, 2024),

3. Epidemiologi

Sepsis pertama kali didefinisikan sebagai suatu sindrom yang terutama disebabkan oleh bakteri gram negatif. Selama beberapa dekade terakhir, terjadi peningkatan pravelensi infeksi bakteri gram positif dan jamur. Dalam penelitian Eropa yang cukup besar membahas mikroorganisme penyebab utama sepsis. Penyebab sepsis yang paling sering pada kelompok ini adalah bakteri. Bakteri gram positif diisolasi pada 40% pasien sepsis, 38% bakteri gram negatif pada pasien sepsis, serta 17% jamur pada pasien sepsis (Sakr, 2018).

Studi epidemiologi besar yang dilakukan baru-baru ini telah mengungkapkan mikroorgsanisme yang paling sering diisolasi ditemukan pada pasien sepsis di seluruh dunia. Secara keseluruhan, dari pasien sepsis yang terbukti

melalui kultur, dua pertiganya memiliki bakteri gram negatif dan setengahnya memiliki bakteri gram positif. Terdapat variasi dalam tren infeksi di seluruh dunia. Jumlah bakteri gram positif penyebab sepsis lebih jarang ditemukan di Asia. Sebaliknya, bakteri yang bersifat gram positif lebih umum terjadi di Eropa dan Amerika Utara (Grondman, 2020).

4. Patofisiologi

Patofisiologi sepsis ini bermula dari adanya reaksi terhadap infeksi. Prosesnya dimulai ketika neutrofil, makrofag, dan monosit berinteraksi dengan sel endotel. Interaksi ini memicu respons neurohumoral yang mencakup pro inflamasi dan anti-inflamasi. Aktivasi sel dan disrupsi endotelial menyebabkan mobilisasi isi plasma. Plasma ini mengandung sitokin, termasuk eikosanoid, asam arakidonat, faktor nekrosis tumor, interleukin, kaspase, protease, leukotrien, kinin, spesies oksigen reaktif, dan oksida nitrat. Faktor nekrosis tumor alfa, interleukin-1 β , dan interleukin-6 adalah contoh sitokin pro-inflamasi yang dapat menstimulasi faktor pengaktif trombosit, yang kemudian akan mengaktifkan rantai koagulasi dan mencegah fibrinolisis. Sebaliknya, trombosis dan inflamasi dihambat oleh Protein C (APC) yang diaktifkan. Protein C (APC) merupakan pengatur penting rantai koagulasi dan inflamasi yang meningkatkan proses fibrinolisis. Proses ini juga akan ditingkatkan oleh rantai koagulasi dan aktivasi komplemen. Cedera mikrovaskular, kebocoran kapiler, dan trombosis disebabkan oleh interaksi dalam endotelium vaskular. Iskemia jaringan akan terjadi akibat semuanya. Penyakit endotelium inilah yang merupakan sumber hipoksia jaringan yang meluas dan disfungsi organ (Hotchkiss, 2016).

5. Faktor risiko sepsis

Menurut (Rudd, 2020) sepsis dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko, yaitu :

a. Umur

Tingkat sepsis di kalangan lansia ataupun seseorang yang berumur diatas 65 tahun mengalami peningkatan secara signifikan. Peningkatan sepsis pada lansia ini dikarenakan sistem kekebalan tubuh akan memburuk seiring bertambahnya usia, sehingga meningkatkan resiko infeksi dan juga sepsis.

b. Jenis kelamin

Hubungan antara gender dengan sepsis ditemukan bahwa pria lebih sering terkena sepsis dibandingkan wanita. Pria lebih sering terserang penyakit sepsis dikarenakan pria lebih rawan terkena infeksi paru, sedangkan wanita lebih rawan terkena infeksi saluran kemih.

c. Komorbiditas (penyakit penyerta)

Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa pasien yang memiliki jumlah penyakit penyerta yang lebih tinggi juga memiliki risiko sepsis lebih tinggi. Granulositopenia, kanker, diabetes, paru-paru kronis, gagal ginjal kronis adalah beberapa kondisi komorbiditas yang terkait dengan sepsis. Menurut sebuah penelitian, tingkat sepsis yang lebih tinggi dikaitkan dengan institusi berisiko yang melakukan lebih banyak transplantasi organ.

B. Procalcitonin (PCT)

1. Pengertian procalcitonin

Procalcitonin (PCT) adalah prekursor peptida hormon kalsitonin, sebuah protein 116 asam amino yang secara normal diproduksi dalam sel C tiroid dalam jumlah sangat kecil. Pada infeksi bakterial sistemik, produksi PCT meningkat di beragam jaringan akibat stimulasi oleh endotoksin dan sitokin proinflamasi, sehingga kadar serum PCT dapat meningkat tajam dan terdeteksi secara kuantitatif sebagai penanda infeksi bakteri berat dan sepsis. PCT telah dipelajari luas sebagai biomarker untuk diagnosis, stratifikasi risiko, dan panduan terapi antibiotik pada pasien infeksi berat (Dewi, 2018).

2. Mekanisme peningkatan PCT pada sepsis

Pada infeksi bakteri, komponen mikroba (seperti LPS pada Gram-negatif) dan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6) merangsang ekspresi gen CALC-1 di berbagai jaringan non-tiroid untuk memproduksi PCT. Respon ini bersifat cepat (naik dalam beberapa jam) dan berkaitan dengan beban infeksi serta derajat disfungsi organ. Oleh karena itu, kenaikan PCT mencerminkan aktivasi sistemik terhadap infeksi bakteri yang sedang berlangsung. PCT relatif lebih spesifik untuk infeksi bakteri dibandingkan marker inflamasi umum seperti CRP, walau nilainya dapat dipengaruhi oleh beberapa kondisi non-infeksi (trauma berat, bedah besar, cedera makro-invasif) sehingga interpretasi harus disesuaikan konteks klinis (Schuetz, 2018).

3. Nilai rujukan dan interpretasi kadar PCT

Interpretasi nilai PCT bervariasi menurut populasi dan setting klinis, namun rentang rujukan yang sering dipakai di praktik klinik adalah:

- $< 0,1$ ng/mL: sangat kecil kemungkinan infeksi bakteri sistemik;
 - $0,1\text{--}0,25$ ng/mL: kemungkinan infeksi bakteri rendah;
 - $0,25\text{--}0,5$ ng/mL: kemungkinan infeksi bakteri sedang (dalam beberapa protokol, ambang $0,25$ digunakan untuk memandu penghentian antibiotik di pasien non-ICU);
 - $0,5$ ng/mL: dugaan infeksi bakteri lebih kuat;
 - 2 ng/mL: kemungkinan sepsis atau infeksi berat tinggi; nilai >10 ng/mL sering berhubungan dengan sepsis berat atau *septic shock*.
- Catatan: batas-batas ini merupakan panduan umum, beberapa studi dan *assay* memberi *cut-offs* sedikit berbeda; interpretasi harus mempertimbangkan konteks klinis, waktu sampel relatif terhadap onset gejala, dan kondisi komorbid. (Schuetz, 2018).

4. Keunggulan dan keterbatasan PCT sebagai biomarker sepsis

Keunggulan: PCT meningkat lebih cepat daripada banyak marker konvensional (CRP) pada infeksi bakteri sistemik, cenderung lebih spesifik terhadap infeksi bakteri ketimbang inflamasi non-infeksi, dan telah digunakan dalam protokol berbasis PCT untuk menilai kapan aman menghentikan terapi antibiotik, sehingga membantu mengurangi pemakaian antibiotik tanpa meningkatkan mortalitas pada beberapa populasi. (Almulhim, 2024).

Keterbatasan: Sensitivitas PCT tidak sempurna (bisa rendah pada beberapa populasi seperti infeksi lokal tanpa diseminasi atau pada fase awal), dan nilainya dapat meningkat pada kondisi non-infeksi (trauma, operasi besar, beberapa keganasan) sehingga menimbulkan false-positive. Heterogenitas *cut-off* antar studi atau *assay*, variabilitas waktu pengambilan sampel, serta pengaruh gagal ginjal

pada eliminasi PCT juga membatasi interpretasi. Beberapa meta-analisis terbaru menunjukkan spesifisitas baik tetapi sensitivitas sedang untuk diagnosis sepsis di IGD atau ICU, sehingga PCT sebaiknya digunakan sebagai bagian dari penilaian multimodal. (Ghatak, 2025)

C. Neutrofil

1. Fungsi neutrofil dalam infeksi bakteri

Neutrofil adalah sel efektor utama dari sistem imun bawaan yang bertindak sebagai garis pertahanan pertama melawan infeksi bakteri. Setelah direkrut ke lokasi infeksi, neutrofil menekan pertumbuhan mikroorganisme melalui fagositosis, pelepasan enzim lisosom, produksi radikal oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*), dan pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang menjebak serta menonaktifkan patogen. Selain peran eliminasi mikroba tersebut, neutrofil juga melepaskan mediator yang memodulasi respons imun seluler dan mengarahkan rekrutmen sel imun lain ke area infeksi. Heterogenitas fungsi neutrofil, termasuk adanya subpopulasi pro-inflamasi dan resolutif, memiliki implikasi penting terhadap luaran klinis pada infeksi berat termasuk sepsis (Silvestre-Roig, Hidalgo dan Soehnlein, 2016).

2. Neutrofilia pada respon inflamasi akut

Pada fase awal inflamasi akut, peningkatan jumlah neutrofil perifer (*neutrofilia*) merupakan respons fisiologis terhadap pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dan interleukin-6 (IL-6), yang merangsang proliferasi serta pelepasan neutrofil dari sumsum tulang. Neutrofilia mencerminkan dominasi respon imun bawaan dan sering dijumpai pada

infeksi bakteri sistemik atau trauma. Namun, pada sepsis lanjut, neutrofil dapat mengalami perubahan fenotip dan fungsi, termasuk disfungsi fagositosis dan munculnya neutrofil dengan sifat immunosupresif, sehingga interpretasi neutrofilia harus mempertimbangkan konteks klinis dan fase penyakit (Riaz dan Sohn, 2023).

D. Limfosit

1. Peran limfosit dalam sistem imun

Limfosit yang terdiri atas sel T, sel B, dan sel *natural killer* (NK) merupakan komponen utama sistem imun adaptif. Sel T CD4⁺ berperan dalam aktivasi makrofag dan sel B, sel T CD8⁺ berfungsi sebagai sel sitotoksik terhadap sel terinfeksi, sedangkan sel B menghasilkan antibodi yang menetralkan patogen. Selain itu, limfosit regulator dan sel memori berperan dalam mengendalikan inflamasi berlebihan serta mempertahankan memori imunologis jangka panjang. Koordinasi fungsi limfosit ini menentukan efektivitas tubuh dalam mengendalikan dan membersihkan infeksi (Fol, 2024).

2. Limfositopenia pada kondisi sepsis

Limfositopenia, yaitu penurunan jumlah limfosit perifer, merupakan temuan yang sering dijumpai pada pasien sepsis dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Mekanisme yang mendasarinya meliputi peningkatan apoptosis limfosit akibat paparan sitokin pro-apoptotik, redistribusi limfosit ke jaringan, serta supresi hematopoiesis. Bukti klinis terbaru menunjukkan bahwa limfositopenia berkontribusi terhadap fase *immunoparalysis* pada sepsis, yang meningkatkan risiko infeksi sekunder dan mortalitas, sehingga jumlah limfosit perifer dapat digunakan sebagai indikator prognostik penting (Z. Wang, 2024).

E. Pengertian *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR)

1. Definisi dan perhitungan NLR

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) adalah rasio yang diperoleh dari pembagian jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit yang diukur melalui pemeriksaan darah lengkap (*complete blood count/CBC*). Karena berasal dari parameter laboratorium rutin, NLR merupakan biomarker yang murah, cepat, dan mudah diakses untuk menilai keseimbangan antara respons inflamasi bawaan dan status imun adaptif. Penggunaan jumlah absolut lebih dianjurkan dibandingkan persentase untuk menjaga konsistensi dan akurasi interpretasi (Adamescu, 2025).

2. NLR sebagai penanda inflamasi sistemik

Nilai NLR mencerminkan pergeseran respons imun ke arah dominasi inflamasi bawaan yang ditandai dengan neutrofilia dan penurunan imunitas adaptif akibat limfopenia. Oleh karena itu, NLR banyak diteliti sebagai biomarker inflamasi sistemik non-spesifik yang berhubungan dengan berbagai kondisi klinis, termasuk infeksi akut, penyakit kardiovaskular, keganasan, dan kondisi kritis. Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa peningkatan NLR berkorelasi dengan keparahan penyakit dan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis, meskipun nilai ambang (*cut-off*) optimal bervariasi antar populasi dan setting klinis (Adamescu, 2025).

F. Metode Pemeriksaan Laboratorium terkait Parameter Penelitian

1. Metode pemeriksaan procalcitonin (PCT)

Pemeriksaan PCT saat ini dilakukan dengan berbagai platform immunoassay yang otomatis, termasuk *chemiluminescent immunoassays*

(CMIA/CLIA), *immunoluminometric assays* (ILMA), dan metode berbasis waktu-respon enzimatis (ELISA) pada penelitian. Platform otomatis (misalnya BRAHMS/Biomérieux, Abbott, Roche) menyediakan hasil cepat dan reproduktif sehingga cocok untuk penatalaksanaan di rumah sakit. *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA) adalah salah satu metode yang sering digunakan di laboratorium klinik karena kecepatan, limit deteksi rendah, dan kemudahan integrasi pada analyzer otomatis. Banyak studi klinis menggunakan CMIA-based PCT assays untuk menentukan *cut-off* dan menilai performa diagnostik. Namun, pengguna laboratorium harus memastikan validasi lokal, linearitas, dan kesesuaian *cut-off* sesuai kit atau assay yang dipakai. (Huang, 2024).

Prinsip pemeriksaan adalah sampel serum atau plasma dicampur dengan antibodi spesifik terhadap PCT sehingga terjadi reaksi antigen-antibodi yang menghasilkan sinyal berupa fluoresensi, kemiluminesensi, atau perubahan turbiditas, kemudian intensitas sinyal diukur oleh *analyzer* dan dikonversi menjadi konsentrasi PCT dalam satuan ng/mL (Huang, 2024). Metode imunokimia otomatis memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi sehingga menjadi standar pemeriksaan laboratorium klinik dalam diagnosis serta pemantauan sepsis (Lippi dan Plebani, 2020).

2. Metode pemeriksaan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR)

Pemeriksaan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) tidak dilakukan sebagai tes laboratorium tersendiri, melainkan dihitung dari hasil pemeriksaan *Complete Blood Count* (CBC) dengan diferensial leukosit. Nilai neutrofil absolut dan limfosit absolut yang diperoleh dari alat *hematology analyzer* otomatis digunakan untuk menghitung rasio NLR (Buonacera, 2022).

Diferensial leukosit yang digunakan dalam perhitungan NLR diperoleh melalui metode *flowcytometry*. *Flowcytometry* bekerja dengan prinsip pengukuran hamburan cahaya (*forward scatter* dan *side scatter*) serta fluoresensi sel setelah pewarnaan antibodi monoklonal spesifik permukaan sel, sehingga memungkinkan identifikasi subpopulasi leukosit secara lebih presisi. Melalui teknik ini, neutrofil dan limfosit dapat dihitung secara akurat berdasarkan ekspresi marker imunologis tertentu, kemudian nilai absolut masing-masing populasi sel digunakan untuk menghitung rasio NLR (Siddiqui dan Livák, 2023).

Penghitungan ini mencerminkan keseimbangan respons imun bawaan (neutrofil) dan imun adaptif (limfosit), sehingga sering digunakan sebagai biomarker inflamasi dan infeksi sistemik (Buonacera, 2022). Prosedur pemeriksaan secara umum meliputi pengambilan darah vena dengan antikoagulan EDTA, pemeriksaan menggunakan *hematology analyzer* otomatis untuk memperoleh jumlah leukosit diferensial, serta perhitungan rasio neutrofil terhadap limfosit secara otomatis oleh sistem laboratorium atau secara manual menggunakan data absolut leukosit (Barbara J. Bain, 2020). Metode ini bersifat sederhana, cepat, dan tidak memerlukan pemeriksaan tambahan karena merupakan bagian dari pemeriksaan darah rutin (Buonacera, 2022).