

# AKTIVASI NEUTROFIL PADA SEPSIS

Oleh : Dyah Mustika Nugraheni

## 1. PENDAHULUAN

Sepsis merupakan kumpulan gejala dan tanda karena disregulasi respon imun tubuh terhadap infeksi yang dapat menimbulkan kerusakan organ yang fatal. Sepsis dapat menyebabkan ketidakseimbangan homeostasis termasuk perubahan metabolisme tubuh. Sepsis merupakan salah satu penyebab kematian utama pada pasien. Sepsis terutama disebabkan oleh bakteri. Infeksi jamur dan virus juga dilaporkan dapat menyebabkan sepsis.<sup>1-4</sup>

Invasi patogen yang melewati barrier anatomi akan diikuti oleh interaksi dengan sistem imun *innate* yang bekerjasama dengan sistem komplemen, sel fagosit dan sel NK. Interaksi sel-sel tersebut kemudian akan mengaktivasi sistem imun adaptif. Sistem imun *innate* akan mengenali berbagai antigen dengan mendeteksi molekul yang terdapat pada permukaan sel sebagian besar patogen yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs) atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). *Pathogen-associated molecular patterns* dapat terikat pada *patterns recognition receptors* (PRRs) kemudian mengaktifkan sistem imun *innate* untuk melindungi *host*.<sup>1,2,5</sup>

Neutrofil dan komplemen merupakan fase pertama pertahanan sistem imun sebagai komponen seluler dan humoral. Keduanya akan teraktivasi ketika terpapar kepada PAMPs dan DAMPs. Aktivasi neutrofil dan sistem komplemen secara signifikan berpengaruh terhadap gangguan respon imun dan kegagalan multiorgan pada sepsis.<sup>6,7</sup>

Neutrofil akan memfagosit partikel mikroba dan menghancurkan agen infeksi melalui enzim yang terdapat pada granula intraseluler. Proses tersebut didahului dengan

migrasi neutrofil yang terdiri dari 4 fase yaitu mobilisasi dan pelepasan neutrofil dari sumsum tulang, proses marginasi dan *rolling*, adhesi, dan transmigrasi. Semua fungsi neutrofil tersebut dipengaruhi oleh sepsis. Peran *neutrophil extracellular traps* (NETs) dalam mengontrol patogen yang menginvasi pada sepsis masih belum sepenuhnya dapat dijelaskan.<sup>7,8</sup>

## **2. AKTIVASI NEUTROFIL PADA SEPSIS**

### **2.1. Sepsis**

#### **a. Epidemiologi dan Etiologi Sepsis**

Sepsis merupakan kumpulan gejala dan tanda karena disregulasi respon imun tubuh terhadap infeksi yang dapat menimbulkan kerusakan organ yang fatal. Sepsis dapat menyebabkan ketidakseimbangan homeostasis termasuk perubahan metabolisme tubuh. Sepsis merupakan salah satu penyebab kematian utama pada pasien dengan angka kematian di rumah sakit akibat sepsis mencapai 30-40%.<sup>1-4</sup>

Sepsis terutama disebabkan oleh bakteri. Meskipun bakteri Gram negatif masih menjadi mayoritas penyebab pada sepsis, namun angka kejadian sepsis yang disebabkan oleh bakteri Gram positif dan jamur semakin meningkat dalam beberapa dekade terakhir.<sup>4</sup>

Virus juga dapat menjadi penyebab sepsis dengan prevalensi yang rendah. Prevalensi hasil kultur negatif pada pasien sepsis dapat mengindikasikan kemungkinan penyebab sepsis pada kasus tersebut adalah virus. Penelitian tedahulu di Asia Tenggara menyebutkan bahwa terdapat 15% kasus sepsis pada pasien dewasa dengan virus sebagai agen penyebab.<sup>1,4</sup>

Bakteri utama penyebab sepsis adalah *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, dan *Escherichia coli*. Jamur patogen utama penyebab

sepsis adalah *Candida albicans* yang memiliki angka mortalitas tinggi. Virus patogen yang lazim menyebabkan sepsis diantaranya adalah virus influenza dan virus dengue pada daerah tropis.<sup>1,4</sup>

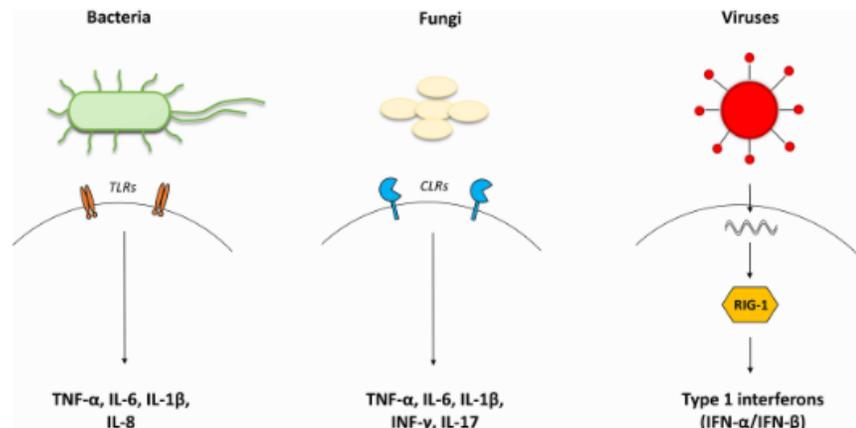
Etiologi sepsis juga sering dikelompokkan berdasarkan sumber infeksi, yaitu *community-acquired* dan *hospital acquired*. Infeksi *hospital-acquired* didapatkan pada 48 jam atau lebih setelah masuk rumah sakit atau fasilitas kesehatan. Beberapa literatur juga membagi sumber infeksi menjadi *intensive care unit (ICU)-acquired* dan *non-ICU acquired*. Infeksi polimikrobial juga ditemukan secara signifikan pada *ICU-acquired* dan *hospital-acquired*. Sepsis *hospital-acquired* dikaitkan dengan luaran klinis yang lebih buruk termasuk kematian dan lama waktu rawat di ICU maupun rumah sakit.<sup>4</sup>

#### b. Patofisiologi Sepsis

Sepsis dikenal sebagai respon inflamasi akut oleh aktivasi sistem imun *innate* terhadap infeksi. Pertahanan tubuh pertama dalam melawan invasi bakteri meliputi barrier anatomi seperti kulit dan mukosa yang kemudian diikuti oleh interaksi dengan sistem imun *innate* yang bekerjasama dengan sistem komplemen, sel fagosit dan sel NK. Sel-sel tersebut kemudian akan mengaktifkan sistem imun adaptif. Sistem imun *innate* mengenali berbagai antigen dengan mendeteksi molekul karbohidrat dan asam lemak yang terdapat pada permukaan sel sebagian besar patogen yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs) atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs).<sup>1,2,5</sup>

Molekul yang berasal dari patogen yaitu *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dapat terikat pada *patterns recognition receptors* (PRRs) kemudian mengaktifkan sistem imun *innate* untuk melindungi *host*. *Pathogen-associated molecular patterns* yang telah

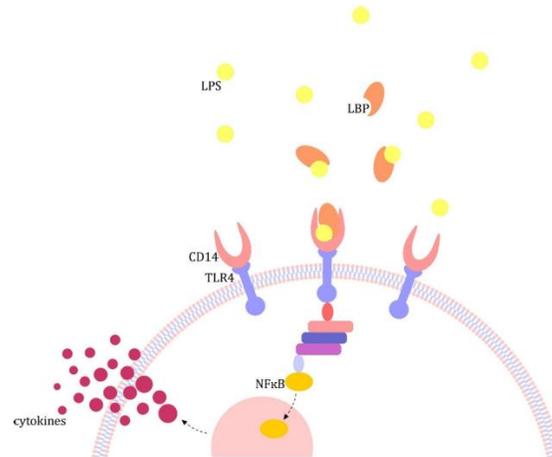
banyak dikenal diantaranya adalah lipopolisakarida (LPS), flagellin, *lipoteichoic acid* dan RNA atau DNA virus. *Patterns recognition receptors* (PRRs) terbagi menjadi beberapa kelompok atau famili seperti *Toll-like receptors* (TLRs), *C-lectin receptors* (CLRs), dan *nucleotide-binding oligomerization domain-like* (NOD) *receptors*. Kelompok lain adalah *cytoplasmic bound receptors like retinoic acid-inducible gene (RIG)-like receptors* (RLRs) yang berperan penting pada infeksi virus. Sel yang terinfeksi dan rusak mengeluarkan DAMPS yang dapat mengaktifkan PRRs secara paralel. Proses tersebut terutama terlihat pada infeksi virus dan menggambarkan kemampuan virus untuk memperluas infeksi dengan menyerang sel *host*.<sup>1,3-5</sup>(Gambar 2.1)



**Gambar 2.1** Induksi sistem imun *innate* oleh patogen.

(Dikutip dari : Grondman I, *et al.* 2020)<sup>4</sup>

Ikatan PAMPs dan DAMPs pada PRRs menghasilkan kaskade sinyal yang menyebabkan aktivasi imun berkelanjutan dan meningkatnya produksi sitokin. Kaskade sinyal interseluler tersebut akan mengaktifasi faktor transkripsi seperti NF- $\kappa$ B, *activator protein-1*, dan *interferon regulatory factor* (IRF). Sinyal intraseluler tersebut kemudian menginisiasi berbagai proses dalam sel termasuk produksi sitokin.<sup>1-3,5</sup> (Gambar 2.2)



**Gambar 2.2 Contoh patogenesis sepsis pada respon terhadap LPS.**  
**LBP : Lipopolysaccharide-binding Protein; LPS : Lipopolysaccharide**  
**(Dikutip dari : Wasyluk W, Zwolak A. 2021)<sup>3</sup>**

Sitokin proinflamasi yang terlibat pada patogenesis sepsis meliputi interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-12 (IL-12), interleukin-18 (IL-18), dan *tumor necrosis factor* (TNF). Molekul lain yang ikut berperan adalah *high mobility group box 1* (HMGB1), yang merupakan protein nuclear yang secara aktif disekresikan setelah adanya stimulasi inflamasi dan S100A8/9 (kalprotektin), yang merupakan sebuah protein heterodimer yang diekspresikan oleh neutrofil. Keduanya ditemukan meningkat pada kondisi sepsis. HMGB1 dapat bertindak sebagai kemoatraktan atau sitokin melalui sinyal TLR4, sedangkan S100A8/9 menstimulasi inflamasi sistemik melalui TLR. Apabila terjadi disregulasi pada aktivasi tersebut, maka respon lokal akan menyebar secara sistemik dan sinyal TLR akan mengaktifasi sistem imun yang mengakibatkan hiperinflamasi, yang diawali dengan sitokin proinflamasi yang disebut sebagai *cytokine-chemokine storm*.<sup>2</sup>

Tujuan utama dari sistem imun *innate* adalah eradikasi patogen secara menyeluruh melalui respon primer yang kemudian diikuti dengan

resolusi oleh proses imunologi dari sistem imun adaptif. Selain produksi sitokin, banyak mediator inflamasi yang berkontribusi dalam respon inflamasi sistemik. Sistem koagulasi dan komplemen juga diaktivasi oleh pengeluaran anafilaktoksin C3a dan C5a sehingga mengawali perekrutan leukosit serta aktivasi sel endotel dan trombosit. Sitokin proinflamasi terutama IL-6 menginduksi pengeluaran protein fase akut oleh hepatosit.<sup>1,2,4,5</sup>

## **2.2. Aktivasi dan Perubahan Fungsi Neutrofil pada Sepsis**

Fase pertama pertahanan sistem imun terdiri dari neutrofil dan komplemen sebagai komponen seluler dan humoral. Keduanya teraktivasi ketika terpapar kepada PAMPs dan DAMPs. Aktivasi neutrofil dan sistem komplemen secara signifikan berpengaruh terhadap gangguan respon imun dan kegagalan multiorgan. Leukotrien B4, IL-1, IL-2, dan IL-8 yang dilepaskan pada fase awal infeksi berperan pada proses *leukocyte rolling* ke lokasi infeksi.<sup>6,7</sup>

Neutrofil merupakan sel pertama yang bermigrasi ke lokasi infeksi. Neutrofil berfungsi untuk memfagosit partikel mikroba dan destruksi agen infeksi melalui enzim yang terdapat pada granula intraseluler. Migrasi neutrofil terdiri dari 4 fase yaitu mobilisasi dan pelepasan neutrofil dari sumsum tulang, proses marginasi dan *rolling*, adhesi, dan transmigrasi.<sup>7,8</sup>

### **Pelepasan neutrofil**

*Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) berpengaruh terhadap granulopoiesis di sumsum tulang, sedangkan kemokin dan molekul adhesi yang diekspresikan pada neutrofil dan sel endotel sumsum tulang berperan dalam pelepasan neutrofil ke dalam sirkulasi.<sup>8</sup>

Pada kondisi normal, keseimbangan antara kemokin dan reseptornya membantu mengatur neutrofil dalam susmsum tulang, sehingga hanya neutrofil matur dalam jumlah kecil yang dilepaskan ke dalam sirkulasi. Selama sepsis, sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, dan produk bakteri dapat menaikkan kadar G-CSF, sehingga mempengaruhi neutrofil matur dan imatur. Ekspresi *chemokine receptor ligand 12* (CXCL12) juga menurun pada sepsis, sementara CXCL1 meningkat, sehingga meningkatkan pelepasan neutrofil ke dalam sirkulasi. Beberapa penelitian terdahulu memaparkan bahwa interaksi antara *chemokine receptor 4* (CXCR4) dan CXCL2 memegang peranan penting dalam memediasi pelepasan neutrofil tanpa membutuhkan sinyal jalur lain, seperti *Toll-like receptor 4* (TLR4), *myeloid differentiation primary response gene 88* (MyD88) atau *TIR domain-containing adaptor-inducing interferon- $\beta$*  (TRIF).<sup>8-10</sup>

### **Perubahan rigiditas neutrofil dan adhesi**

Fase marginasi dan *rolling* neutrofil membutuhkan kemampuan deformabilitas seluler dan ekspresi E-selektin dan P-selektin endotel, yang memiliki afinitas rendah terhadap L-selektin netrofil. Selama sepsis, produk bakteri dan sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  menyebabkan pelepasan L-selektin pada neutrofil dan menstimulasi ekspresi  $\beta$ -integrin pada permukaan neutrofil, yang akan berinteraksi dengan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) pada endotel vaskuler. Interaksi tersebut memiliki afinitas yang tinggi.<sup>8,9,11</sup>

Ekspresi  $\beta$ 1-integrin dan  $\beta$ 2-integrin pada kondisi normal relative rendah, sehingga proses marginasi dan *rolling* neutrofil terjadi dengan menurunnya deformabilitas dan terjadi sekuestrasi di kompartemen vaskuler. Sekuestrasi neutrofil pada vaskuler dapat menyebabkan iskemia dan disfungsi organ, terutama pada paru dan hepar yang memiliki banyak pembuluh darah.<sup>8,11</sup>

## Transmigrasi neutrofil

Transmigrasi neutrofil melibatkan proses masuknya neutrofil melalui ikatan endotel yang rapat dan masuknya neutrofil menuju fokus infeksi. Proses tersebut membutuhkan kemoatraktan, seperti *formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* (fMLP), *platelet activating factor*, C5a, leukotriene B4, dan IL-8, yang terikat dengan reseptor kemokin yang terekspresi pada neutrofil. Pada kasus sepsis yang parah, migrasi neutrofil ke focus infeksi menjadi inadkuat. Penelitian terdahulu memaparkan bahwa CXCR2 menurun pada sepsis yang parah dan respon neutrofil terhadap fMLP, leukotriene B4 atau IL-8 juga menurun secara *in vitro*. Stimulasi dari kemokin dan ligand yang terlalu lama atau terus menerus dapat mengaktifkan *G-protein coupled receptors* (GPCRs) sehingga menyebabkan rekrutmen *GPCRs kinases* (GRKs) ke membrane plasma neutrofil. Efek yang ditimbulkan adalah terjadinya desensitisasi fungsional reseptor kemokin.<sup>8,9,11</sup>

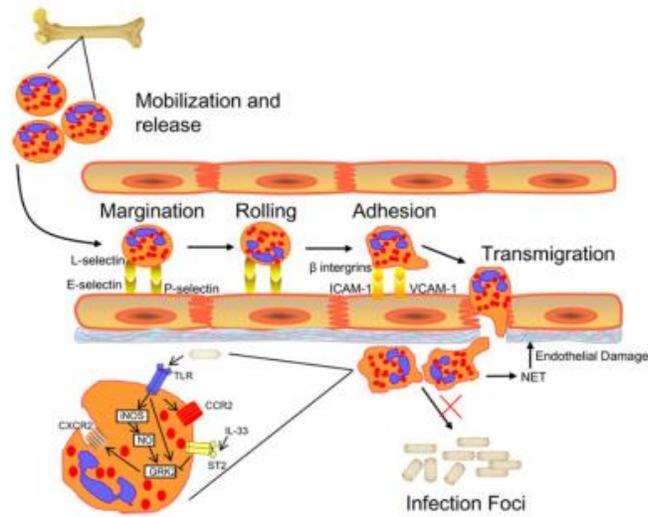
Aktivasi TLR2, 4, dan 9 akibat respon terhadap *lipoteichoic acid* dan *CpG-oligodeoxynucleotide* dapat menginduksi internalisasi CXCR2 dengan meningkatkan ekspresi GRK2 selama sepsis. Produksi NO yang juga dapat distimulasi oleh sitokin dan produk bakteri memiliki aktivitas antimikroba dari neutrofil. Produksi NO yang dipertahankan selama sepsis dapat menimbulkan aktivasi *soluble guanylate cyclase* (sGC), pembentukan cyclic-GMP, dan fosforilasi *protein kinase G* (PKG), sehingga menginduksi eksresi GRK2 pada neutrofil dan menimbulkan internalisasi CXCR2.<sup>8,10,11</sup>

Jalur sinyal PI3K $\gamma$  juga diperkirakan terlibat dalam dimerisasi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), sehingga ikut mengatur migrasi neutrofil pada sepsis. PI3K berperan sebagai regulator negatif pada proses internalisasi CXCR2. Sesuai dengan jalur PI3K dalam mengatur migrasi neutrofil, produksi PPAR $\gamma$  intaseluler pada neutrofil juga berperan sebagai regulator negatif

melalui jalur NO dan ERK1/2. *Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1* (LOX-1) yang dapat mengenali produk inflamasi seperti CRP, sel apoptosis, produk bakteri, dan trombosit yang teraktivasi, juga diperkirakan memiliki peran dalam proses internalisasi CXCR2. Depleksi gen yang mengatur LOX-1 mencegah *down-regulation* CXCR2 dan meningkatkan migrasi neutrofil selama sepsis.<sup>8,11</sup>

Mediator lain seperti protein fase akut, enzim *heme oxygenase 1* (HO-1), hemopeksin, dan mikropartikel yang dilepaskan dari berbagai sel selama sepsis juga berperan pada kegagalan migrasi neutrofil ke fokus infeksi. Sebagai tambahan terhadap disregulasi CXCR2 pada neutrofil, perubahan reseptor kemokin lainnya juga terjadi selama sepsis. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa CCR2 dapat diekspresikan pada neutrofil yang bersirkulasi dan berkontribusi terhadap perkembangan migrasi neutrofil secara acak.<sup>8,9</sup>

Mediator lain seperti IL-33 dapat menghambat internalisasi CXCR2 yang diinduksi oleh TLR-4 melalui inhibisi GRK2 dan meningkatkan rekrutmen neutrofil ke fokus infeksi. Enzim *cystathione b-synthetase and cystathionine gamma-lyase* (CSE) yang membantu membentuk hidrogen sulfida dari L-cysteine, berperan sebagai regulator umpan balik negative terhadap perkembangan sepsis dengan cara mengatur ekspresi CXCR2.<sup>8,11</sup>



**Gambar 2.3 Fase migrasi neutrofil pada sepsis**  
 (Dikutip dari : Xiao-Fei S, *et al.* 2017)<sup>8</sup>

### Perubahan fungsi neutrofil pada sepsis

Aktivitas antimikroba neutrofil meliputi pengenalan patogen dan komponen mikroba yang menginvasi kemudian menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, pembentukan oksidan, fagositosis, dan pembentukan NETs. Semua fungsi neutrofil tersebut dipengaruhi oleh sepsis. TLRs pada neutrofil membantu mengenali PAMP atau DAMP. Aktivasi TLRs menyebabkan pelepasan sitokin dan peptida antimikroba melalui jalur  $\text{NF}\kappa\text{B}$  dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) serta terjadi pembentukan ROS.<sup>8,9</sup>

Aktivasi TLRs yang sesuai sangat bermanfaat untuk tubuh, sedangkan aktivasi yang persisten menyebabkan toleransi terhadap sinyal TLRs, sehingga menyebabkan penurunan ekspresi sitokin pro-inflamasi dan peningkatan sinyal inhibitor TLRs. Jumlah bakteri yang meningkat secara tajam selama sepsis dapat mengaktifkan sistem komplemen. Kadar C5a yang tinggi dapat secara signifikan mengurangi migrasi, fagositosis, dan produksi ROS pada neutrofil.

Penelitian terdahulu memperlihatkan bahwa neutrofil pada pasien syok septik mengalami perubahan dalam kapasitas kemotaksis dan pelepasan oksidan, serta jumlah neutrofil imatur pada sirkulasi meningkat. Hal tersebut berkaitan dengan peningkatan risiko kematian setelah syok septik.<sup>8-10</sup>

Penelitian terdahulu juga memaparkan bahwa neutrofil pada sepsis menginduksi apoptosis limfosit melalui ekspresi *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) kemudian memicu immunosupresi selama sepsis. Kadar PD-L1 pada neutrofil berkorelasi dengan derajat keparahan pasien sepsis, sehingga dapat menjadi petanda prognosis yang potensial pada pasien sepsis.<sup>8</sup>

*Nitric oxide* selain berperan dalam internalisasi CXCR2, juga mengatur ekspresi molekul adesi, menurunkan *rolling* dan adesi leukosit pada endotel, sehingga menghasilkan gagalnya migrasi neutrofil ke fokus infeksi. Berdasarkan hal tersebut, inhibisi NOS dan/ blok terhadap NO telah digunakan dan meningkatkan rekrutmen neutrofil. Inhibisi iNOS secara farmakologi dalam jangka waktu yang lama pada penelitian hewan coba terdahulu tidak mengurangi risiko kematian. *Nitric oxide* sangat penting bagi neutrofil untuk membunuh bakteri. Ketiadaan NO membuat neutrofil tidak dapat mengontrol infeksi walaupun dapat bermigrasi ke fokus infeksi.<sup>8,9</sup>

### ***Neutrophil extracellular traps pada sepsis***

*Neutrophil extracellular traps* (NETs) dikenal memiliki peran penting pada aktivitas antimikroba. *Neutrophil extracellular traps* tersusun oleh rangkaian fiber kromatin yang berisi peptida dan enzim antimikroba, seperti mieloperoksidase, elastase, dan katepsin G. Pembentukan NETs tergantung pada paparan neutrofil terhadap bakteri dan pelepasan elastase neutrofil dari granula azurofilik yang dapat mengurai kromatin nuklear kemudian memiliki aktivitas antimikroba bersama dengan protease serin dan *NET-associated myeloperoxidase*.<sup>12</sup>

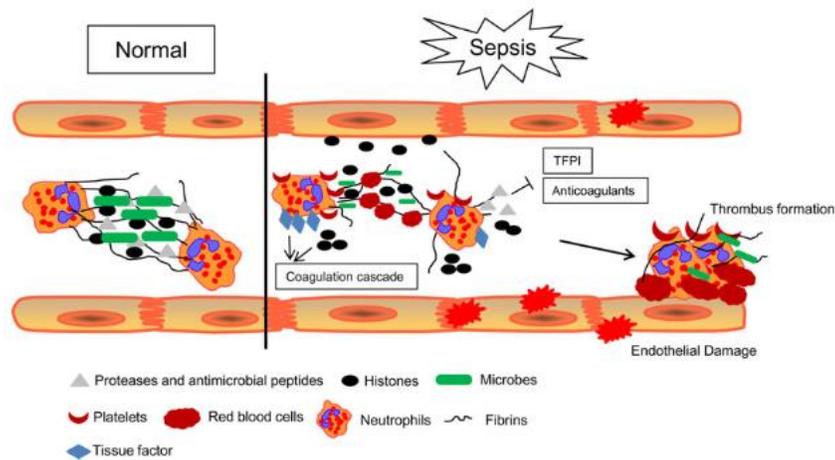
Peran NETs dalam mengontrol patogen yang menginvasi pada sepsis masih belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa NETs penting dalam menurunkan penyebaran bakteri, terutama pada fase awal infeksi. Sementara itu, terdapat penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa NETs tidak dibutuhkan dalam mengontrol jumlah bakteri yang meningkat karena kurangnya jumlah enzim pada NETs. Pembentukan NETs yang berlebihan juga terlihat selama sepsis, yang berhubungan dengan perkembangan kerusakan organ.<sup>8,12,13</sup>

Interaksi antara neutrofil dan trombosit, serta aktivasi sel endotel selama sepsis, memicu pembentukan NETs, yang akan melekat dan aktivasi endotel vaskuler, sehingga akhirnya menyebabkan kerusakan sel endotel dan kerusakan organ yang bergantung pada histon dan mieloperoksidase. Histon juga dapat mempengaruhi TLR2 dan TLR4 untuk menstimulasi produksi sitokin pro-inflamasi melalui sinyal MyD88.<sup>8</sup>

Selain aktivitas antimikroba dan kerusakan jaringan yang ditimbulkan selama sepsis, NETs juga berkontribusi pada terjadinya gangguan koagulasi selama sepsis. NETs menstimulasi pembentukan dan deposisi fibrin secara *in vitro*. Fibrin dapat ditemukan bersama NETs pada bekuan darah. Konsisten dengan hal tersebut, NETs menyediakan tempat untuk adesi trombosit dan eritrosit, yang menggambarkan rangka trombus lainnya dan memicu deposisi fibrin. *Tissue factor-bearing NETs* juga ditemukan pada pasien sepsis. NETs juga dapat mendukung faktor XII yang terikat pada neutrofil untuk menstimulasi pembentukan fibrin melalui jalur koagulasi intrinsik dan memicu pembentukan thrombosis.<sup>8,12</sup>

Komponen NETs seperti DNA, histon, dan protein juga memiliki aktivitas pro koagulan. DNA dapat menginisiasi kaskade koagulasi intrinsik dan asam nukleat dapat mempertahankan aktivitas koagulasi dari protease serin. Histon

dapat membentuk thrombin selama sepsis melalui inhibisi antikoagulan dan memicu aktivasi trombosit, sehingga terjadi respon protrombotik dan prokoagulan. Histon ekstraseluler juga bersifat sitotoksik terhadap sel endotel dan epitel. Lebih lanjut, protein dalam granul neutrofil, terutama elastase, berkontribusi pada pembentukan trombus dengan menginhibisi *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dan antikoagulan seperti *antithrombin* (AT) dan *activated protein C* (APC).<sup>8,13</sup>



**Gambar 2.4 NETs pada kondisi normal dan kondisi sepsis**  
(Dikutip dari : Xiao-Fei S, *et al.* 2017)<sup>8</sup>

### 2.3. Penegakkan Diagnosis Sepsis

Kondisi disfungsi organ pada sepsis belum dapat direpresentasikan secara sempurna oleh pengukuran klinis, namun terdapat banyak pemeriksaan dan temuan laboratorium rutin yang diharapkan dapat menggambarkan inflamasi dan disfungsi organ. Oleh karena itu, sistem skoring digunakan untuk mengidentifikasi pasien sepsis. *The European Society of Intensive Care Medicine* dan *The Society of Critical Care Medicine* merekomendasikan menggunakan *The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score* untuk mengidentifikasi terjadinya disfungsi organ pada pasien sepsis. Skor SOFA  $\geq 2$

mengindikasikan terjadinya disfungsi organ dan peningkatan risiko kematian sekitar 10%. Pasien yang diduga terjadi infeksi dan memiliki kecenderungan akan dirawat pada ICU dapat menggunakan *quick* SOFA (qSOFA) untuk mengidentifikasi adanya sepsis atau disfungsi organ. Kriteria qSOFA terdiri dari perubahan status mental, tekanan darah sistolik  $\leq 100$  mmHg, atau frekuensi napas  $\geq 22$  kali per menit.<sup>14-16</sup>

**Tabel 2.1 SOFA score**

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mm Hg (kPa)	$\geq 400$ (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) dengan bantuan respirasi	<100 (13.3) dengan bantuan respirasi
Koagulasi					
Trombosit, x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	$\geq 150$	<150	<100	<50	<20
Hepar					
Bilirubin, mg/dL ( $\mu$ mol/L)	<1.2 (20)	1.2-2.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)		
Kardiovaskuler	MAP $\geq 70$ mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 atau Dobutamin <sup>b</sup>	Dopamin 5.1-15 atau epinefrin $\leq 0.1$ atau norepinefrin $\leq 0.1^b$	Dopamin >15 atau epinefrin >0.1 atau norepinefrin >0.1 <sup>b</sup>
Sistem saraf pusat	15	13-14	10-12	6-9	<6
<i>Glasgow Coma Scale Score</i>					
Ginjal					
Kreatinin, mg/dL ( $\mu$ mol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110- 170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>550 (440)
<i>Urine output,</i> mL/d				<500	<200

<sup>b</sup>Dosis katekolamin diberikan dalam ug/kgBB/menit setidaknya dalam 1 jam

Sepsis memiliki subset yang dikenal dengan syok septik. Syok septik ditandai dengan hipotensi yang persisten sehingga membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP)  $\geq 65$  mmHg. Kadar laktat pada syok septik  $> 2$  mmol/L walaupun telah diberikan resusitasi cairan yang adekuat. Abnormalitas seluler dan metabolik yang terjadi pada syok septik berhubungan dengan peningkatan risiko kematian hingga 40%.<sup>15,16</sup>

#### 2.4. Komplikasi Sepsis

Kegagalan multiorgan yang terjadi pada pasien sepsis dapat meliputi kegagalan hepar, koagulopati, ensefalopati, kardiomiopati, kegagalan ginjal, dan kelainan pulmonal. Disfungsi hepar pada sepsis dapat ditandai dengan kadar bilirubin serum  $> 2$  mg/dL dan INR  $> 1,5$ . Disfungsi hepar berhubungan dengan kolestasis, hepatitis karena hipoksia, dan kegagalan sintesis protein yang mengakibatkan edema dan koagulopati. Ensefalopati hepatikum juga dapat terjadi karena berkurangnya kemampuan detoksifikasi hepar.<sup>16,17</sup>

Sepsis dapat menyebabkan kematian hepatosit. Salah satu penyebab terjadinya apoptosis hepatosit adalah retensi bilier. Asam empedu dapat merusak membran sel dan memicu terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadi oksidasi lipid, protein dan asam nukleat. Proses tersebut berlanjut dengan nekrosis dan apoptosis hepatosit. Mekanisme lain yang dapat menyebabkan kematian hepatosit adalah piroptosis, suatu inflamom dan nekrosis yang bergantung pada *caspase-1* (CASP-1). Aktivasi CASP-1 dapat menyebabkan pemecahan gasdermin D, suatu *pyroptosis-inducing factor*, melalui produksi IL-1 dan IL-18. Produksi IL-1 dan IL-18 dapat menyebabkan inflamasi lokal dan sistemik yang dapat menginduksi kematian sel. Piroptosis bertujuan sebagai mekanisme pertahanan terhadap infeksi, namun apabila terjadi berlebihan maka akan menyebabkan kegagalan hepar.<sup>17-19</sup>

Komplikasi lain yang juga sering terjadi pada sepsis adalah *sepsis-associated encephalopathy* (SAE). *Sepsis-associated encephalopathy* terjadi karena tidak terkontrolnya inflamasi dan iskemia sel neuron. Hal tersebut disebabkan karena disregulasi sistem imun dan neuroendokrin seperti aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, jalur antiinflamasi kolinergik, dan sistem saraf simpatis. Malfungsi tersebut mempengaruhi respon sistem imun termasuk neutrofil, makrofag, sel dendritik, dan sel T yang menghasilkan mekanisme umpan balik negatif antara kerusakan otak dan aktivitas sistem imun yang abnormal.<sup>16,20</sup>

Disfungsi jantung juga dikenal sebagai salah satu komplikasi kegagalan organ pada sepsis dan syok sepsis. Banyak penelitian yang menyebutkan bahwa pada sepsis terjadi *systemic vascular resistance* (SVR) dengan *cardiac output* yang normal atau meningkat. Hal tersebut dikenal sebagai fase hiperdinamik sepsis. *Cardiac output* tetap dijaga dengan adanya penurunan fraksi ejeksi, dilatasi ventrikel, dan penurunan fungsi kontraksi. Perubahan-perubahan tersebut dapat mengakibatkan hipotensi yang menunjukkan tanda dari syok septik. Perubahan pada SVR dimediasi oleh produksi *nitric oxide* yang berlebihan pada pembuluh darah. Perfusi jaringan yang buruk juga berkontribusi terhadap kenaikan kadar laktat pada syok septik.<sup>15,16</sup>

Kerusakan ginjal akut atau *acute kidney injury* (AKI) dapat terjadi pada sekitar 40%-60% kasus sepsis dan syok sepsis. Mekanisme yang mendasari terjadinya *acute kidney injury* (AKI) pada sepsis bersifat individual. Banyak mekanisme yang dapat terlibat diantaranya inflamasi sistemik dan lokal pada ginjal, aktivasi sistem komplemen, disregulasi RAAS, disfungsi mitokondrial, disfungsi mikrosirkulasi dan makrosirkulasi. Hal tersebut menyebabkan kerusakan glomerular, kerusakan tubular dan kerusakan podosit ginjal.<sup>21-24</sup>

Penurunan volume intravaskular karena kebocoran kapiler dan vasodilatasi sehingga pasien cenderung membutuhkan terapi resusitasi cairan. Resusitasi cairan yang sesuai dapat menurunkan kejadian kerusakan ginjal pada pasien sepsis. Pemilihan obat-obatan yang cenderung nefrotoksik dapat menambah derajat kerusakan ginjal.<sup>5,21,22</sup>

Kerusakan pulmonal juga sering dijumpai pada pasien sepsis. Takipneu yang dialami pasien dihubungkan dengan abnormalitas gas darah arterial yang menunjukkan alkalosis respiratorik. Kegagalan pulmonal disebabkan karena inflamasi yang terjadi merusak membran kapiler alveolar. Kerusakan tersebut menyebabkan edema pulmo sehingga terjadi penurunan *lung compliance*, gangguan *uptake* oksigen, dan eliminasi karbondioksida.<sup>22</sup>

Komplikasi sepsis yang berakibat fatal adalah *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Respon tubuh terhadap infeksi meliputi aktivasi sistem koagulasi, inflamasi, dan proses lainnya yang tidak hanya mengeliminasi patogen namun juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan organ. Karakteristik DIC adalah terbentuknya trombus pada mikrovaskuler. Pembentukan trombus juga membantu dalam kontrol infeksi pada tubuh.<sup>15,16</sup>

Kerusakan endotel menghilangkan fungsi protektif antikoagulan protein C dan merubah endotel menjadi permukaan yang bersifat prokoagulan. Produk bakteri dan sitokin proinflamasi juga mengaktivasi faktor jaringan. Faktor jaringan juga diekspresikan oleh berbagai sel di sekitar pembuluh darah misalnya perisit, fibroblas, dan sel otot polos vaskular. Kondisi protrombotik ini menyebabkan sumbatan mikrovaskuler dan koagulopati.<sup>15,16</sup>

### **3. SIMPULAN**

Sistem imun *innate* bertujuan untuk eradikasi patogen secara menyeluruh melalui respon primer yang kemudian diikuti dengan resolusi oleh proses imunologi

dari sistem imun adaptif. Neutrofil merupakan bagian dari fase pertama pertahanan sistem imun *innate* terhadap invasi patogen. Neutrofil akan teraktivasi ketika terpapar dengan PAMPs dan DAMPs. Neutrofil merupakan sel pertama yang bermigrasi ke lokasi infeksi. Migrasi tersebut terdiri dari 4 fase yaitu mobilisasi dan pelepasan neutrofil dari sumsum tulang, proses marginasi dan *rolling*, adhesi, dan transmigrasi.

Pengenalan patogen dan komponen mikroba yang menginvasi oleh neutrofil akan menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, pembentukan oksidan, fagositosis, dan pembentukan NETs. Semua fungsi neutrofil tersebut dipengaruhi oleh sepsis. TLRs pada neutrofil membantu mengenali PAMP atau DAMP. Aktivasi TLRs menyebabkan pelepasan sitokin dan peptida antimikroba melalui jalur  $\text{NF}\kappa\beta$  dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) serta terjadi pembentukan ROS. Aktivasi yang persisten pada sepsis menyebabkan toleransi terhadap sinyal TLRs, sehingga menyebabkan penurunan ekspresi sitokin pro-inflamasi dan peningkatan sinyal inhibitor TLRs.

Rangkaian proses yang terjadi pada pasien sepsis menyebabkan fungsi neutrofil terganggu. Proses migrasi neutrofil tidak dapat berjalan sebagaimana mestinya. Penelitian terdahulu memperlihatkan bahwa neutrofil pada pasien syok septik mengalami perubahan dalam kapasitas kemotaksis dan pelepasan oksidan, serta jumlah neutrofil imatur pada sirkulasi meningkat. Hal tersebut berkaitan dengan peningkatan risiko kematian setelah syok septik.

Neutrofil pada sepsis juga dapat menginduksi apoptosis limfosit melalui ekspresi *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) kemudian memicu immunosupresi selama sepsis. Kadar PD-L1 pada neutrofil berkorelasi dengan derajat keparahan pasien sepsis. Pembentukan NETs yang berlebihan juga terlihat selama sepsis, yang berhubungan dengan perkembangan kerusakan organ. Komponen NETs seperti DNA, histon, dan protein juga memiliki aktivitas pro koagulan dan mengaktivasi trombosit. Aktivitas antikoagulan juga dapat diinhibisi oleh histon.

Aktivasi neutrofil dan komponen sistem imun lain yang terus menerus pada sepsis tersebut dapat menghasilkan berbagai komplikasi pada sepsis dan berhubungan dengan *outcome* yang buruk. Oleh karena itu pengendalian infeksi pada pasien sepsis harus dilakukan sedini mungkin untuk mencegah kerusakan organ lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*. 2022;86(104363):1–10.
2. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;33:1–8.
3. Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic alterations in sepsis. *J Clin Med*. 2021;10(2412):1–18.
4. Grondman I, Pirvu A, Riza A, Ioana M, Netea MG. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(1):1–14.
5. Adegboro B, Imran J, Abayomi SA, Sanni E, Biliaminu SA. Recent advances in the pathophysiology and management of sepsis: A review. *African J Clin Exp Microbiol*. 2021;22(2):133–45.
6. Halbgebauer R, Schmidt CQ, Karsten CM, Ignatius A, Huber-Lang M. Janus face of complement-driven neutrophil activation during sepsis. *Semin Immunol*. 2018;37(December 2017):12–20.
7. Resende CB, Borges I, Gonçalves WA, Carneiro R, Rezende BM, Pinho V, et al. Neutrophil activity in sepsis: A systematic review. *Brazilian J Med Biol Res*. 2020;53(12):1–6.
8. Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX, Du JF. Neutrophil dysregulation during sepsis: An overview and update. *J Cell Mol Med*. 2017;21(9):1687–97.
9. Shen X fei, Cao K, Zhao Y, Du J. Targeting Neutrophils in Sepsis: From Mechanism to Translation. *Front Pharmacol*. 2021;12(April):1–11.
10. Stiel L, Meziani F, Helms J. Neutrophil activation during septic shock. Vol. 49, SHOCK. 2018. 371–384 p.
11. Zhou YY, Sun BW. Recent advances in neutrophil chemotaxis abnormalities during sepsis. *Chinese J Traumatol*. 2022;25(6):317–24.
12. Vélez-Paez JL, Rueda-Barragán FE, Dueñas-Andrade S, Rodriguez-Morales A,

- Kyriakidis NC. The role of platelets and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis: A comprehensive literature review. *Microbes, Infect Chemother.* 2023;3(e1595):1–9.
13. Shi Y, Wu D, Wang Y, Shao Y, Zeng F, Zhou D, et al. Treg and neutrophil extracellular trap interaction contributes to the development of immunosuppression in sepsis. *JCI Insight.* 2024;9(14):1–14.
  14. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
  15. Evans T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Northfield Il).* 2018;18(2):146–9.
  16. Mizera J, Bystroń A, Matuszewska K, Pilch J, Giordano U. Knowledge, management, and complications of sepsis and septic shock: A significant therapeutic challenge in the intensive care unit. *J Acute Dis.* 2024;13(2):53–9.
  17. Beyer D, Hoff J, Sommerfeld O, Zipprich A, Gaßler N, Press AT. The liver in sepsis: Molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation. *Mol Med.* 2022;28(84):1–15.
  18. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis Jun. *Int Rev Immunol.* 2014;33(6):498–510.
  19. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver-guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:55–66.
  20. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, Benghanem S. Septic-Associated Encephalopathy : A Comprehensive Review. *Neurotherapeutics.* 2020;17(2):392–403.
  21. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on sepsis and septic shock in adult patients: Management in the emergency department. *J Clin Med.* 2023;12(9):1–23.
  22. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;30 June(2):1–21.

23. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Consensus report of the 28th acute disease quality initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19:401–17.
24. Legrand M, Bagshaw SM, Bhatraju PK, Bihorac A, Caniglia E, Khanna AK, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Recent advances in enrichment strategies, sub-phenotyping and clinical trials. *Crit Care.* 2024;28(92):1–11.