

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Sepsis**

Sepsis adalah infeksi berat yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen. mikroorganisme patogen tersebut biasanya berasal dari organ dalam seperti paru-paru, saluran kemih atau kulit yang menghasilkan toksin (racun) yang dapat menyebabkan sistem kekebalan tubuh menyerang organ dan jaringan (Amelia, 2019). *Consensus International* medefinisikan sepsis yaitu kegagalan sistem organ yang dapat mengancam jiwa karena respon tubuh yang buruk terhadap infeksi. Sepsis merupakan penyakit sistemik yang sangat membahayakan nyawa. Apabila sepsis tidak cepat diketahui dan tidak cepat untuk diatasi atau diobati maka sepsis dapat memburuk menjadi SIRS, sepsis berat, syok septik yang kemudian menyebabkan kegagalan fungsi organ hingga kematian. Sepsis mempunyai respon inflamasi sistemik terhadap infeksi yaitu: suhu $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$  dan jumlah leukosit  $>12.000/\text{mm}^3$  (Endharti, 2023) .

Masalah utama terjadinya sepsis yaitu karena mortalitas yang tinggi pada keadaan sepsis berat. Infeksi sepsis biasanya terjadi pada pasien bayi baru lahir (neonates) atau pasien geriatrik yang sangat beresiko dapat mengalami sepsis. Hal ini dikarenakan populasi pasien neonatus dan geriatric memiliki sistem imun yang kurang baik. Biasanya kejadian sepsis yang paling tinggi yaitu pada usia  $<1$  tahun dan kemudian akan menurun saat usia anak-anak dan dapat mengalami peningkatan pada usia 50-60 tahun (Endharti dkk, 2023).

Untuk mendeteksi seseorang mengalami infeksi yaitu dengan melakukan pemeriksaan kultur darah. Pemeriksaan kultur darah yaitu dengan cara isolasi mikroorganisme dari darah atau dari tempat infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Pemeriksaan selanjutnya sebagai diagnosa sepsis yaitu pemeriksaan hitung darah lengkap. Pemeriksaan ini dilakukan sebagai tahap awal pemeriksaan laboratorium yang memberikan informasi tentang sistem tubuh, prognosis, dan respon terhadap

pengobatan. Pemeriksaan hitung darah lengkap berisi sejumlah tes yaitu leukosit, eritrosit, differential count, hematokrit, hemoglobin, dan trombosit. Pada keadaan sepsis tubuh akan mengalami perubahan hematologi seperti jumlah leukosit, trombosit serta morfologi sel darah (Pairunan et al., 2016).

Tahapan perkembangan sepsis:

1) Sindrome Respon Peradangan Sistemik (SIRS)

Suhu tubuh yang sangat tinggi atau rendah, denyut jantung cepat, laju pernapasan cepat, jumlah sel darah putih tinggi atau rendah merupakan suatu gejala untuk meidentifikasi SIRS, yang hanya menjadi sepsis jika ada infeksi.

2) Sepsis berat

Tahap kedua yaitu sepsis berat didiagnosa saat terjadi disfungsi organ akut dimulai. Sepsis berat juga ditandai dengan gejala-gejal seperti penurunan produksi urin, penurunan jumlah trombosit darah, kesulitan bernapas, fungsi pompa jantung yang tidak normal, dan nyeri perut.

3) Syok Septik

Tahap ketiga yaitu syok septik yang merupakan tahapan sepsis yang paling parah. Syok septik didefinisikan sebagai adanya hipotensi yang disebabkan oleh sepsis, meskipun telah dilakukan resusitasi cairan. Selain itu juga terdapat peningkatan kadar laktat. Syok septik dapat menyebabkan kematian tertinggi (Zoppi, 2018)

a. Etiologi Sepsis

Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri gram negatif, tetapi dapat disebabkan oleh pathogen lain seperti bakteri gram positif, jamur virus dan parasit. Pada bakteri gram negatif terdapat komponen yaitu lipopolisakarida atau endotoksin glikoprotein kompleks. Lipopolisakarida akan menyebabkan peradangan jaringan, demam dan syok pada penderita sepsis. Faktor utama pemicu terjadinya sepsis yaitu lipopolisakarida. Interaksi yang terjadi antara mikroorganisme patogen apabila menghasilkan lipopolisakarida, inflamasi dan jalur koagulasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi seperti tumor nekrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6 dan interferon  $\gamma$  dan sitokin anti

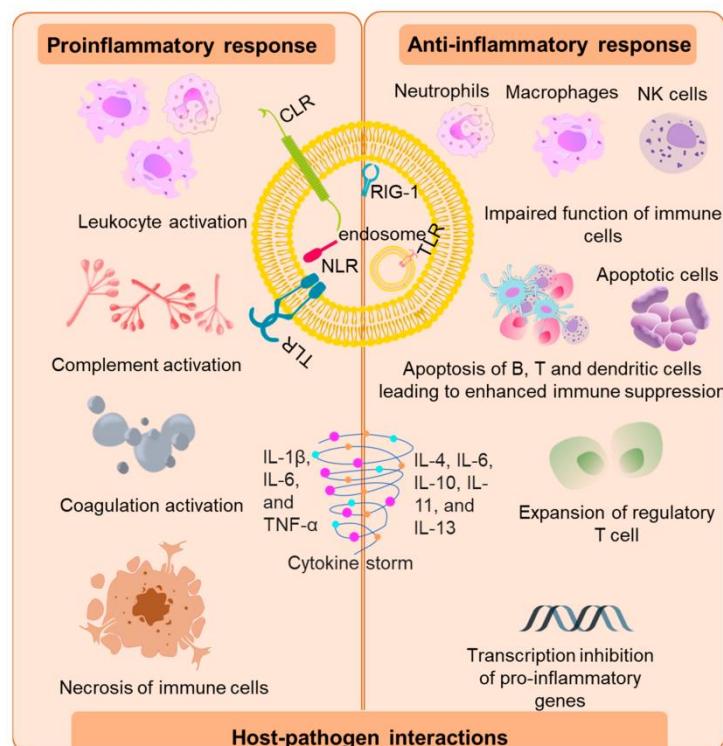
inflamasi seperti IL-1, IL-4 dan IL-10 yang memberikan tanda gejala sepsis (Asmoro, 2017).

Respon imun yang disebabkan oleh mikroorganisme dapat berpengaruh untuk menentukan tingkat keadaan sepsis. Saat terjadi disfungsi organ respon tubuh tidak kuat terhadap infeksi. Beratnya infeksi yang diakibatkan serta mikroorganisme pathogen yang resisten terhadap antibody maupun fagositosis menjadi masalah saat seseorang mengalami sepsis. (Asmoro, 2017).

b. Patofisiologi Sepsis

Sepsis adalah ketidakseimbangan antara inflamasi dan anti inflamasi yang dapat menyebabkan pelepasan mediator inflamasi, sitokin, dan molekul pathogen secara tidak terkendali. Respon host yang tidak terkendali akan mengaktifkan kaskade koagulasi dan komplemen yang dapat mengakibatkan kematian dan disfungsi organ. Aktivasi awal system imun host dimediasi oleh pengikat pathogen penyerang oleh reseptor pengenalan pola (PRR) pada permukaan sel penyaji antigen (APC). Reseptor mirip PRR (TLR), reseptor lektin tipe C (CLR), yang dapat diinduksi retnoik, dan reseptor mirip oligomerisasi pengikat nukleotida mengenali pola molekuler terkait pathogen (PAMP) dan pola molekuler yang rusak yang berasal dari host (DAMP). Respon pro inflamasi merupakan reaksi tubuh yang melibatkan system imun untuk melawan infeksi dengan melepaskan sitokin seperti IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang ditandai dengan aktivasi leukosit untuk menuju tempat terjadinya infeksi selanjutnya respon pro inflamasi juga mengaktifkan system komplemen dan koagulasi untuk membantu melawan pathogen serta dapat memperbaiki jaringan yang rusak akibat infeksi. Hal ini dapat menyebabkan pelepasan pola molekuler yang rusak (DAMP) yang akan memperburuk respon pro inflamasi. Selanjutnya terdapat respon anti inflamasi untuk mengendalikan peradangan yang berlebihan yang disebabkan oleh respon pro inflamasi untuk mencegah kerusakan yang lebih parah. Pada Respon anti inflamasi terdapat sel neutrophil, makrofag dan sel NK yang terganggu karena respon pro inflamasi yang berlebihan dapat

merusak jaringan. Setelah itu dapat menyebabkan tingkat apoptosis yang tidak normal yang menyebabkan lemahnya respon imun. Kemudian terjadi apoptosis sel B,T dan sel dendritic yang menyebabkan imunosupresi yang meningkat dan terjadi regulasi berlebihan dari sel T yang menekan respon imun sehingga terjadi hambatan transkrip pro inflamasi yang dapat menyebabkan pengurangan mediator inflamasi sehingga terjadi respon anti inflamasi yang menjadi parah dan berkepanjangan dan dapat menyebabkan sepsis (Kharga et al., 2022) .



Sumber: (Kharga et al., 2022)

Gambar 2. 1 Patofisiologi sepsis

### c. Manifestasi Klinis

Pasien sepsis memiliki gejala seperti demam atau hipotermia, leukositosis atau leukopenia, dan takikardia gejala ini jika tidak diobati secara cepat maka akan berlanjut dan dapat menyebabkan gangguan vascular, trombosit mikovaskular, iskemia organ dan kematian.(Wardani, 2018).

Manifestasi klinis sepsis ini sulit dibedakan dikarenakan terdapat perbedaan individu tergantung dari terjadinya inflamasi, beratnya infeksi dan bagian organ yang terkena. Tanda gejala sepsis menjadi lebih berat

pada seseorang yang lanjut usia, dan yang mengalami penyakit lain seperti kanker dan diabetes. Gejala klinis sepsis tidak spesifik tetapi biasanya gejala yang muncul yaitu demam, menggigil dan gelisah. Organ infeksi yang sering terjadi kegagalan fungsi yaitu paru-paru, kulit, jaringan lunak dan sistem saraf pusat. (Donaliazarti, 2022).

d. Diagnosis Penunjang

1) Darah Lengkap

Pemeriksaan darah lengkap merupakan pemeriksaan laboratorium yang dapat membantu dalam diagnosis sepsis. Apabila seseorang mengalami sepsis akan menunjukkan peningkatan jumlah leukosit (Leukositosis  $>30.000/\mu\text{L}$  darah) serta penurunan pada jumlah leukosit (Leukositopenia  $<5000/\mu\text{L}$  darah), trombositopenia ( $<100.000/\mu\text{l}$  darah) dan neutropenia absolut (PMN  $<1.500$ ).

2) *C-Reactive Protein*

Tes laboratorium yang paling sering digunakan dan paling banyak tersedia yaitu pemeriksaan CRP. CRP disintesis oleh hati saat fase akut dengan waktu paruh 24-48 jam. Diperlukan waktu 10-12 jam supaya CRP berubah secara signifikan setelah terjadinya infeksi. Pengukuran CRP juga membantu dalam memantau respon terhadap pengobatan yang sedang terinfeksi dan dapat membantu dokter untuk memandu terapi antibiotik.

3) Procalcitonin

Procalcitonin merupakan pemeriksaan imunologi. Prokalsitonin dilepaskan ke sirkulasi darah dalam waktu 3-4 jam setelah terpapar endotoksin yang ada pada bakteri dan menetap selama 24 jam dan pada kondisi sepsis konsentrasi PCT konsentrasinya akan mengalami peningkatan. Pemeriksaan prokalsitonin serum adalah pemeriksaan yang digunakan untuk mediagnosis sepsis Karena PCT merupakan *surrogate marker* untuk infeksi. Hasil klasifikasinya yaitu PCT normal  $<0,5\text{Hg/ml}$ , dikatakan sepsis apabila konsentrasinya  $0,5-2\eta\text{g/ml}$ , sepsis yang disebabkan oleh bakteri  $2-10\eta\text{g/ml}$ , dan infeksi bakteri berat dengan SIRS  $>10\text{Hg/ml}$ .

#### 4) Kultur Darah

Pemeriksaan kultur darah merupakan pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk diagnosis sepsis. Kelemahan dari pemeriksaan kultur darah yaitu membutuhkan waktu yang cukup lama 3-5 hari, dipengaruhi pemberian antibiotik sebelumnya dan di pengaruhi juga oleh jumlah sampel darah yang diperiksa (Amaliya dkk, 2023).

### 2. C-Reactive Protein

*C-Reactive Protein* (CRP) merupakan suatu protein inflamasi fase akut yang akan meningkat saat terjadinya inflamasi atau infeksi. CRP disintesis dihati tetapi bisa juga dihasilkan oleh otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit, dan adiposit. CRP merupakan peran utama respon fase akut setelah terjadi inflamasi. CRP memiliki peran penting pada proses inflamasi yaitu mengaktifkan molekul c1q pada jalur komplemen sehingga terjadi opsonin patogen. CRP didalam darah yang normal yaitu <10 mg/l. Kemudian CRP akan meningkat apabila ada infeksi atau infilamasi setelah 6-8 jam dan akan memiliki kadar yang tinggi sekitar 48 jam. Saat permukaan sel mengalami kerusakan CRP akan berikatan dengan phosphocolin, dan akan berikatan juga pada polisakarida dan peptosakarida yang berada pada mikroorganisme patogen. Kemudian ikatan tersebut akan mengaktifkan kaskade komplemen jalur klasik dan mengaktifkan sel fagosit sehingga akan terjadi opsonin atau penghancuran mikroorganisme pathogen. Setelah proses infeksi atau infilamasi teratas maka kadar CRP akan menurun sehingga CRP dikenal dengan penanda infilamasi (Hernaningsih, 2021).

Kadar CRP meningkat tergantung dari derajat infeksi yang sedang terjadi. Kadar CRP yang meningkat saat pasien mengalami infeksi dapat mengindikasikan terjadinya sepsis. Kadar CRP akan meningkat pada awal sepsis. (Haq *et al.*, 2020)

Fungsi CRP dalam tubuh yaitu:

- 1) Akan terjadi presipitasi dan aglutinasi saat CRP mengikat Plisakarida bakteri.

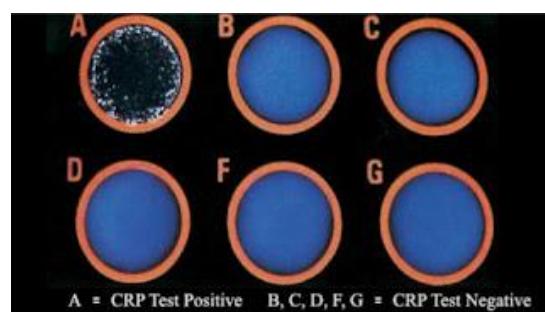
- 2) Meningkatkan aktivitas dan motilitas sel fagosit (granulosit dan monosit)
  - 3) Dapat mengaktifkan jalur klasik (C1q) atau jalur alternatif.
  - 4) Menghambat agregasi trombosit.
  - 5) Mengikat limfosit T. Sehingga CRP memiliki peranan untuk mengatur fungsi pada peradangan.
  - 6) Dapat menetralisir toksin yang akan terbentuk karena terjadinya kerusakan jaringan (Luhulima, 2020).
- a. Prinsip dan Metode Pemeriksaan

CRP dianggap sebagai antigen yang akan menggunakan penanda antibodi spesifik yang diketahui dengan menggunakan suatu antisera spesifik. CRP adalah suatu antigen yang larut dalam serum dan mudah dipresipitaskan.

Pada pemeriksaan CRP terdapat beberapa metode yaitu:

- 1) Latex Agglutination Assay

Agglutination assay adalah metode yang paling sering untuk melakukan pemeriksaan C-Reactive Protein. Latex agglutination assay dapat digunakan sebagai test kualitatif dan semi kuantitatif. Dengan menambahkan latex yang telah dilapisi antibodi anti CRP yang ada pada serum ataupun plasma kemudian membentuk aglutinasi. Pada semi kuantitatif dapat digunakan untuk menentukan titer CRP dengan cara serum pasien diencerkan menggunakan buffer dengan pengenceran bertingkat ( $1/2, 1/4, 1/8, 1/16$  dan seterusnya) kemudian ditambahkan regen latex. Untuk menentukan titer CRP yaitu dengan melihat aglutinasi pada pengenceran yang tertinggi.



Sumber:Laboratory 2022  
Gambar 2. 2 Metode CRP Aglutinasi

## 2) Sandwich ELISA

Pemeriksaan CRP dapat menggunakan metode ELISA yaitu dengan melakukan pengukuran pada intensitas warna menggunakan Nycocard Reader. Sampel dan konjugat akan diteteskan pada membran yang sudah dilapisis antibodi monoklonak spesifik CRP. CRP yang ada pada sampel akan diterima oleh antibodi terikat pada konjugat gold colloid partikel. Konjugat akan dicuci menggunakan washing solution. Apabila pada sampel memiliki CRP maka akan terbentuk warna merah pada area test. Intensitas warna akan diukur secara kuantitatif menggunakan NycoCardreader II.

## 3) High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)

Pemeriksaan CRP menggunakan metode High Sensitiviti C-Reactive Protein yaitu pemeriksaan yang dilakukan secara kuantitatif untuk mengukur kadar CRP yang sensitive serta akurat yaitu menggunakan metode LTIA (Latex Turbidimeter Immunoassay) dengan pengukuran 0,3-300 mg/l. Pemeriksaan Hs-CRP akan mengetahui terjadinya suatu inflamasi dengan cepat.

## 4) Imunotubidimeter

Metode turbidimeter merupakan pemeriksaan CRP secara kualitatif. CRP yang ada pada sampel akan mengikat antibodi spesifik dan akan membentuk komplek imun. Kekeruhan (turbiditi) disebabkan adanya ikatan dan akan diukur secara fotometris. CRP akan diukur secara kuantitatif dengan pengukuran turbidimetrik (Sembiring, 2021).

## 3. Leukosit

Leukosit adalah sel darah putih yang mempunyai inti. Sel leukosit memiliki fungsi sebagai pertahanan tubuh apabila ada benda asing (antigen) yang akan masuk ke dalam tubuh bisa menyebabkan penyakit. Leukosit akan memfagositosis antigen dan akan membangkitkan sel imun tubuh. Leukosit akan melawan mikroorganisme yang akan masuk kedalam tubuh yaitu mikroorganisme yang telah dikenali dan bersifat spesifik seperti virus, bakteri dan lainnya. Sel leukosit mampu membunuh serta

menghilangkan sel-sel yang telah mati. Leukosit yang normal didalam tubuh yaitu 5.000-10.000 sel/ $\mu$ l. Jumlah leukosit dapat mengalami peningkatan (leukositosis) yang disebabkan oleh infeksi atau kerusakan jaringan. Leukosit mampu menembus pori-pori kapiler sehingga dapat masuk kedalam jaringan yang disebut diapedesis. Sel leukosit bergranula pada sirkulasi darah memiliki masa hidup yaitu 4-8 jam dan masa hidup sel leukosit bergranula di jaringan yaitu 4-5 hari sebab sel leukosit bergranula dapat lebih cepat menuju daerah yang diinfeksi untuk menjalankan fungsinya dari pada sel leukosit yang tidak bergranula. Jumlah leukosit dapat mengalami penurunan atau leukopenia yang dapat disebabkan oleh stress, infeksi, penyakit atau kerusakan sumsum tulang belakang, kemoterapi, lupus eritematosus, dan infeksi bakteri (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

Dalam keadaan sepsis fungsi leukosit dapat menurunkan terjadinya resiko kerusakan pada organ dan keparahaan infeksi. Pasien sepsis dapat menyebabkan peningkatan sel leukosit maupun penurunan sel leukosit. Leukositosis merupakan tanda terjadinya infeksi, trauma,dan stress tetapi pada leukopenia terjadi karena kebutuhan tubuh terhadap leukosit meningkat, penurunan produksi sumsum tulang, infeksi virus, dan penurunan produksi limfoid. Pada awal keadaan sepsis akan mengalami peningkatan neutrophil dan limfosit. Sepsis yang terus menerus akan menyebabkan apoptosis dari limfosit sehingga dapat terjadi limfositopenia. Eosinophil yang turun dapat menjadi tanda diagnosis sepsis dan jumlah monosit akan meningkat karena monosit akan menyerang endotoksin dari mikroorganisme pathogen (Fitriani et al., 2019)

a. Jenis Leukosit

1) Eosinofil

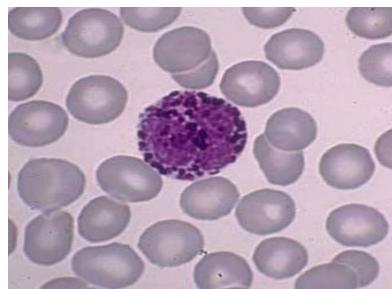


Sumber: ( Lewandowski & Hellmann, 2006)

Gambar 2. 3 Eosinofil

Eosinofil merupakan jenis leukosit yang memiliki granula yang berwarna merah oren yang mengandung histamin. Eosinofil berperan sebagai respon penyakit parasit dan alergi. Pada keadaan sepsis aktivasi system imun bawaan sebagai respon terhadap antigen seperti lipopolisakarida dalam mikroorganisme pathogen akan menghasilkan pelepasan sitokin seperti interferon  $\gamma$  dan IL-12, yang mengaktifkan imun adaptif melalui sel T yang ditandai dengan kadar IL-6, IL-8, IL-1, dan TNF $\alpha$  yang tinggi. Proporsi eosinofil berada pada kisaran 2-4% dari jumlah total sel darah putih (Duhailib et al., 2021)

2) Basofil



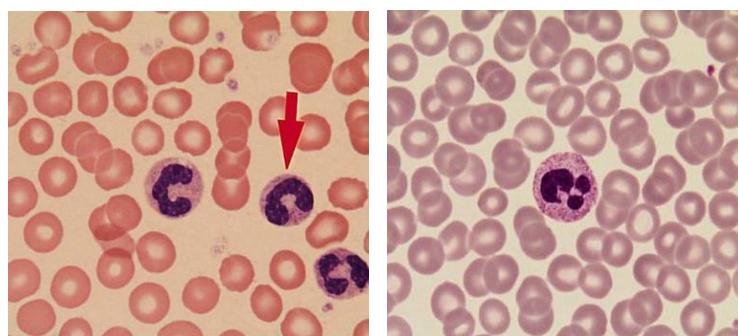
Sumber: ( Lewandowski & Hellmann, 2006)

Gambar 2. 4 Basofil

Basofil merupakan jenis sel leukosit yang paling sedikit jumlahnya di daerah perifer. Basofil memiliki granula gelap besar yang dapat menutupi inti. Granula pada basophil berisi histamin dan heparin yang dilepaskan setelah pengikatan dengan IgE ke reseptor permukaan. Basofil memiliki peran penting pada reaksi hipersensitivitas segera. Basofil dapat melepaskan protein yang dikenal sebagai faktor nekrosis tumor (TNF). TNF dapat mengirimkan sinyal ke sel-sel lain yang dapat

menghasilkan respon inflamasi yang penting untuk melindungi dan menyembuhkan jaringan yang rusak. Kehadiran TNF dari basophil merupakan peran utama pada tahap awal pertahanan sistem imun terhadap infeksi, dan apabila keberadaan basophil kurang atau kekurangan faktor yang diatur oleh basophil dapat menyebabkan sepsis. Jumlah basophil berada pada kisaran 0,5-1% dari jumlah total sel darah putih (Piliponsky et al., 2019)

### 3) Neutrofil

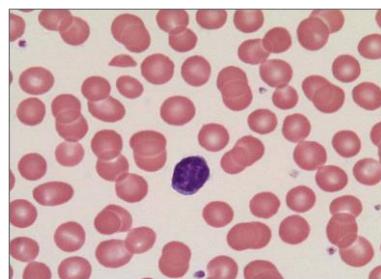


Sumber:(Lewandowski & Hellmann, 2006)

Gambar 2. 5 Neutrofil Staff dan Neutrofil Segmen

Neutrofil adalah sel leukosit yang memiliki fungsi sebagai pertahanan tubuh pertama saat terjadi infeksi akut. Neutrofil segmen merupakan neutrofil yang matang/matur sedangkan neutrofil batang merupakan neutrofil imatur yang bertambah banyak pada saat infeksi akut. Kemokin CYCL 1, leukotriene B4 dan interleukin 8 yang akan dilepaskan selama terjadinya infeksi akan merangsang transmigrasi neutrophil dari aliran darah ke tempat infeksi. Pada sepsis, respon neutrophil tidak dapat menghilangkan pathogen atau produk pathogen yang tersebar dan dapat menyebabkan pelepasan sitokin yang berlebihan didalam darah. Mekanisme ini mengakibatkan hiperinflamasi yang mengubah fungsi neutrophil pada sepsis. Neutrofil memiliki jumlah yang paling banyak didaerah perifer, memiliki masa hidup 10 jam didalam sirkulasi. Jumlah neutrofil berada pada kisaran 50-70% dari total leukosit pada sirkulasi darah (Resende et al., 2020)

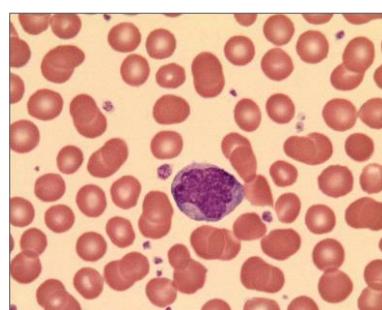
4) Limfosit



Sumber: (Lewandowski & Hellmann, 2006)  
Gambar 2. 6 Limfosit

Limfosit merupakan jenis leukosit yang jumlahnya terbanyak setelah neutrophil yaitu sekitar 20-40% dari total sel leukosit. Pertahanan tubuh memiliki 2 komponen penting yaitu limfosit B dan Limfosit T . Limfosit B bertugas sebagai penghasil antibodi humoral yang beredar didalam tubuh yang dikenal dengan immunoglobulin. Sedangkan untuk Limfosit T terlibat dalam proses imunologi yang melibatkan interaksi dengan sel lain. Pada keadaan sepsis penurunan jumlah limfosit untuk menilai imunosupresi dan prognosis yang buruk. Limfosit akan mengalami apoptosis saat terjadi sepsis, jumlah sel B dan sel T akan berkurang (Wang et al., 2024).

5) Monosit

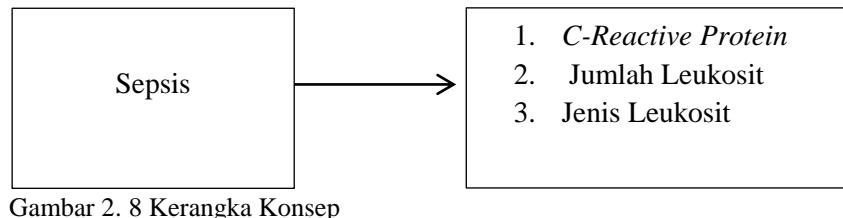


Sumber: (Lewandowski & Hellmann, 2006)  
Gambar 2. 7 Monosit

Monosit adalah jenis sel leukosit yang memiliki masa hidup didalam peredaran darah selama 20-40 hari. Monosit akan masuk ke jaringan sebagai makrofag. Monosit matur akan menjalankan fungsinya yaitu akan memfagosit sel asing. Pada saat terjadi inflamasi monosit bergerak ke lokasi inflamasi dan menghasilkan sitokin inflamasi. Selama inflamasi monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag anti inflamasi yang dapat memperbaiki jaringan yang rusak (Yang et al.,

2014). Jumlah monosit mencapai 3-8% dari total jumlah leukosit (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

## B. Kerangka Konsep



Gambar 2. 8 Kerangka Konsep

## C. Hipotesis

H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar *C-Reactive Protein* (CRP), jumlah leukosit dan jenis leukosit pada pasien sepsis dewasa.

Ha: Terdapat hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP), jumlah leukosit dan jenis leukosit pada sepsis dewasa.