

PERAN INFLAMASI DALAM PATOFISIOLOGI SEPSIS DAN SYOK SEPTIK PADA ANAK

Yosef Oematan
Jeanette I. Ch. Manoppo
Ari L. Runtunuwu

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: novy deh@telkom.net

Abstract: As one of the main causes of death in critically patients in intensive care unit, sepsis remains a health problem in developing and industrialized countries. Sepsis spectrum varies from invasion of microbes into the bloodstream associated with early signs of circulatory disorders (tachycardia, tachypneu, peripheral vasodilatation, fever, hypothermia) to circulatory collapse, multiple organ failures, and even death. Sepsis and septic shock occurs due to uncontrolled inflammation and immune system failure. Activated CD4 T cells are programmed to secrete mediators that have either one of two distinct and antagonistic profiles: proinflammatory [type 1 helper T-cell (Th1)] or anti-inflammatory [type 2 helper T-cell (Th2)]. There is a complex interaction between these proinflammatory and anti-inflammatory mediators in sepsis and septic shock. The balance of these two kinds of mediators helps the involved tissues in repairing and healing processes. High mortality rates of sepsis occur when/if the levels of both kinds of mediators are high. Prognosis of patients is affected by the severity of infections, previous health status, and host responses. Understanding the role of inflammation in the pathophysiology of sepsis and septic shock may improve the ability of health workers in diagnosis and handling of sepsis patients.

Keywords: sepsis, septic shock, inflammation, proinflammatory and antiinflammatory mediators.

Abstrak: Sebagai salah satu penyebab utama kematian terutama pada penderita di unit perawatan intensif, sepsis tetap merupakan masalah kesehatan baik di negara berkembang maupun negara maju. Spektrum sepsis bervariasi dari invasi mikroba ke aliran darah dengan tanda awal gangguan sirkulasi (takikardia, takipneu, vasodilatasi perifer, demam atau hipotermi) hingga kolaps sirkulasi, kegagalan sistem multiorgan bahkan kematian. Sepsis dan syok septik terjadi akibat tidak terkontrolnya inflamasi dan kegagalan system imun. Sel T CD4 teraktivasi menyekresi mediator yang memiliki salah satu dari dua profil yang berbeda, yakni: proinflamasi [sel *T-helper* tipe 1 (Th1)] atau anti-inflamasi [sel *T-helper* tipe 2 (Th2)]. Terdapat interaksi yang kompleks antara sejumlah mediator proinflamasi dan anti inflamasi pada sepsis dan syok septik. Keseimbangan antara kedua jenis mediator dapat membantu perbaikan dan pemulihan jaringan. Angka kematian akan tinggi bila kadar keduanya tinggi. Prognosis penderita dipengaruhi oleh beratnya infeksi, status kesehatan sebelumnya dan respon *host*. Dengan memahami kontribusi inflamasi dalam patofisiologi sepsis dan syok septik dapat meningkatkan kemampuan tenaga kesehatan dalam menegakkan diagnosis dan menangani penderita sepsis.

Kata kunci: sepsis, syok septik, inflamasi, mediator proinflamasi dan anti-inflamasi

Schottmueller (1914) menyatakan “septikemia adalah keadaan invasi mikroba ke aliran darah dan menyebabkan tanda-tanda penyakit.” Definisi ini terutama ditujukan pada kondisi klinis yang ada pada penderita bakteremia. Namun dalam praktek, kurang dari separuh penderita sepsis memiliki hasil kultur darah positif dan juga tidak semua penderita bakteremia memiliki tanda sepsis, karena itu sepsis dan septikemia tidak sama.¹ Secara umum sepsis merupakan respon inflamasi *host* terhadap invasi mikroba (bakteri, virus, jamur, parasit atau produk toksik mikroorganisme). Respon inflamasi yang ditujukan untuk menghancurkan dan membatasi penyebaran mikroba ini akan menghasilkan perubahan kompleks pada status imun, koagulasi dan sirkulasi, yang dapat berlanjut pada disfungsi dan kegagalan organ (syok septik).^{2,3}

Sepsis tetap merupakan masalah kesehatan baik di negara berkembang maupun negara maju. Sepsis merupakan salah satu penyebab utama kematian terutama pada penderita di unit perawatan intensif. Insidennya sebesar tiga kasus per 1.000 penduduk per tahun, dengan mortalitas 30-70%. Risiko sepsis semakin berkurang dengan bertambahnya usia anak. Neonatus memiliki risiko paling tinggi, dengan sepsis bakteri terjadi pada 1-10 per 1.000 kelahiran hidup.³⁻⁵

Spektrum sepsis bervariasi dari invasi mikroba ke aliran darah dengan tanda awal gangguan sirkulasi (takikardia, takipneu, vasodilatasi perifer, demam atau hipotermi) hingga kolaps sirkulasi, kegagalan sistem multiorgan bahkan kematian. Prognosis penderita dipengaruhi oleh beratnya infeksi, status kesehatan sebelumnya dan respon *host*. Pengenalan dan penanganan dini memperbaiki dampak sepsis pada penderita. Dengan memahami kontribusi inflamasi dalam patofisiologi sepsis dan syok septik dapat meningkatkan kemampuan tenaga kesehatan dalam menegakkan diagnosis dan menangani penderita sepsis.¹⁻⁷

PATOFISIOLOGI TERJADINYA SEPSIS DAN SYOK SEPTIK

Tidak terkontrolnya inflamasi

Teori yang dipopulerkan oleh Lewis Thomas ini menyatakan bahwa sepsis terjadi akibat respon inflamasi yang tidak terkontrol. Sayangnya teori ini didasarkan atas penelitian pada binatang percobaan yang belum tentu mencerminkan gambaran klinis pada manusia. Penelitian menggunakan endotoksin dosis tinggi, konsekuensinya kadar sitokin dalam sirkulasi lebih tinggi dibandingkan yang ada pada penderita sepsis. Kegagalan anti-inflamasi seperti kortikosteroid, antibodi antiendotoksin, antagonis *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan antagonis reseptor interleukin (IL)-1 β menimbulkan pertanyaan apakah benar kematian penderita sepsis akibat inflamasi yang tidak terkontrol.⁸⁻¹¹

Kegagalan sistem imun: Pergeseran ke sitokin anti-inflamasi

Penderita sepsis memiliki gambaran yang konsisten dengan penderita immunosupresi berupa hilangnya hipersensitivitas, ketidakmampuan mengatasi infeksi dan predisposisi menderita infeksi nosokomial. Mula-mula terjadi peningkatan jumlah mediator inflamasi, namun ketika sepsis terus berlanjut terjadi pergeseran menuju keadaan anti-inflamasi immunosupresif.⁸⁻¹¹

Sel T CD4 teraktivasi mensekresi sitokin yang memiliki salah satu dari dua profil yang berbeda, yakni: (1) sitokin proinflamasi (sel *T-helper* tipe 1 [Th1]), meliputi TNF- α , interferon (IFN)- γ dan IL-2; dan (2) sitokin anti-inflamasi (sel *T-helper* tipe 2 [Th2]), misalnya IL-4 dan IL-10. Faktor yang menentukan apakah sel T CD4 memiliki respon Th1 atau Th2 tidak jelas, kemungkinan dipengaruhi oleh jenis patogen, ukuran bakteri dan tempat infeksi.⁸⁻¹³

Anergi

Anergi adalah keadaan ketidaktanggapan terhadap antigen. Sel T dikatakan anergik ketika ia gagal berproliferasi atau gagal mensekresi sitokin sebagai respon terhadap antigen spesifik. Kematian sel secara apoptosis memi-

cu terjadinya anergi. Sejumlah besar limfosit mati karena apoptosis selama sepsis, kemungkinan akibat pelepasan glukokortikoid endogen yang diinduksi oleh stres. Tipe kematian sel menentukan fungsi imunologis dari sel-sel imun yang mampu bertahan. Sel yang mengalami apoptosis juga menginduksi anergi atau sitokin anti-inflamasi yang dapat mengganggu respon terhadap patogen. Sebaliknya sel yang mengalami nekrosis juga menstimulasi sistem imun dan meningkatkan pertahanan melawan bakteri.⁸⁻¹⁰

Kematian sel imun

Otopsi pada penderita sepsis yang meninggal menemukan banyak sel imun yang hilang secara progresif karena apoptosis. Walaupun sel T CD8, sel *natural killer* (NK) dan makrofag tidak hilang, sepsis mengurangi level sel B, sel T dan sel dendritik secara bermakna. Besarnya kehilangan limfosit akibat apoptosis yang terjadi selama sepsis terlihat pada pemeriksaan hitung limfosit penderita. Suatu penelitian pada penderita sepsis menemukan 15 dari 19 penderita memiliki jumlah limfosit kurang dari normal (rata-rata $500 \pm 270 \text{ mm}^3$).⁸⁻¹⁰

Faktor genetik *host*

Kajian kembar identik dan anak angkat menunjukkan bahwa faktor genetik merupakan penentu kerentanan terhadap penyakit infeksi. Sebagian orang mengalami perubahan pada gen pengatur respon *host* terhadap mikroba. Perubahan berupa polimorfisme gen sitokin yang menentukan konsentrasi produksi sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi, serta menentukan apakah seseorang memiliki respon hiperinflamasi atau hipoinflamasi terhadap infeksi.⁸⁻¹⁰

Peran neutrofil

Neutrofil dianggap sebagai pedang bermata dua pada sepsis. Dahulu neutrofil dianggap penting untuk eradikasi patogen, namun dari penelitian pada binatang dike-

tahui bahwa pelepasan berlebihan oksidan dan protease oleh neutrofil juga bertanggung jawab atas kerusakan organ.⁸⁻¹⁰

Hibernasi sel sebagai mekanisme disfungsi organ

Otopsi penderita sepsis yang meninggal juga menemukan ketidaksesuaian antara temuan histologis dengan derajat disfungsi organ. Diduga sepsis mengaktifkan mekanisme pertahanan tubuh yang menyebabkan proses sel berkurang sampai ke basal (hibernasi) dan mengakibatkan banyaknya disfungsi organ. Hal ini sesuai dengan temuan Fink dkk. yang memperlihatkan enterosit yang mengalami stimulasi imun mengurangi konsumsi oksigen sebagai akibat deplesi *nicotinamide adenine dinucleotide*.⁸⁻¹⁰

KONTRIBUSI INFLAMASI PADA PATOFISIOLOGI SEPSIS DAN SYOK SEPTIK

Respon imun bawaan

Sistem imun bawaan pada manusia merupakan pertahanan garis pertama melawan invasi patogen. Respon imun bawaan dicetuskan oleh aktivasi sel yang dipersiapkan untuk berespon terhadap patogen atau komponennya, sel-sel tersebut antara lain makrofag, monosit, sel NK, sel dendritik dan sel endotel. Sel yang teraktivasi akan mensekresikan mediator proinflamasi seperti sitokin (TNF- α , IL-1, IL-6), kemokin (IL-8), prostaglandin dan histamin. Mediator-mediator ini bekerja pada sel endotel pembuluh darah dan menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan perekrutan neutrofil ke jaringan. Kaskade koagulasi diaktifkan secara lokal melalui up-regulasi faktor jaringan endotel dan penurunan trombomodulin serta produk antitrombosisnya.^{2,11-13}

Pada sepsis, respon lokal ini meluas. Vasodilatasi sistemik menyebabkan hipotensi, *shunting* dan berkurangnya penghantaran oksigen jaringan. Aktivasi endotel dan apoptosis mengakibatkan hilangnya integritas pembuluh darah, eksudat proteinasea dan edema. *Disseminated intravascular coagulation* (DIC) mengakibatkan mikrotrombosis pembuluh da-

rah kecil, deplesi faktor pembekuan dan koagulopati. Spesies oksigen reaktif dihasilkan oleh neutrofil teraktivasi, efek *nitric oxide* pada jaringan dan perubahan metabolisme sel akibat induksi sitokin. Efek kumulatif dari perubahan-perubahan ini meningkatkan keparahan sepsis, disfungsi organ multipel bahkan kematian.¹⁴

Inflamasi normal

Inflamasi dimaksudkan sebagai respons lokal terhadap infeksi. Pada tempat yang terinfeksi, endotel melepaskan molekul untuk menarik leukosit. Secara bersamaan leukosit polimorfonuklear (PMN) teraktivasi serta melepaskan molekul yang menyebabkan PMN berkumpul dan membatasi endotel pembuluh darah. Pelepasan mediator oleh PMN pada tempat yang terinfeksi yang bertanggung jawab atas tanda kardinal inflamasi lokal berupa vasodilatasi dan hiperemi setempat serta peningkatan permeabilitas mikrovaskuler yang mengakibatkan edema.^{15,16}

Proses inflamasi lokal yang primitif namun efektif (perlekatan, kemotaksis, fagositosis, penghancuran bakteri) sangat teratur dalam berbagai level, terutama melalui produksi sitokin oleh makrofag. Sekali makrofag teraktivasi, makrofag akan mensekresikan sitokin, misalnya TNF- α , dan mediator lain ke dalam lingkungan mikro sel. Pelepasan TNF- α merupakan suatu proses autokrin (*self-*

stimulating), peningkatan level sitokin selanjutnya akibat pelepasan berbagai mediator inflamasi lainnya, misalnya IL-1, *platelet activating factor* (PAF) dan IFN- γ , yang akan memicu kesinambungan aktivasi PMN, makrofag dan limfosit selanjutnya. Selain itu mediator proinflamasi juga merekrut lebih banyak lagi PMN dan makrofag (proses parakrin). Efeknya adalah pembersihan bakteri dan debris yang diikuti oleh perbaikan jaringan.^{15,16}

Inflamasi pada sepsis

Inflamasi normal melibatkan regulasi perputaran PMN, perlekatan, diapedesis, kemotaksis, fagositosis dan penghancuran bakteri penginvansi. Proses ini sangat terkontrol dengan regulasi melalui mediator proinflamasi dan anti-inflamasi (Tabel 1) yang dilepaskan oleh makrofag teraktivasi. Saat jaringan terinfeksi, terjadi pelepasan mediator proinflamasi dan anti-inflamasi secara bersamaan.^{13,15,17,18}

Keseimbangan kedua macam mediator ini membantu perbaikan jaringan dan kesembuhan. Namun perlukaan pada jaringan setempat dapat terjadi jika keseimbangan ini hilang dan mediator menggunakan efek sistemiknya. Konsekuensi reaksi proinflamasi sistemik meliputi kerusakan endotel, disfungsi mikrovaskuler, gangguan oksigenasi jaringan dan trauma pada organ. Konsekuensi respon anti-inflamasi yang berlebihan meliputi anergi dan immunosupresi. Selain itu proses proinfla-

Tabel 1. Mediator proinflamasi dan anti-inflamasi

Proinflammatory Molecules		Anti-inflammatory Molecules
TNF- α	Thromboxane	IL-1 ra
IL-1 β	Platelet activating factor	IL-4
IL-2	Soluble adhesion molecules	IL-10
IL-6	Vasoactive neuropeptides	IL-13
IL-8	Phospholipase A ₂	Type II IL-1 receptor
IL-15	Tyrosine kinase	Transforming growth factor- β
Neutrophil elastase	Plasminogen activator	Epinephrine
IFN- γ	inhibitor-1	Soluble TNF- α receptors
Protein kinase	Free radical generation	Leukotriene β_4 -receptor
MCP-1*	Neopterin	antagonism
MCP-2	CD14	Soluble recombinant CD-14
Leukemia inhibitory factor (D-factor)	Prostacyclin	LPS binding protein*
	Prostaglandins	

*MCP= monocyte chemoattractant protein; LPS= lipopolysaccharide. Dikutip dari: Bone RC.¹⁷

masi dan anti-inflamasi juga saling mempengaruhi satu sama lain, menimbulkan perselisihan imunologis yang bersifat destruktif. Mortalitas sepsis tinggi saat level mediator proinflamasi dan anti-inflamasi tinggi.^{13,15,17,18}

Aktivasi jalur sitokin

Respon sistemik terhadap infeksi diperantarai oleh sitokin yang memiliki target pada reseptor *end-organ* dalam responnya terhadap trauma atau infeksi. Setelah disadari perlunya suatu respon, tubuh akan menghasilkan molekul proinflamasi yang larut dalam protein dan lipid yang kemudian akan mengaktifkan pertahanan sel, selanjutnya dihasilkan molekul anti-inflamasi untuk melemahkan dan menghentikan respon proinflamasi. Normalnya respon sitokin diatur oleh mediator proinflamasi dan anti-inflamasi. Respon inflamasi awal terus dicek oleh *down-regulasi* produksi dan perlawanan terhadap efek sitokin yang sudah dihasilkan. Mediator-mediator ini memulai suatu proses yang saling tumpang tindih yang secara langsung mempengaruhi endotel, kardiovaskuler, hemodinamik dan mekanisme koagulasi. Pelepasan berbagai vasoregulator ini umumnya bersifat lokal.¹⁹

Efek langsung mikroorganisme penguji atau produk toksiknya berkontribusi terhadap patogenesis sepsis. Faktor yang berpotensi menyerang adalah endotoksin, komponen dinding sel bakteri (peptidoglikan, *muramyl dipeptide* dan asam lipoteikoat) serta produk bakteri (enterotoksin B stafilokokal, toksin-1 sindrom syok toksik, eksotoksin A pseudomonas dan protein M streptokokus hemolitikus grup A). Endotoksin merupakan mediator eksogen yang penting dalam sepsis akibat infeksi bakteri gram negatif. Endotoksin, yakni lipopolisakarida (LPS) yang ditemukan pada dinding sel bakteri gram negatif, cenderung menghasilkan gambaran sepsis jika disuntikkan pada manusia.¹⁵

Pada sepsis gram negatif, monosit mempunyai peran sentral sebagai mediator LPS. LPS memacu monosit untuk mengeluarkan TNF- α , IL-1 dan IL-6. Aktivasi

monosit oleh LPS terjadi secara bertahap. Mula-mula LPS terikat dengan protein plasma membentuk *LPS-binding protein* (LBP). Kompleks ini akan berikatan dengan reseptor CD-14 pada monosit atau makrofag, CD-14 sendiri sebelumnya sudah berikatan dengan *toll-like receptor* (TLR). Saat ini telah diketahui bahwa TLR-2 berperan dalam pengenalan bakteri gram positif sedangkan TLR-4 untuk bakteri gram negatif. TNF- α dan IL-1 memacu endotel atau monosit untuk melepaskan *tissue factor* (TF) dan memacu sistem koagulasi membentuk trombus.^{10,16,20,21}

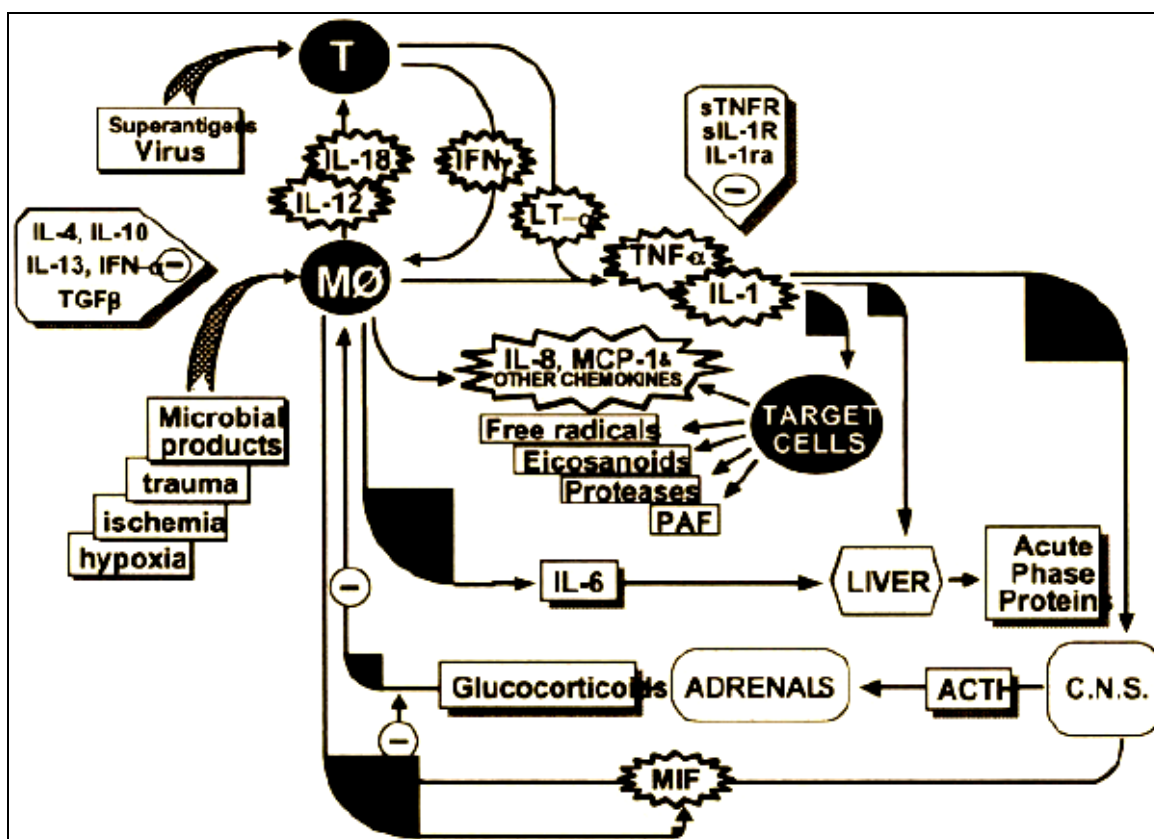
Aktivasi jalur non-sitokin

LPS mengaktifkan kaskade koagulasi dan komplemen. Pada kaskade koagulasi, makrofag mengaktifkan bradikinin melalui faktor XII yang menyebabkan vasodilatasi dan kebocoran plasma. Makrofag dapat teraktivasi untuk melepaskan TF yang mengakibatkan deposit fibrin pada sel endotel. Sedangkan pada kaskade komplemen, anafilatoksin C5a memicu terjadinya vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Sistem komplemen sendiri merupakan suatu kaskade protein yang membantu pembersihan organisme patogen. Penelitian pada binatang percobaan menemukan bahwa penghambatan kaskade komplemen menurunkan inflamasi dan meningkatkan mortalitas binatang percobaan.^{10,15}

Mediator lipid juga berperan dalam patogenesis sepsis dan syok septik. Pelepasan asam arakidonat (eikosanoid) menyebabkan kerusakan pembuluh darah, agregasi PMN dan oksigen radikal toksik. Tromboksan menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit. Prostasiklin menyebabkan vasodilatasi dan edema perivaskuler. Leukotrien menyebabkan vasodilatasi dan kebocoran pembuluh darah. *Nitric oxide* yang dilepas oleh sel endotel, hepatosit dan makrofag menyebabkan hipotensi dan syok septik karena vasoplegi.¹⁰

Aktivasi sistem koagulasi

Aktivitas pembekuan darah intrinsik di-

Gambar 1. Kaskade sitokin pada inflamasi dan sepsis.

Dikutip dari: Vincent J.⁷

aktivasi oleh interaksi antara endotoksin dan faktor koagulasi XII (faktor Hageman). Ketika faktor XII teraktivasi, hal ini merupakan awal terjadinya pembekuan akibat konversi fibrinogen menjadi fibrin. Endotoksin baik secara langsung maupun melalui sitokin menginduksi pelepasan faktor jaringan oleh monosit dan sel endotel, serta mengaktivasi faktor VII dan sistem pembekuan darah intrinsik. Pembekuan darah juga terjadi akibat menurunnya kadar anti-trombin III dan *tissue plasminogen activator* serta meningkatnya kadar *plasminogen activator inhibitor-1*.²²

Selain itu faktor Hageman juga merangsang perubahan prekalkrein menjadi kalikrein yang mempengaruhi perubahan kininogen menjadi bradikinin. Bradikinin menyebabkan hipotensi melalui vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan penurunan tahanan vaskuler. Deposit fibrin intravaskuler menimbulkan DIC, suatu gejala penting pada sepsis selain hipotensi dan syok. Kerusakan dinding pembuluh

darah juga disebabkan oleh enzim elastase yang diproduksi neutrofil dan bahan toksik metabolisme oksigen.²²

Aktivasi sistem komplemen

Sistem komplemen bersama dengan leukosit fagositosis dan antibodi merupakan bagian sistem imun seluler dan humoral yang melindungi *host* dari infeksi bakteri dan jamur. Sistem komplemen penting dalam mempertahankan homeostasis, aktivasi berlebihan memprovokasi terjadinya inflamasi dan kerusakan jaringan. Sistem komplemen diaktivasi melalui dua jalur, jalur klasik dan alternatif.²²

Aktivasi jalur klasik dimulai dengan C1, sedangkan jalur alternatif dengan C3. Jalur klasik membutuhkan pengenalan dan pengikatan antigen bakteri oleh antibodi spesifik, sedangkan jalur alternatif dapat diaktivasi oleh berbagai substansi antara lain kompleks polisakarida, endotoksin dan beberapa kompleks imun. Jalur alternatif

dapat dipertimbangkan sebagai mekanisme pertahanan pertama melawan invasi mikroorganisme sebab hal ini berfungsi sebelum adanya antibodi. Dua komponen dari komplemen, yaitu C3a dan C5a, merupakan peptida kation dengan aktifitas anafilatoksin yang mampu memprovokasi pelepasan histamin dari sel mast dan sel basofil, menyebabkan kontraksi otot polos dan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga dapat menyebabkan hipotensi.²²

Produksi beta endorfin

Beta endorfin merupakan opiat endogen yang dikeluarkan oleh kelenjar hipofisis pada keadaan stres. Sistem opiat endogen merupakan faktor penyebab mendasar pada syok septik dan juga pada syok akibat perdarahan, luka bakar, anafilaktik dan kardiogenik. Injeksi endorfin pada binatang percobaan menyebabkan depresi sistem kardiovaskuler, vasodilatasi, kebocoran pembuluh darah dan hipotensi.²³

Aktivasi leukosit PMN

Leukosit PMN banyak ditemukan pada penderita sepsis bakterialis. Pelepasan leukosit PMN dari sumsum tulang diinduksi oleh endotoksin, sitokin, komplemen serta *granulocyte colony stimulating factor*. Produksi sitokin proinflamasi mengakibatkan terjadinya perlekatan leukosit dengan sel endotel. Selain itu terjadi stimulasi proses kemotaksis dan fagositosis oleh PMN. Dalam stimulasi leukosit PMN tersebut dilibatkan pula TNF- α , IL-1, IL-8, PAF, *endothelium derived releasing factor* (EDRF), metabolit asam arakidonat (prostaglandin dan leukotrien) serta komplemen C5a. Akibat perlekatan leukosit pada endotel, leukosit PMN memulai proses fagositosis dan menghancurkan mikroorganisme patogen melalui degranulasi serta pelepasan beberapa enzim proteolitik dan radikal oksigen yang toksik, proses ini dapat juga menyebabkan kerusakan jaringan sekitar serta kebocoran kapiler.²²

Selama fase akut infeksi, IL-1 merangsang pelepasan sitokin serta merangsang sumsum tulang sehingga terjadi neutrofilia,

eosinopenia dan limfopenia. Neutrofil segmen dilepas lebih dahulu dari pada sel batang, tetapi bila pelepasan meningkat maka sel batang yang dilepas juga meningkat lebih dari normal diikuti sel-sel muda yang lain seperti metamielosit, mielosit, promielosit dan mieloblast. Peningkatan jumlah sel muda ini juga terjadi akibat penghentian sementara pematangan sel neutrofil oleh mediator TNF- α sehingga sel muda neutrofil menjadi banyak bahkan dapat terjadi peningkatan absolut sel muda neutrofil.²²

Keseimbangan proinflamasi dan anti-inflamasi

Interaksi antara mediator proinflamasi dan anti-inflamasi dapat dilihat sebagai suatu perlawanan di antara pengaruh-pengaruh yang saling berlawanan. Jika mediator seimbang satu sama lain dan infeksi awal dapat dikalahkan, keseimbangan akan terjaga. Infeksi awal bisa sangat berat dan secara langsung menyebabkan SIRS dan MOD. Pada kebanyakan penderita yang dapat bertahan dari infeksi awal, keseimbangan antara proses proinflamasi dan anti-inflamasi tidak terjadi dan suatu respon inflamasi sistemik masif atau reaksi anti-inflamasi (imunodefisiensi) bisa mendominasi, atau keduanya bisa didapatkan.¹⁵

KESIMPULAN

Pada sepsis terjadi interaksi kompleks antara sejumlah mediator proinflamasi dan anti-inflamasi. Mediator proinflamasi yang penting pada sepsis meliputi: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, PAF, leukotrien, tromboksan A2. Sedangkan mediator anti-inflamasi sepsis meliputi: antagonis reseptor IL-1, IL-4, IL-10. Keseimbangan kedua macam mediator ini membantu perbaikan jaringan dan kesembuhan, namun jika keseimbangan hilang dapat terjadi perlukaan pada jaringan. Mortalitas sepsis tinggi saat level mediator proinflamasi dan anti-inflamasi tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Dellinger RP, Cinel I, Sharma S, Mink S.** Septic shock. [homepage on the

- internet]. c2009 [updated 2009 Aug 12]. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/168402>.
2. **Baudouin SV.** Sepsis. London: Springer, 2008.
 3. **Santhanam S, Tolan RW.** Sepsis. [homepage on the internet]. c2009 [updated 2009 Nov 13]. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/972559>.
 4. **Dolan S.** The sepsis syndrome. Dalam: ICR Annual Research Report. 2005: 54-7.
 5. **Wolfler A, Silvani P, Musicco M.** Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med.* 2008;34:1690-7.
 6. **Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT.** The epidemiology of severe sepsis in newborns, infants, and children in the U.S. *AJRCCM Articles in Press.* Dipublikasikan: Nov 14, 2002.
 7. **Vincent J, Carlet J, Opal SM,** eds. *The Sepsis Text.* New York: Kluwer Academic Publishers, 2002.
 8. **Hotchkiss RS, Karl IE.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *NEJM.* 2003;348(2):138-50.
 9. **Darmawan I.** Update On Sepsis. Edisi pertama. Jakarta: Farmedia, 2008.
 10. **Setiati TE, Soemantri A.** Sepsis Dan Disfungsi Organ Multipel Pada Anak. Semarang: Pelita Insani, 2009.
 11. **Remick DG.** Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1435-44.
 12. **Dinarello CA.** Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest.* 1997;112:321S-9S.
 13. **Pinsky MR.** Pathophysiology of sepsis and multiple organ failure: pro-versus anti-inflammatory aspects. Dalam: Ronco C, Bellomo R, Brendolan A (eds): Sepsis, Kidney and Multiple Organ Dysfunction. Basel: Karger. 2004;144:31-43.
 14. **Reinhart K, Karzai W.** Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lesson learned. *Crit Care Med.* 2001; 29: S121-5.
 15. **Neviere R.** Pathophysiology of sepsis. [homepage on the internet]. c2008 [updated 2008 May 27; cited 2008 May 27]. Diunduh dari: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=c_c_medi/. Diperbaharui: May 27, 2008.
 16. **Bochud P, Calandra T.** Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ.* 2003;326: 262-6.
 17. **Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA.** Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997;112:235-43.
 18. **Kellum JA, Kong L, Fink MP.** Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1655-63.
 19. **Hermawan GA.** Immunopatobiologi sepsis dan penatalaksanaannya. Dalam: *Proceeding Book Perhimpunan Peneliti Penyakit Tropik dan Infeksi (PETRI).* Surakarta: PETRI, 2007; p.31-43.
 20. **Aird WC.** Endothelium as a therapeutic target in sepsis. *Current Drug Targets* 2007;8(4):501-7.
 21. **Amersfoort ES, Berkel TJ, Kuiper J.** Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(3): 379-414.
 22. **Guntur AH.** SIRS dan Sepsis: imunologi, diagnosis dan penatalaksanaannya. Surakarta: Sebelas Maret University Press, 2006; p.1-16.
 23. **Kumar S, Rizvi M.** Prognostic serum tumor necrosis factor- α in paediatric patients with sepsis. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3(6):437-41.