

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi Sepsis

Sepsis merupakan suatu respon inflamasi sistemik terhadap infeksi, dimana lipopolisakarida atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi. Sepsis ditandai dengan perubahan suhu tubuh, perubahan jumlah leukosit, *tachycardia* dan *tachypnea*. Banyak studi saat ini yang menjelaskan secara detail mengenai sepsis dan pemahaman dalam patofisiologinya. Penemuan-penemuan tersebut telah mendefinisikan sepsis. Secara umum, sepsis adalah respon host terhadap patogen atau toksinnya dan merupakan sindrom yang terdiri dari berbagai tanda klinis dan biokimia (Schulte et al., 2013).

Pada 1991, sebuah konsensus oleh *the American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *the Society of Critical Care Medicine* (SCCM) menyusun definisi sepsis untuk meningkatkan diagnosis dan terapi dini dari penyakit ini dan untuk memfasilitasi penelitian lebih lanjut. Hasil utama dari konsensus konferensi tersebut adalah istilah "*systemic inflammatory response syndrome*" (SIRS) yang didefinisikan sebagai kombinasi tanda klinis tanpa adanya infeksi yang mendasari (Tabel 2.1). SIRS dapat dipicu oleh berbagai kondisi noninfeksi, seperti trauma, luka bakar, syok hipovolemik, pankreatitis, dan penyakit lain. Sebaliknya, diagnosis sepsis memerlukan bukti klinis adanya infeksi bersama dengan kondisi SIRS (Schulte et al., 2013).

Tabel 2.1 Kriteria diagnostik untuk *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS)
(Delinger dan Levy, 2012)

Didefinisikan sebagai adanya dua atau lebih dari penemuan klinis berikut	
1.	Temperatur tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$
2.	Frekuensi jantung >90 kali per menit
3.	Frekuensi respirasi >20 kali per menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
4.	Hitung sel darah putih >12.000 sel / mm^3 atau <4.000 sel / mm^3 atau $>10\%$ bentuk immatur (<i>band</i>)

Sepsis berat dikarakteristikkan sebagai sepsis dengan komplikasi disfungsi organ akut, hipoperfusi, atau hipotensi. Hal ini dapat menyebabkan “*multiple organ dysfunction syndrome*” (MODS), atau syok septik. Syok septik merupakan kondisi gagal sirkulasi akut yang dikarakteristikkan oleh hipotensi arterial persisten (tekanan sistolik <90 mmHg atau *mean arterial pressure* <60 mmHg) meskipun resusitasi cairan yang adekuat dan tidak adanya penyebab lain untuk hipotensi (Delinger dan Levy, 2012).

Pada Februari 2016, Singer et al. mempublikasikan konsensus internasional mengenai definisi dan kriteria diagnosis yang baru untuk sepsis dan syok sepsis dalam *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. Berdasarkan revisi tersebut, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh pasien terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat ditunjukkan oleh peningkatan dari penilaian kegagalan organ (terkait sepsis) yang berkelanjutan (*Sequential Organ Failure Assessment* atau disingkat SOFA) dengan skor 2 poin atau lebih (Tabel 2.2). Skor SOFA yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan probabilitas dan mortalitas. Skoring penilaian melihat kelainan organ sesuai dengan sistem dan memiliki manfaat dalam intervensi klinis. Selain itu, variabel data laboratorium,

yaitu, PaO₂, jumlah trombosit, kadar kreatinin, dan kadar bilirubin, juga diperlukan untuk perhitungan (Singer et al., 2016).

Tabel 2.2 Penilaian kegagalan organ berkelanjutan (SOFA) (Singer et al., 2016)

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (KpA)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) dengan bantuan respirasi	<100 (13.3) dengan bantuan repirasi)
Koagulasi					
Platelet x10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardiovaskular	MAP≥70 mmHg	MAP <70mmHg	Dopamin <5 atau dobutamin (dosis apapun)	Dopamin 5.1-1.5 atau epinefrin ≤0.1 atau norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 atau epinefrin >0.1 atau norepinefrin >0.1
Sistem saraf pusat					
Glasgow Comma Scale (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ginjal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-199)	3.5-4.9 (30-400)	>5.0 (440)
Produksi urin (mL/d)				<500	<200

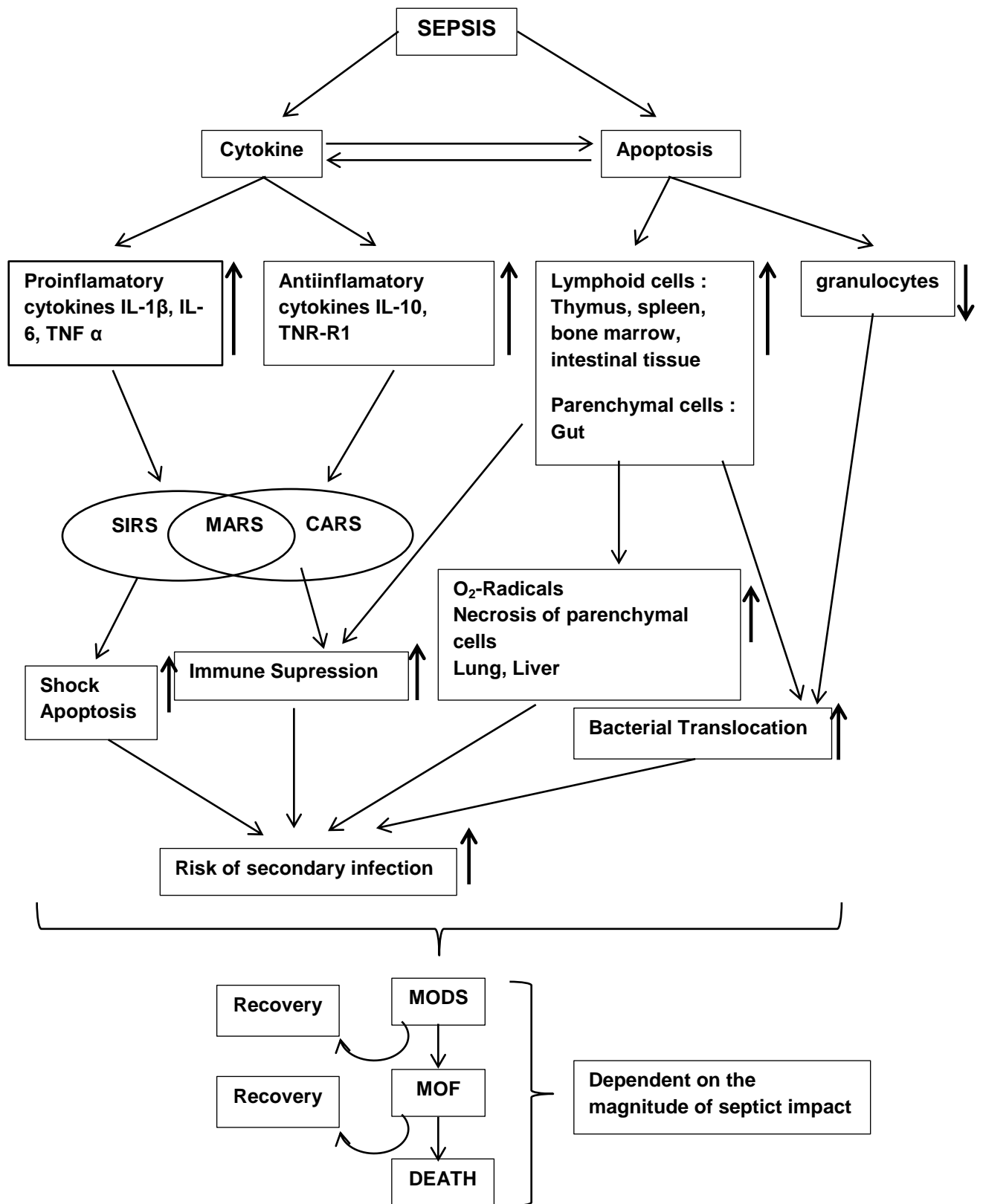
Akronim: FiO₂ fraksi oksigen inspirasi; MAP tekanan rata-rata pembuluh arteri; PaO₂ tekanan parsial oksigen

2.1.2 Patogenesis Sepsis

Inflamasi sistemik adalah komponen patogenik dalam berbagai penyakit akut dan kronik, di antaranya sepsis. Patogenesis sepsis merupakan hasil dari berbagai proses yang kompleks. Komponen dari bakteri merupakan faktor dominan (meskipun bukan satu-satunya) untuk inisiasi sepsis. Komponen bakteri memicu respon sistemik yang melibatkan jalur seluler dan humoral dengan pembentukan mediator-mediator pro dan anti-inflamasi (Peters *et al.*, 2003). Sepsis berkembang saat respon *host* awal terhadap infeksi menjadi berlebihan dan akhirnya terjadi disregulasi sehingga terjadi ketidakseimbangan antara respon proinflamasi dan anti-inflamasi. Respon imun *innate* dapat segera merespon terhadap patogen yang menginvasi, dan berperan penting dalam inisiasi patofisiologi sepsis. Aktivasi pertahanan seluler lini pertama menyebabkan pelepasan sitokin, kemokin, dan regulator inflamasi lainnya. Sitokin meregulasi berbagai respon inflamasi, termasuk migrasi sel imun ke lokasi infeksi, yang merupakan langkah penting dalam melokalisir infeksi dan mencegahnya menjadi sistemik. Meskipun demikian, disregulasi pelepasan sitokin dapat menyebabkan disfungsi endothel, yang dicirikan oleh vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Sindrom *leakage* yang terjadi setelahnya dihubungkan dengan hipotensi, hemokonsentrasi, ekstrasvasasi makromolekuler, dan edema, yang merupakan tanda yang sering ditemukan pada pasien sepsis. *Barrier* epitel yang mengalami disfungsi memungkinkan patogen dan produknya untuk menginvasi *host* lebih lanjut sehingga mengganggu mekanisme regulasi, dan akhirnya menyebabkan disfungsi organ (Schulte *et al.*, 2013).

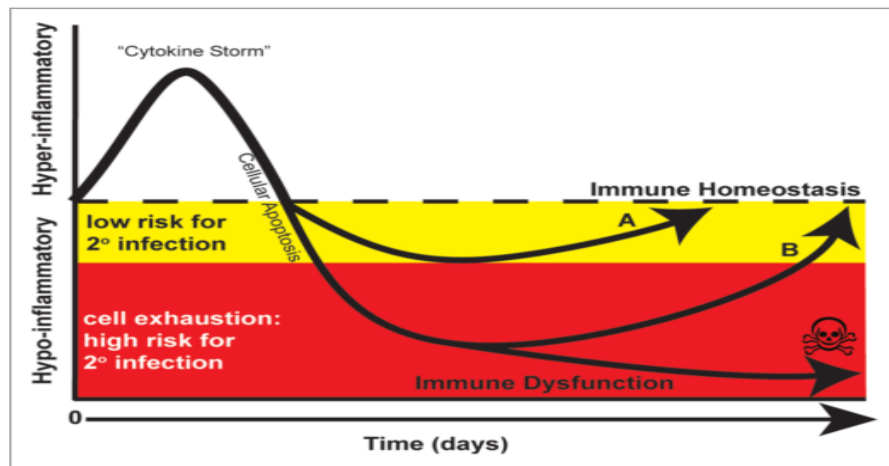
Sepsis merupakan sindroma klinik yang terjadi sebagai manifestasi proses inflamasi imunologi karena adanya respon tubuh yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme (Rull, 2012). Sitokin pro-inflamasi memiliki peran vital dalam patogenesis sepsis. Sitokin pro-inflamasi, yang

dihasilkan oleh sel imunokompeten berperan signifikan dalam pertahanan host. Meskipun demikian, telah diketahui bahwa produksi yang berlebihan dari sitokin pro-inflamasi dapat mengaktivasi neutrofil, sistem koagulasi, dan cascade mediator lainnya, yang menyebabkan terjadinya disfungsi organ. TNF- α dan IL-1b yang diketahui berperan sebagai sitokin pemicu untuk *cascade* sitokin. Kadar berbagai sitokin dalam darah meningkat pada kondisi SIRS atau sepsis. Meskipun demikian, karena elevasi TNF- α dan IL-1b sifatnya sementara dan kadarnya seringkali kembali normal saat pasien sepsis masuk ICU, kadar darah dari kedua sitokin tersebut tidak selalu merefleksikan aktivasi sitokin yang terjadi pada pasien. IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi pada fase awal inflamasi saat sel imunokompeten distimulasi oleh TNF- α . Kadarnya dalam darah tetap tinggi selama terjadi inflamasi sistemik. Oleh karena karakteristik ini, IL-6 dilaporkan sebagai indikator yang baik untuk aktivasi *cascade* sitokin pada berbagai kondisi, termasuk sepsis (Frink *et al.*, 2009; Oda *et.al.*, 2005).



Gambar 2.1. Patogenesis sepsis ; SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*); MARS (*Mixed Antagonist Response Syndrome*); CARS (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*) (Oberholzer. A, Shock, 2001)

Patogenesis sepsis merupakan hasil dari berbagai proses yang kompleks. Komponen dari bakteri merupakan faktor predominan (meskipun bukan satu-satunya) untuk inisiasi sepsis. Komponen bakteri memicu respon imun sistemik yang melibatkan jalur seluler dan humoral dengan pembentukan mediator-mediator pro dan anti-inflamasi (Peters *et al.*, 2003). Sesuai dengan perjalanan respon imun tubuh, sepsis dapat dibagi menjadi dua fase yaitu fase hiperinflamasi (badai sitokin) dan fase hipoinflamasi (imunosupresif). (Boomer *et al.* 2014).



Gambar 2.2 Respon Imun Tubuh Terhadap Sepsis (Boomer *et al.* 2014)

Fase Hiperinflamasi

Respon imun tubuh terhadap sepsis diawali oleh fase hiperinflamasi yang dimediasi oleh sitokin, yaitu terjadinya peningkatan faktor inflamasi yang ditandai dengan adanya badai sitokin (Boomer *et al.* 2014). Hal ini diawali dengan timbulnya LPS dan bahan patogen lain yang mengaktifkan reseptor khusus yang disebut *toll-like receptors* pada monosit, makrofag jaringan, dan sel endotel sehingga memicu dilepaskannya mediator-mediator inflamasi dan faktor jaringan / *tissue factor* (sekaligus mengaktifkan koagulasi). Setelah itu terjadi aktivasi

cascade komplemen dan mediator inflamasi secara autokrin dan parakrin (Aird, 2003).

Fase Hipoinflamasi

Sebagian besar pasien mampu bertahan pada fase hiperinflamasi dan respon imun tubuh dilanjutkan pada fase hipoinflamasi atau immunosupresif di mana terjadi penurunan aktivitas imun sebagai bagian dari homeostasis yang dipicu oleh faktor anti inflamasi (Boomer et al. 2014). Akibat sekresi berbagai mediator inflamasi yang berlebihan pada fase hiperinflamasi, tubuh memberikan respon dengan mengaktifasi tiga jalur apoptosis klasik sebagai mekanisme konter-regulasi (Pinheiro Da Silva & Nizet 2009). Apoptosis ekstensif yang dipicu oleh sepsis ini terjadi dengan cepat pada sel-sel epitel, sel-sel imun *innate*, seperti sel dendritik, monosit dan makrofag imatur, sel *natural killer* (NK), dan *myeloid derived suppressor cells* (MDSCs), serta sel-sel imun adaptif, seperti sel T CD4⁺, sel T CD8⁺ dan sel B (Hotchkiss et al. 2013). Apoptosis kemudian menginduksi respon anti-inflamasi tubuh yang dapat memuncak pada kondisi CARS (*Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*) hingga MODS (*Multiple-Organ Dysfunction Syndrome*) (Pinheiro Da Silva & Nizet 2009). Selain itu, pada fase immunosupresif ini pasien sering kali mengalami kegagalan dalam mengeradikasi kuman patogen invasif sehingga pasien juga rentan untuk mengalami infeksi sekunder akibat organisme oportunistik (Boomer et al. 2014).

2.1.3. Peran Mediator Inflamasi pada Sepsis

Mediator inflamasi merupakan mekanisme pertahanan *host* terhadap infeksi dan invasi mikroorganisme. Imunitas *host* bereaksi dengan melepaskan protein endogen, aktivasi sel sehingga mikroorganisme dapat dibunuh, sel-sel yang rusak dibersihkan dan terjadi perbaikan jaringan.

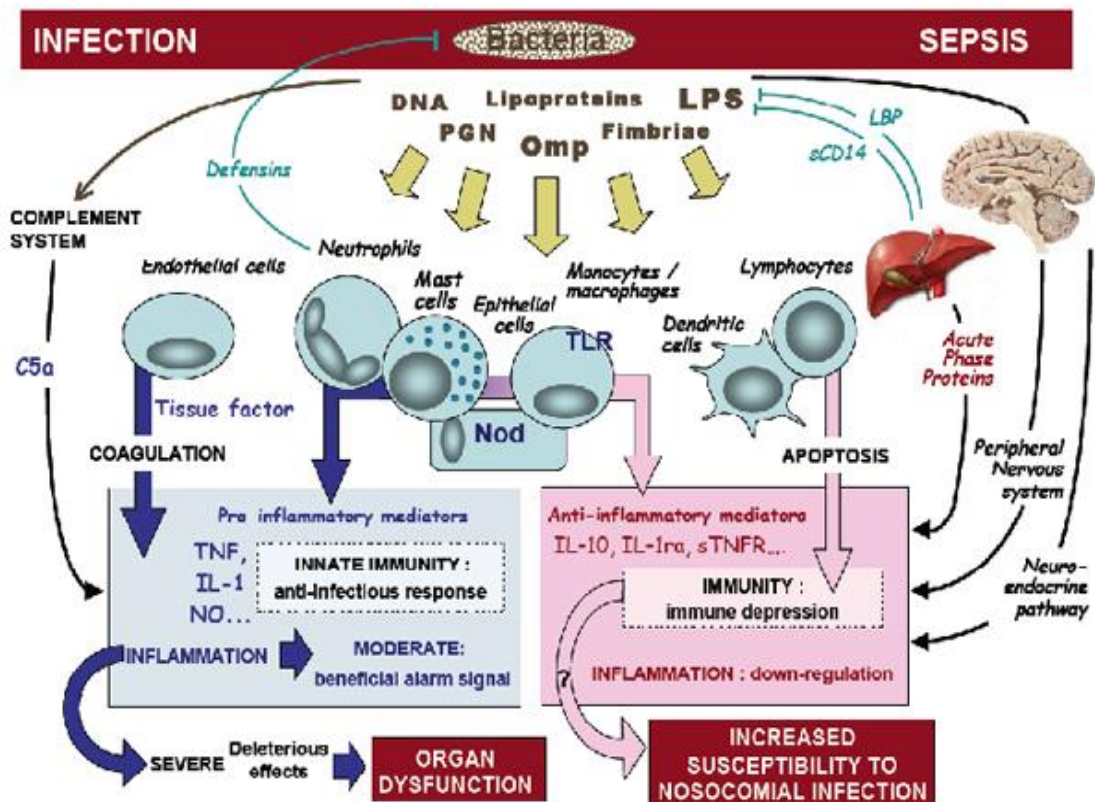
Pada sepsis terjadi pelepasan dan aktivasi mediator inflamasi yang berlebihan. Mediator inflamasi ini mencakup sitokin yang bekerja lokal maupun sistemik, mengaktivasi netrofil, monosit, makrofag, sel endotel, trombosit dan sel lainnya; aktivasi kaskade protein plasma seperti komplemen, sistem koagulasi dan fibrinolisis; pelepasan proteinase dan mediator lipid, oksigen dan nitrogen radikal. Selain mediator yang bersifat proinflamasi, dilepaskan pula mediator yang bersifat anti inflamasi seperti sitokin anti inflamasi, reseptor sitokin terlarut, protein fase akut, *inhibitor proteinase* dan berbagai hormon. (Cheadle et al 1993).

Sitokin melepaskan mediator seperti protease, oksidan, prostaglandin dan leukotrien. Protease, oksidan, prostaglandin, dan leukotrien, akan merusak sel endotel, menimbulkan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi dan perubahan keseimbangan prokoagulan dan koagulan. Sitokin juga mengaktifasi kaskade koagulasi. Selain itu endotel yang teraktifasi akan melepaskan nitric oxide (NO), suatu bahan vasodilator poten yang berperan pada shock sepsis (Soni NJ, 2012; Nakamura, 2009).

Sitokin dibedakan menjadi proinflamasi dan anti-inflamasi, tergantung fungsinya. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 adalah sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam aktivasi awal dari respons inflamasi sistemik pada sepsis. TNF- α terutama diproduksi oleh monosit dan makrofag, dan bekerja merangsang produksi molekul adhesi pada sel endotel serta sistem koagulasi dan komplemen. IL-1 terutama dihasilkan oleh monosit dan makrofag. IL-1 β dan TNF- α mempunyai efek sinergik. IL-1 β merangsang produksi IL-6, IL-8 dan TNF- α dan dapat menyebabkan perubahan hemodinamik sama seperti shock sepsis. Pada banyak penelitian didapat bahwa kadar IL-1 β tidak berhubungan dengan beratnya penyakit, sedangkan TNF- α berhubungan dengan beratnya penyakit pada beberapa studi. Sepsis juga mengaktifkan produksi dan pelepasan sitokin

anti-inflamasi. IL-1 *receptor antagonist* (IL-1ra) menghambat IL-1, yang berikatan secara kompetitif dengan reseptor IL-1 dan menghambat kerja IL-1. IL-1ra dihasilkan terutama oleh makrofag, Beberapa studi gagal membuktikan bahwa pemberian IL-1ra pada sepsis dapat memperbaiki mortalitas pada sepsis. IL-10 adalah sitokin anti inflamasi utama. Sitokin ini menghambat produksi TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8. Sitokin ini juga menekan pelepasan radikal bebas dan aktifitas NO serta produksi prostaglandin. Beberapa sel yang dapat memproduksi IL-10 adalah CD-4, CD-8, makrofag, monosit, limfosit B, sel dendrite dan sel epitel (Crain Muller, 2007).

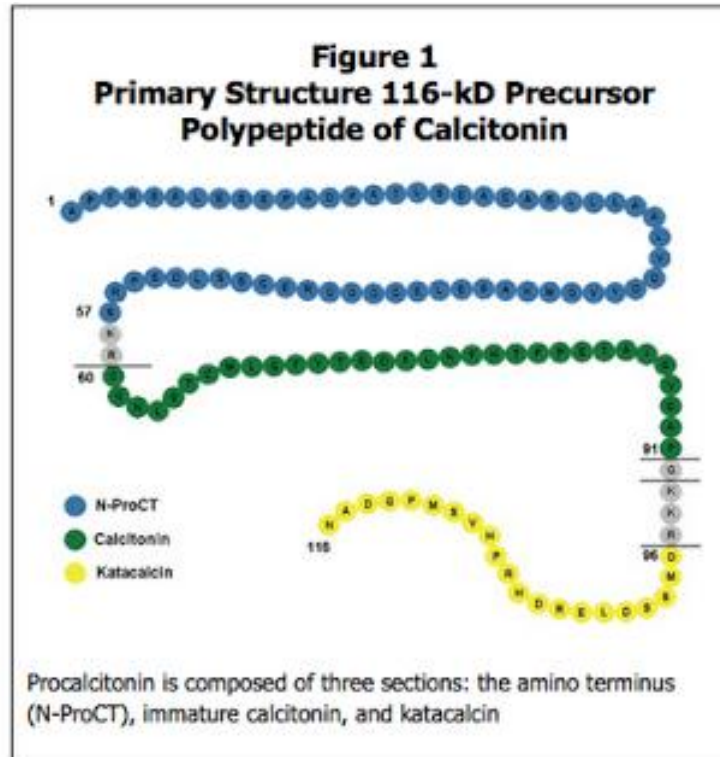
Pada syok sepsis, monosit merupakan sumber utama dari sitokin ini. IL-10 tidak hanya membatasi beratnya respons inflamasi, tapi juga mengatur proliferasi sel T, sel B, *natural killer cells*, *antigen presenting cells*, sel mast dan granulosit. Sitokin ini berperan dalam supresi imun, sebagai stimulator imunitas bawaan dan imunitas TH-2. Beberapa studi mendapatkan bahwa pada keadaan sepsis, kadar sitokin IL-10 meningkat dan lebih meningkat lagi pada syok sepsis. IL-6 merupakan sitokin yang paling banyak diteliti pada sepsis dan paling sering ditemukan meningkat. Kadarnya meningkat lebih lama dibandingkan TNF- α dan iIL-1 β . Sitokin ini terutama diproduksi oleh monosit dan makrofag dan sel indotel dan berhubungan dengan derajat beratnya sepsis sehingga peningkatan yang persisten berhubungan dengan perkembangan *Multiple Organ Failure* (MOF) dan prognosis buruk. IL-6 juga mengatur diferensiasi dari sel limfosit B dan T. Selain itu, IL-6 merupakan pirogen endogen, dan demam pada pasien sepsis disebabkan oleh sitokin ini (Crain Muller, 2007; Simon L, 2004).



Gambar 2.3. Respon imun terhadap infeksi organisme

2.2 Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin (PCT) adalah prohormon *calcitonin*, berupa peptida yang terdiri atas 116 asam amino (Gambar 2.4) yang dilepaskan oleh sel C tiroid dalam keadaan normal dan konsentrasinya sangat rendah ($<0,05$ ng/ml), dengan alat yang paling sensitif didapatkan nilai: $0,033 \pm 0,003$). PCT pertama kali diidentifikasi dari sel *medullary tiroid carcinoma*. PCT adalah protein yang terdiri dari 116 asam amino (AA) dengan BM ± 13 kDa, yang dikode dengan gen Calc-I yang terletak pada kromosom 11 dan diproduksi pada sel C kelenjar tiroid sebagai prohormon dari calcitonin. (Crain Muller, 2007)

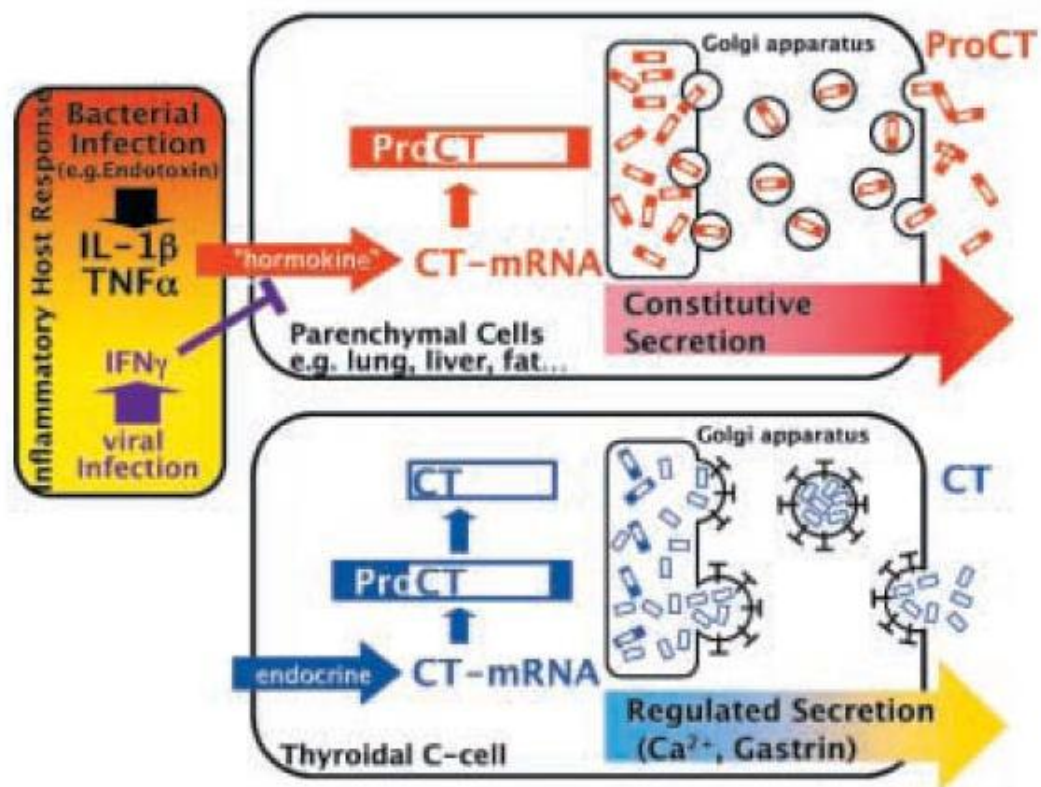


Gambar 2.4. Struktur *procalcitonin*

2.2.1. Patofisiologi *Procalcitonin*

Pada infeksi mikroba akan terjadi peningkatan ekspresi gen CALC-I yang menyebabkan lepasnya PCT dari seluruh sel parenkim dan sel-sel yang terdiferensiasi di hati maupun sel-sel mononuklear. Pelepasan mediator inflamasi PCT dapat diinduksi melalui 2 proses, antara lain:

1. Terlepasnya toksin yang ada di dalam mikroba (endotoksin)
2. Respon immunitas seluler yang diperantarai oleh sitokin pro inflamasi seperti: Interleukin 1b, Interleukin 6 dan TNF-alpha. (Schuet P et al, 2011)



Gambar 2.5 Mekanisme sekresi *procalcitonin*

Pada sepsis yang ditimbulkan oleh bakteri (endotoksin) dan proinflamatori, akan menginduksi CT-mRNA, yang merangsang pembentukan *Procalcitonin*. TmRNA dihambat oleh gamma interferon yang dihasilkan oleh virus. PCT merupakan molekul yang dianggap sebagai bentuk primitif dari pertahanan bakteri yang bekerja sebelum sistem imun yang lebih efektif bekerja. Akan tetapi, perlu juga diketahui bahwa keadaan seperti, pembedahan, syok kardiogenik, luka bakar, infeksi, nekrosis setelah pankreatitis akut dan reaksi penolakan jaringan pada transplantasi dapat meningkatkan kadar PCT. Rendahnya kadar PCT tidak selalu meniadakan infeksi bakteri. Keadaan *false negative* ini dapat disebabkan oleh, antara lain: tahap awal infeksi, infeksi terlokalisir, endokarditis infeksi subakut, infeksi oleh kuman atipikal (terutama kuman intraselluler). (Schuet P et al, 2011)

PCT sintesis terdeteksi dalam serum dalam waktu 2-4 jam, dan puncaknya pada 12-48 jam, dimana serum CRP terdeteksi lebih lama 12-24 jam dengan puncak 48 jam (Schuet P et al, 2011). Kadar akan meningkat setelah 2-3 jam induksi dari endotoksin. Kadarnya kemudian terus naik secara cepat hingga menjadi ratusan nanogram per ml pada sepsis berat dan syok sepsis, mencapai *plateau* pada 6 – 12 jam. PCT akan terus meningkat dan menetap dalam 48 jam lalu turun ke nilai normal dalam 2 hari jika pengobatan berhasil dan ini menunjukkan prognosis yang baik. Jika kadar PCT terus meningkat dan tidak turun menunjukkan kegagalan terapi. Waktu paruh dari PCT sekitar 20 – 24 jam. Namun dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Pada gangguan ginjal waktu paruh dapat memanjang hingga 35 jam. (O'Connor, 2001).

2.2.2 Peran *Procalcitonin* (PCT) dalam Diagnostik

Dalam hal diagnostik, peran PCT sudah sangat jelas. Studi yang membandingkan PCT dengan CRP dalam membedakan proses infeksi dan inflamasi menunjukkan keunggulan PCT dengan sensitivitas (85% Vs 78%) dan spesifisitas (83% Vs 60%). PCT juga lebih sensitif dalam membedakan infeksi bakteri dengan infeksi virus. Simon dkk, dalam studinya secara tegas menyimpulkan bahwa dengan nilai *cut off* PCT < 0,25 ng/ml maka infeksi berat sudah dapat disingkirkan (Simon L, 2004).

Delevaux dkk.mendapatkan nilai PCT >1,2 ng/ml menjadi prediktor yang lebih baik ada infeksi bakteri. Chirouze dkk. menemukan bahwa pemeriksaan PCT < 0.4 ng/ml pada awal masuk dapat mengeksklusikan adanya bakteremia dari kultur darah dengan nilai prediktif negatif 98.8 % (Delevaux et al, 2003;chirouze et al, 2002).

Nakamura dkk. mendapatkan nilai *cut-off* serum *procalcitonin* > 0,83 dengan nilai prediktif positif yang tinggi terhadap bakteremia. Tokuda dan Riedel

melihat *procalcitonin* sebagai marker bakteremia tercepat dan akurat pada pasien emergensi tanpa menunggu konfirmasi kultur mikrobiologi (Riedel S, 2011).

Pada pasien paska operasi dapat dilakukan identifikasi dan penilaian tentang luaran pasien. Reith dkk meneliti pada 312 pasien yang menjalani pembedahan, peningkatan level (PCT > 2 ng/ml) memiliki indikasi klinis adanya sepsis dan PCT > 10 ng/ml memiliki prediktif *outcome* yang buruk (Reith, 2000).

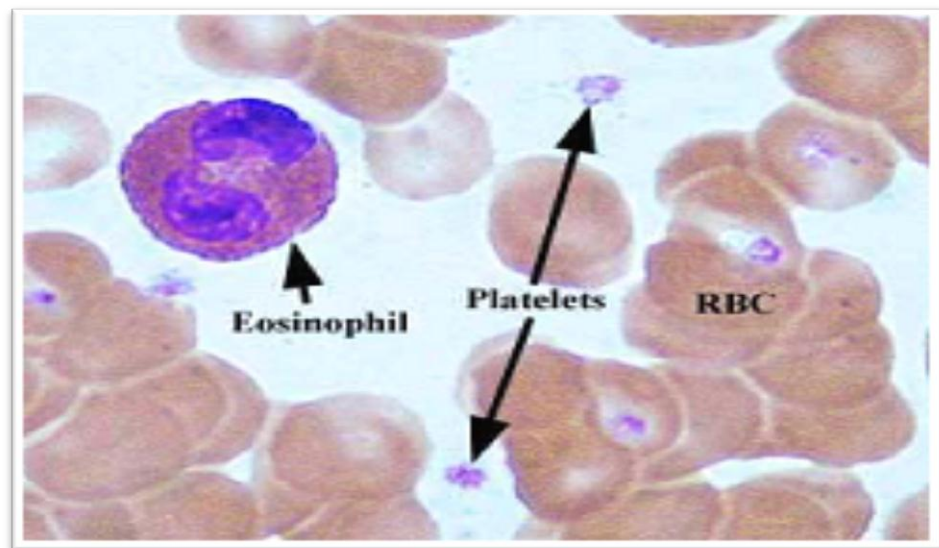
Pada kasus *multiple trauma* dengan komplikasi infeksi, Benois dkk.melihat adanya peningkatan serum PCT yang sekunder merupakan indikator kuat adanya infeksi bakteremia yang berat selama fase SIRS akhir paska trauma dibandingkan dengan CRP. Meisner dkk. menemukan hal yang serupa, dimana PCT meningkat pada hari pertama dan kedua paska trauma dan pada pasien dengan terbukti infeksi dari kultur mikrobiologi memiliki nilai serum PCT yang lebih tinggi (median 2,69). Pada keadaan trauma, induksi *procalcitonin* disebabkan oleh *tumor necrosis factor alpha*, IL-2, IL-6 (Meisner 2006). Aikawa melihat bahwa serum *procalcitonin* lebih akurat (70.2%) dibandingkan parameter lainnya seperti kultur darah (42.6%). dalam infeksi bakteri, dengan nilai cut-off PCT> 0,5ng/ml. (Aikawa, 2005).

2.3 Eosinofil

Eosinofil adalah lekosit multifungsi yang berperan dalam berbagai proses inflamasi seperti infeksi parasit dan penyakit alergi. Pertama kali ditemukan oleh Paul Ehrlich tahun 1879 yang menyadari adanya populasi lekosit tertentu yang terwarnai eosin. Eosinofil memiliki ciri khas yaitu granul sferis atau ovoid yang mengisi seperlima sitoplasmanya. Eosinopoiesis terutama berlangsung di sumsum tulang, dapat juga di lien, timus dan kelenjar getah bening. Eosinofil

berdiferensiasi dari sel induk pluripoten di sumsum tulang kemudian bermigrasi ke sirkulasi (Rothenberg, 2006). Jumlah eosinofil di tubuh dikendalikan dengan ketat. Di darah perifer, jumlah eosinofil normal berkisar 1-3% dari lekosit dengan batas atas kisaran normal 350 sel/mm^3 (Abidi.dkk, 2008). Waktu paruh eosinofil di sirkulasi berkisar 6-12 jam, ada yang menyebutkan sekitar 18 jam untuk kemudian bermigrasi ke jaringan (Gionbycz, 1999). Jumlah Eosinofil normal menurut penelitian Terradas dan Roser dkk tahun 2012, adalah 50 – 500 sel/mm^3 . (Terradas, Roser, et al, 2012).

Eosinofil terutama berada di jaringan dan tidak kembali ke sirkulasi. Jumlah eosinofil di jaringan 100 kali lipat lebih banyak daripada di dalam sirkulasi. Tempat akumulasi utama eosinofil antara lain saluran cerna, paru, kulit, dan pada tikus di uterus saat periode *dioestrus* atau saat mendapat terapi estrogen (Gionbycz, 1999). Proliferasi eosinofil ditentukan oleh tiga sitokin penting yaitu interleukin 3 (IL-3), interleukin 5 (IL-5), dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) yang dikode oleh gen dalam kromosom 5q31. Dari tiga sitokin tersebut, IL-5 merupakan sitokin yang paling spesifik untuk pembentukan dan diferensiasi eosinofil sehingga disebut sebagai faktor diferensiasi eosinofil (Gionbycz, 1999).



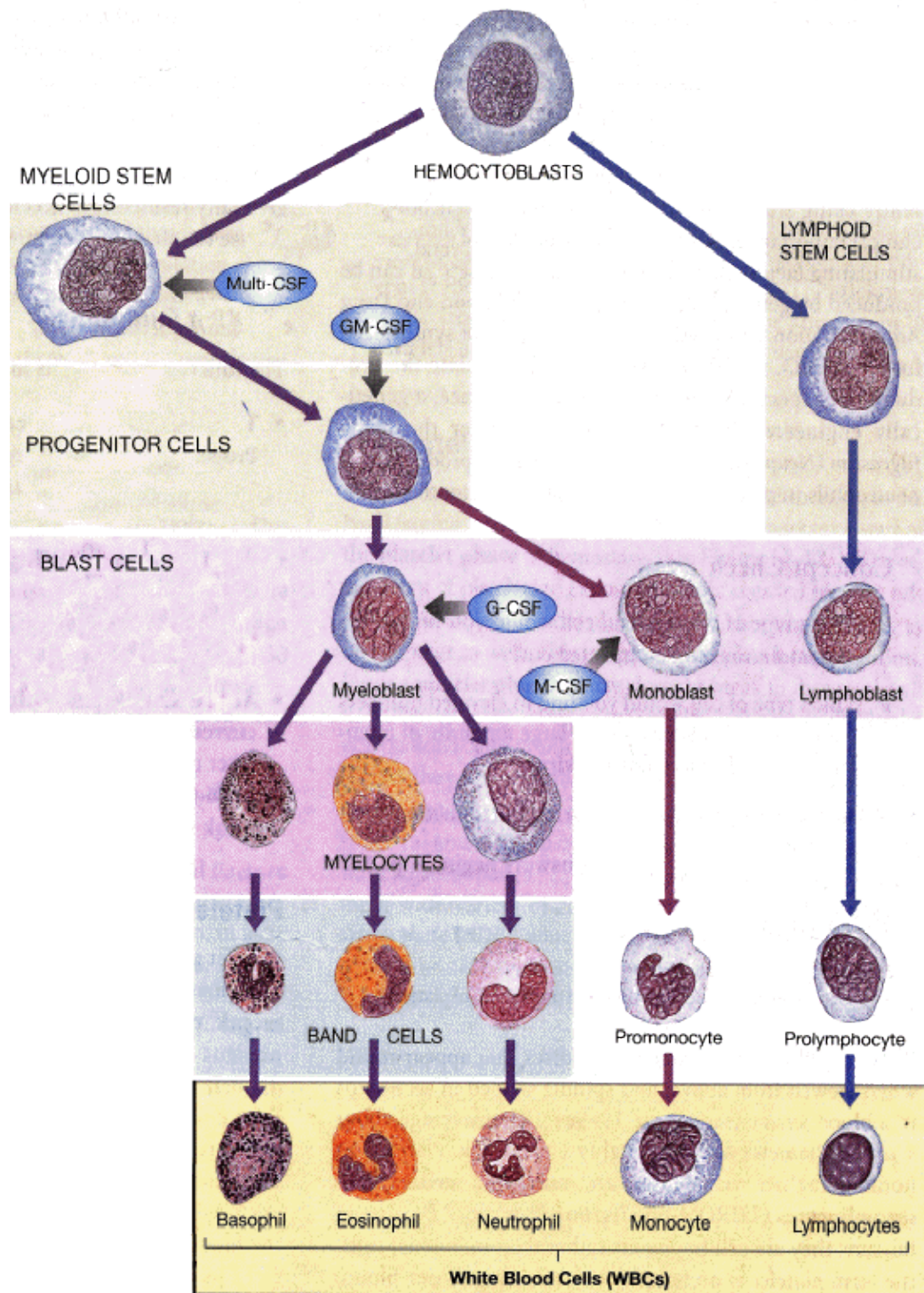
Gambar 2.6. Hapusan darah tepi eosinofil

2.3.1 Pembentukan Eosinofil

Hematopoiesis menjadi dasar dari pembentukan sel-sel darah dalam tubuh manusia. Suatu sel *stem multipotential hematopoietic* akan berdiferensiasi menjadi dua jenis sel yaitu *common myeloid progenitor* dan *common lymphoid progenitor*. *Common myeloid progenitor* selanjutnya akan berdiferensiasi dan proliferasi menjadi tiga (3) seri yaitu seri megakariosit, seri eritrosit, dan seri myeloblast. Dikenal dengan sebutan faktor pertumbuhan hemopoietik (FPH) yaitu faktor yang dapat merangsang stimulasi, proliferasi, diferensiasi dan aktifasi fungsional dari sel-sel bakal darah (Yefta EK, 2009). FPH yang merangsang pembentukan myeloblast disebut *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF), dan selanjutnya interleukin tiga dan lima (IL-3 dan IL-5) serta GM-CSF menstimulasi pembentukan eosinofil (Suharto, 2007).

Pada janin yang berusia 18-30 minggu, jumlah granulosit sebesar 10% dari leukosit total, dengan 10-20% dari seluruh granulosit terdiri atas eosinofil. Setelah lahir jumlah eosinofil meningkat dan mencapai puncaknya pada minggu ketiga hingga keempat postnatal. Eosinofil normal berkisar 1-4% dari leukosit

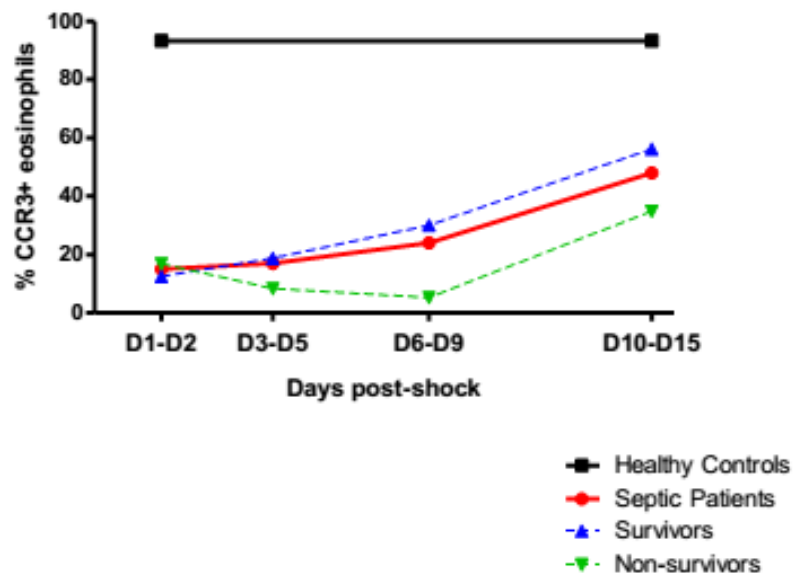
total. Eosinofil berdiferensiasi dari sel induk pluripoten di sumsum tulang kemudian bermigrasi ke sirkulasi. Jumlah eosinofil di tubuh dikendalikan dengan ketat. Di darah perifer, jumlah eosinofil normal kisaran 350 sel/mm³ (Levy and Fink, 2003; Dellinger and Levy 2012; O'Brien and Ali 2007). Waktu paruh eosinofil di sirkulasi berkisar 6-12 jam, ada yang menyebutkan sekitar 18 jam untuk kemudian bermigrasi ke jaringan. Eosinofil terutama berada di jaringan dan tidak kembali ke sirkulasi. Jumlah eosinofil di jaringan 100 kali lipat lebih banyak daripada di dalam sirkulasi. Tempat akumulasi utama eosinofil antara lain saluran cerna, paru, kulit, dan pada tikus di uterus saat periode dioestrus atau saat mendapat terapi estrogen (Morrell and Micek, 2009; Balk RA, 2000).



Gambar 2.7. Pembentukan sel darah putih, GM-CSF = *granulocyte monocyte colony stimulating factor*; G-CSF = *granulocyte colony stimulating factor*; M-CSF = *monocyte colony stimulating factor*

2.3.2 Hubungan Eosinofil dan Sepsis

Eosinofil secara tradisional dikaitkan dengan infeksi parasit dan gangguan alergi, hanya sedikit dari literatur yang menunjukkan keterlibatan mereka selama infeksi bakteri atau sepsis. Pertama, eosinopenia telah diakui sebagai penanda sepsis dan infeksi akut selama beberapa waktu (Bass Et Al., 1980). Selama sepsis terjadi kehilangan eosinofil dan saat pasien pulih, jumlah eosinofil dalam darah kembali normal. Perubahan ini sebenarnya bisa digunakan sebagai penanda infeksi (Abidi et al.2008 Shaaban et al.2010; Venet et al, 2004). Kasus-kasus sepsis yang lebih parah berkorelasi dengan berkurangnya jumlah eosinofil. (Venet et al, 2004).



Gambar 2.8. Eosinofil dan Pasien Sepsis

IL-5 adalah sitokin hematopoietik utama yang mengendalikan pertumbuhan eosinofil, diferensiasi dan survival. Menariknya, laporan terbaru menunjukkan tingginya kadar IL-5 pada pasien yang sembuh dari sepsis dibandingkan dengan mereka yang tidak. Ini menunjukkan efek protektif dari IL-5 pada sepsis (Bozza et al. 2007) Namun demikian, jika sepsis dikaitkan dengan hilangnya eosinofil, maka peran yang tepat dari efek IL-5 di sepsis menjadi jelas.

Diferensiasi dan homeostasis eosinofil adalah bagian dari granulosit yang terdiri atas 1-4% dari semua leukosit yang beredar pada manusia. Mereka adalah efektor multifungsi. Granulosit sebelumnya dikaitkan dengan infeksi parasit dan peran mereka dalam patologi asma dan alergi lainnya. Eosinofil yang dihasilkan di sumsum tulang dari *pluripotent* CD-4+ sel induk dan selanjutnya dibedakan. IL-5 dalam kombinasi dengan IL-3 dan GM3-CSF bertanggung jawab untuk mengatur pembentukan eosinofil (Ebisawa, Motohiro, et al, 1994; Rothenberg et al., 2006). IL-5 adalah yang paling spesifik untuk eosinofil, dan dikenal untuk memicu aktivasi dan memperpanjang usia eosinofil (Collins et al, 1995). Eosinofil memiliki waktu paruh kira-kira 18 jam, meskipun dapat meningkat dalam jaringan di mana mereka dapat bertahan hidup selama sehari-hari sampai minggu (Giembycz dan Lindsay, 1999; Rothenberg dan Hogan, 2006).

2.3.3 Eosinopenia pada Infeksi Akut

Salah satu aspek penting pada infeksi akut adalah penurunan jumlah eosinofil yang beredar dalam darah secara cepat dan persisten. Penyebabnya kemungkinan oleh karena lepasnya sejumlah faktor kemotaktik pada saat inflamasi akut ke dalam darah. Bass dkk melakukan penelitian dengan menginjeksikan zymosan-activated serum (ZAS), komplemen C5a atau sintetisnya, *N-formyl-methionyl-leucocyl-phenylalanine*. Setiap komponen tersebut menyebabkan hilangnya eosinofil dari darah dalam waktu satu menit, nilai eosinofil mencapai 50% jumlah kontrol normal setelah 10-90 menit, dan tetap rendah nilainya hingga 5 jam. (Bass, 1980)

Berdasarkan studi sebelumnya, diketahui bahwa eosinopenia secara tipikal sering menyertai infeksi akut. Zappert, 1983 melaporkan eosinofil yang berada di sirkulasi berkurang secara bermakna pada infeksi akut. Eosinopenia sebagai petanda pada infeksi akut telah digunakan sebagai alat diagnostik, dan

setelah dilakukan observasi didapatkan bahwa eosinopenia terjadi karena respon *stress* terhadap infeksi. Gil,dkk melaporkan pertama sekali nilai leukosit di atas 10.000 sel/mm³ dan hitung eosinofil di bawah 40 sel/mm³ sebagai petanda infeksi akut. Abidi, dkk dalam penelitian sebelumnya menggunakan nilai eosinopenia untuk membedakan infeksi dan noninfeksi serta membandingkannya dengan CRP. Dari hasil penelitian Abidi dkk, dijumpai bahwa bila cut off hitung eosinofil <50 sel/mm³ menghasilkan sensitivitas 80% dan spesifisitas 91%. Sedangkan bila cut off eosinofil <40 sel/mm³ menghasilkan sensitivitas 80% dan spesifisitas 80%. Bass dkk menyatakan bahwa eosinofil menghilang dari sirkulasi dalam 1 menit. Hal ini menegaskan sekali lagi bahwa terjadi efek langsung pada infeksi akut dan disebabkan karena sekuestrasi eosinofil ke berbagai organ tubuh yang terinfeksi misalnya seperti paru.

2.3.4 Eosinopenia Sebagai Penanda Diagnosis Sepsis

Penurunan jumlah eosinofil darah atau eosinopenia sebagai respons terhadap infeksi bukanlah suatu konsep baru dan telah lama diketahui. Berbagai penelitian menunjukkan hubungan antara infeksi/inflamasi dengan eosinopenia. Zappert dkk. pada tahun 1893 pertama kali melaporkan eosinopenia sebagai respons inflamasi yang sering terjadi pada infeksi akut. Bass dkk, melaporkan penurunan jumlah eosinofil pada inflamasi akut yang kembali normal setelah penyembuhan dalam beberapa penelitiannya, dan pada tahun 1980 berhasil menyebabkan eosinopenia pada kelinci menggunakan faktor kimiotaktik inflamasi akut (Shaaban. dkk, 2010). Penelitian Gil dkk. (2003) menunjukkan bahwa sindrom inflamasi yang berhubungan dengan hitung eosinofil <40 sel/mm³ berkaitan dengan infeksi bakterial. Penelitian Lipkin tentang potensi hitung eosinofil sebagai prediktor bakteremia juga menunjukkan korelasi positif antara 75 hasil kultur darah pasien yang positif dengan

eosinopenia. Pernah juga dilaporkan temuan hitung eosinofil absolut nol pada infeksi bakterial akut bayi (Abidi. dkk, 2008).

Pada sepsis bakterialis, endotoksin dan lipopolisakarida bakteri menyebabkan makrofag, neutrofil, dan sel dendritik teraktivasi untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF α) yang akan mengaktifkan aksis *Hypothalamus Pituitary Adrenal* (HPA). Nukleus paraventriculer di hipotalamus anterior akan mengeluarkan *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) yang akan menstimulasi kelenjar hipofisis anterior untuk mengeluarkan *Adrenocorticotropine Hormone* (ACTH) ke dalam sirkulasi. ACTH akan menstimulasi sintesis dan pelepasan glukokortikoid dari kelenjar adrenal. Sekresi glukokortikoid dari kelenjar adrenal juga diatur oleh jalur neural (katekolaminergik dan peptidergik) serta dipengaruhi langsung oleh sistem imun melalui stimulasi sitokin. Hal tersebut dibuktikan pada tikus dengan defisiensi *Corticotropine Releasing Hormone* (CRH) yang masih bisa menghasilkan glukokortikoid. Glukokortikoid akan menghambat pelepasan eosinofil dari sumsum tulang, menghambat adhesi dan migrasi eosinofil, serta proses kemotaksis melalui penghambatan kerja IL-3, IL-5, GM-CSF, kemokin, dan integrin sehingga jumlah eosinofil dalam sirkulasi menurun. Hal tersebut menjelaskan mengapa pada kelompok sepsis jumlah eosinofil lebih rendah dibandingkan dengan kelompok bukan sepsis. (Shaaban. dkk, 2010).

Mekanisme yang mengendalikan eosinopenia pada infeksi/stres akut meliputi mediasi oleh glukokortikosteroid dan epinefrin adrenal. Selain itu respons eosinopenia awal terhadap infeksi akut diinterpretasikan akibat sekuestrasi cepat eosinofil di sirkulasi perifer, supresi produksi eosinofil dan supresi migrasi eosinofil matur dari sumsum tulang. Proses sekuestrasi eosinofil berhubungan dengan migrasi eosinofil ke tempat inflamasi akibat substansi kemotaktik yang dilepaskan saat inflamasi akut. Substansi kemotaktik utama

yang berperan termasuk C5a dan fragmen fibrin yang juga terdeteksi di sirkulasi saat keadaan inflamasi akut. Eosinopenia merupakan penanda diagnosis yang baik untuk membedakan penyebab infeksi dan noninfeksi pada pasien kritis. Dalam penelitiannya, eosinopenia memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi daripada CRP dalam mendiagnosis sepsis saat admisi ke ICU. Meski belum ada kesepakatan nilai cut off eosinofil yang optimal dan nilainya dapat berbeda tergantung situasi klinis, lokasi dan etiologi infeksi, dalam perbandingan antara kelompok terinfeksi dan tidak terinfeksi, nilai cut off eosinofil 50 sel/mm³ memberikan sensitivitas 80% dan spesifisitas 91%, sedangkan antara kelompok SIRS dan terinfeksi, nilai cutoff 40 sel/mm³ memberikan sensitivitas 80% dan spesifisitas 80%. (Abidi dkk, 2008)

Performa diagnostik eosinopenia dalam penelitian ini dapat disamakan dengan *procalcitonin* (sensitivitas 84%, spesifisitas 70%) pada pasien tersangka sepsis dalam penelitian Gibot dkk. Penelitian Shaaban dkk. di Newark (2008-2009) untuk menguji nilai diagnostik eosinopenia dibandingkan *procalcitonin* dan CRP menunjukkan bahwa CRP dengan nilai cutoff 70 mg/L menghasilkan sensitivitas 94%, spesifisitas 84%, positive predictive value (PPV) 83% dan negative predictive value (NPV) 94%; *procalcitonin* dengan nilai cutoff 1.5 µg/L menghasilkan sensitivitas 84%, spesifisitas 92%, PPV 90%, NPV 87%; sedangkan hitung eosinofil pada nilai cutoff 50 sel/mm³ menghasilkan sensitivitas 81%, spesifisitas 65%, PPV 66% dan NPV 80%. Perbandingan eosinopenia (<50 sel/mm³) dan *procalcitonin* antara kelompok infeksi dan noninfeksi menunjukkan perbedaan statistik bermakna (uji Fisher, P= .0239). Tidak terdapat perbedaan statistik dalam perbandingan antara CRP dan hitung eosinofil (P= .12) dan antara CRP dan *procalcitonin* (P= .49). Disimpulkan bahwa eosinopenia merupakan penanda diagnosis sepsis di ICU yang sangat sensitif tetapi tidak spesifik dan hitung eosinofil >50 sel/mm³ dapat membantu

menyingkirkan kemungkinan infeksi pada pasien yang masuk ke ICU (Shaaban, dkk, 2010).

Di Indonesia sendiri terdapat penelitian Yefta dkk. di Bandung yang menguji validitas eosinopenia sebagai penanda diagnosis sepsis neonatal bakterialis. Penelitian atas 91 neonatus berusia ≤ 28 hari yang dicurigai sepsis menunjukkan rata-rata persentase eosinofil pada kelompok sepsis 1,16% dan pada kelompok bukan sepsis 1,65% ($p=0,005$). Persentase eosinofil $\leq 0,78\%$ memberikan sensitivitas 69,6%, interval kepercayaan (IK) 95%; 55,9-81,2%), spesifisitas 74,3% (IK 95%; 56,7-87,5%), serta akurasi 71,4% sehingga disimpulkan bahwa eosinopenia dapat digunakan sebagai penanda diagnosis sepsis bakterialis (Yefta, 2009). Eosinopenia diharapkan dapat mendeteksi sepsis bakterialis sedini mungkin karena umur eosinofil di dalam sirkulasi berkisar antara 6-12 jam, hasil pemeriksaan eosinofil dapat diketahui dalam waktu singkat, dan tersedia hampir di seluruh fasilitas kesehatan. Penelitian Gil, dkk melibatkan 1038 pasien dengan rerata usia 71,8 tahun menunjukkan leukositosis $>10.000/mm^3$ dan jumlah eosinofil $< 40/mm^3$ sangat mengarah kepada penyakit. (Yefta, 2009)