

Referat

Tinjauan Immunopatogenesis dan Tatalaksana Sepsis



Penyusun

Dr. Stevent Sumantri

0806484742

Residen Tahap II
Divisi Tropik Infeksi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/RSUPNCM
Jakarta, Mei 2012

DAFTAR ISI

Pendahuluan	3
Tinjauan pustaka	5
Patofisiologi.....	5
Pengenalan pejamu terhadap komponen mikrobial.....	5
Amplifikasi sinyal	7
Migrasi netrofil	7
Kaskade koagulasi.....	8
Respons umpan balik inflamatorik	10
Mekanisme kegagalan organ.....	12
Kegagalan fungsi hati pada sepsis dan syok sepsis	17
Karakteristik disfungsi miokardial pada sepsis.....	18
Kerusakan paru pada sepsis	20
Koagulopati intravaskular diseminata pada sepsis	22
Kerusakan ginjal akut pada sepsis	22
Tatalaksana sepsis ^{3, 4, 6, 9, 31, 32}	23
Identifikasi pasien dengan risiko tinggi	23
Terapi.....	26
Strategi tambahan	31
Kesimpulan.....	34
referensi	35

PENDAHULUAN

Studi oleh Martin et al memperkirakan insidens sepsis di Amerika Serikat (AS) sebanyak 240 kasus per 100.000 orang, dan Angus et al melaporkan 300 kasus sepsis berat per 100.000 orang. Insidens diproyeksikan meningkat sebanyak 1,5% per tahun. Laju mortalitas yang dilaporkan pada studi-studi ini juga dilaporkan serupa, mulai dari 17,9% untuk sepsis sampai 28,6% untuk sepsis berat. Angka-angka ini diterjemahkan menjadi kurang lebih 750.000 episode baru untuk sepsis berat, dengan mortalitas tahunan berkisar 220.000 (29%) di AS.^{1,2}

Dua konferensi besar telah mendefinisikan sepsis, pertama tahun 1992 mengajukan konsep *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), mengenali perubahan patofisiologi yang terjadi tanpa adanya kultur darah positif. Kriteria SIRS dilampirkan pada table 1. Sepsis sendiri mewakili SIRS yang diinduksi oleh infeksi, sepsis berat adalah sepsis dengan disfungsi salah satu organ atau system organ dan syok sepsis adalah sepsis berat dengan hipotensi.³⁻⁵

Tabel 1. Kriteria untuk Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS), diadaptasi dari konferensi konsensus *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*.^{4,6}

Dua atau lebih dari kriteria berikut dibutuhkan:

1. Suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$
2. Laju nadi >90 kali per menit
3. Laju pernapasan >20 kali per menit atau $\text{pCO}_2 <32\text{mmHg}$ atau membutuhkan ventilasi mekanik
4. Leukosit $>12.000/\text{mm}^3$ atau $<4000/\text{mm}^3$ atau $>10\%$ bentuk imatur

Sepsis mewakili SIRS yang diinduksi oleh infeksi

Pada tahun 2001, konferensi definisi sepsis internasional memodifikasi model SIRS dan mengembangkan sebuah pandangan luas mengenai sepsis. Konferensi ini mengembangkan konsep sistem penderajatan untuk sepsis berdasarkan empat karakteristik terpisah yang disebut sebagai PIRO. Huruf P mewakili predisposisi, mengindikasikan kondisi-kondisi ko-morbid yang akan menurunkan kesintasan. Huruf I mewakili infeksi, yang merefleksikan pengetahuan klinis bahwa beberapa organisme patogen lebih letal dibandingkan yang lainnya. Huruf R mewakili respons terhadap adanya infeksi, termasuk timbulnya SIRS. Huruf terakhir yakni O mewakili disfungsi organ dan termasuk kegagalan organ, termasuk kegagalan sistem seperti sistem koagulasi.^{6,7}

Sindrom sepsis terjadi sepanjang suatu kontinum penyakit yang termasuk sepsis berat dan syok sepsis, berdasarkan terjadinya disfungsi organ terkait sepsis. Sindrom disfungsi organ multipel merupakan sumber utama morbiditas dan mortalitas pasien yang dirawat pada unit

intensif dan timbul pada sekitar 15% pasien yang dirawat intensif. Beberapa telah berspekulasi bahwa kondisi medis komorbid seperti kanker, HIV, diabetes dan penyalahgunaan alkohol dapat mempunyai efek terhadap progresivitas penyakit sepsis. Telah ditemukan bahwa komorbiditas mempengaruhi risiko dan hasil akhir sepsis, dan komorbid kumulatif dikaitkan dengan insidens disfungsi organ yang meningkat. Evolusi disfungsi organ pada proses sepsis dapat memberikan informasi kritis mengenai respons pejamu, patofisiologi dan aplikasi optimal untuk terapi spesifik. Oleh karena disfungsi organ bertanggung jawab untuk morbiditas dan mortalitas sepsis, maka pengenalan awal sangat penting dalam tatalaksana.⁸

Tabel 2. Konsep PIRO

	Klinis	Pemeriksaan lain
P (Predisposisi)	Usia, penyalahgunaan alkohol, steroid atau terapi immunosupresif	Monitoring imunologik, faktor genetik
I (Infeksi)	Spesifik lokasi (eq. pneumonia, peritonitis)	Rontgen, CT scan, bakteriologi
R (Respons)	Malaise, suhu, laju napas, laju nadi	Leukosit, CRP, PCT, APTT modifikasi
O (disfungsi Organ)	Tekanan arterial, produksi urin, skor koma Glasgow	PaO ₂ /FiO ₂ , kreatinin, bilirubin, trombosit
APTT: Activated partial thromboplastin time; CRP: C-reactive protein; CT: Computed tomography; PCT: Procalcitonin		

Sepsis sebagaimana telah disebutkan di atas, merupakan suatu sindrom dengan dampak yang besar, baik dari segi morbiditas, mortalitas maupun biaya yang dikeluarkan untuk menatalaksana pasien rawat inap. Pengertian sepsis baik dari segi patofisiologi maupun manifestasi klinis amat penting dalam hal menentukan keberhasilan perawatan sepsis.⁹

TINJAUAN PUSTAKA

PATOFISIOLOGI

Sepsis menggambarkan suatu sindrom klinis kompleks yang timbul pada saat respons awal pejamu yang sesuai terhadap infeksi menjadi teramplifikasi dan kemudian mengalami disregulasi. Penentuan komponen struktural bakteri yang bertanggung jawab menginisiasi proses sepsis menjadi penting, tidak hanya untuk memahami mekanisme mendasar, namun juga untuk mengidentifikasi target terapi potensial. Pola-pola bakterial ini, yang dikenali oleh sistem imun tubuh, telah dikenal sebagai *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs), meskipun mungkin lebih akurat untuk disebut sebagai *microorganism associated molecular patterns* oleh karena belum jelas bagaimana pejamu membedakan antara sinyal patogen dengan komensal.

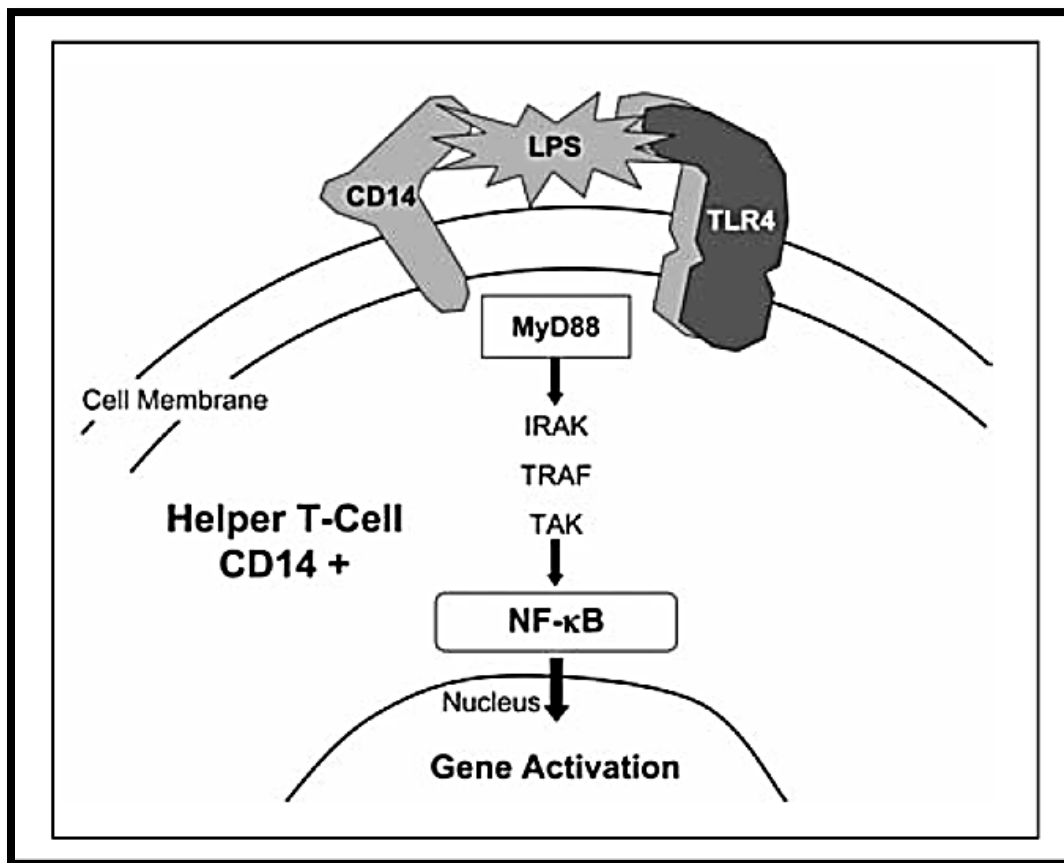
Pada bakteri gram negatif, lipopolisakarida (LPS, juga disebut sebagai endotoksin) memainkan peranan penting. LPS tertanam pada membran luar, dan bagian molekul yang disebut sebagai lipid A terkait pada dinding sel bakterial. Pada bakteri gram positif tidak terdapat endotoksin, namun fitur penting pada bakteri golongan ini adalah kemampuannya untuk memproduksi eksotoksin poten. Eksotoksin gram positif menarik perhatian besar, oleh karena mereka memperlihatkan sifat-sifat sebagai superantigen, yang dapat berikatan secara aktif terhadap kompleks histokompatibilitas mayor kelas II dan juga domain-domain V β reseptor limfosit T. Sifat-sifat ini membuat mereka dapat menyebabkan aktivasi sel T secara masif dan melepaskan limfokin-limfokin pro-inflamasi. Sindrom paling dikenal adalah sindrom renjatan toksik yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* penghasil toksin sindrom renjatan toksik 1 (TSST-1; *toxic shock syndrom toxin-1*) dan eksotoksin pirogenik dari *Streptococcus pyogenes*. Peptidoglikan dan asam lipoteikoat dari dinding sel gram positif dapat berikatan kepada reseptor permukaan sel dan bersifat pro-inflamatorik, meskipun demikian mereka lebih kurang aktif dibandingkan dengan LPS. Hubungan mereka dengan patogenesis sepsis klinis masih belum pasti.⁹⁻¹¹

PENGENALAN PEJAMU TERHADAP KOMPONEN MIKROBIAL

Ketidakmampuan untuk mengidentifikasi sebuah reseptor LPS selama ini menjadi penghalang untuk memahami bagaimana bakteri gram negatif dapat menginisiasi respons sepsis; aktivasi sel pejamu tergantung pada adanya protein pengikat LPS (LPB, *LPS binding protein*) dan reseptor opsonik CD14. Meskipun CD14 awalnya diidentifikasi sebagai ko-reseptor esensial yang memerantarai aktivasi monosit oleh LPS, perkembangan terbaru menunjukkan bahwa sel

ini juga berperan dalam aktivasi oleh komponen-komponen dinding sel gram positif, seperti peptidoglikan, memerantarai apoptosis makrofag dan penting dalam transfer LPS antara protein-protein serum yang mempunyai kemampuan mengikat LPS seperti LBP dan lipoprotein serum.

Meskipun penemuan CD14 mewakili suatu langkah ke depan signifikan dalam memahami respons pejamu terhadap LPS, fakta bahwa mCD14 tidak mempunyai ekor intraselular berarti bahwa masih belum jelas bagaimana ligasi kompleks LPS-LBP dapat menyebabkan aktivasi selular. Ketidakpastian ini dipecahkan dengan penemuan sekelompok reseptor serupa-Toll (*Toll-like Receptors*, TLR). TLR mempunyai domain intraselular yang homolog terhadap reseptor IL-1 dan IL-18. Protein adapter memfasilitasi pengikatan terhadap kinase terkait reseptor, yang kemudian menginduksi faktor 6 terkait reseptor TNF, menyebabkan translokasi nuklear dari faktor nuklear κ B dan akhirnya menyebabkan aktivasi promotor gen sitokin. Saat ini telah diidentifikasi 10 TLR yang mempunyai spesifisitas ligan luas, termasuk protein bakterial, fungal dan khamir, dengan TLR 4 merupakan reseptor LPS, TLR2 terutama untuk mengenali struktur dinding sel gram positif, TLR5 merupakan reseptor flagelin dan TLR9 mengenali elemen CpG pada DNA bakteri.⁹⁻¹⁴



Gambar 1. Lipopolisakarida, komponen dinding sel bakteri gram negatif dikenali oleh TLR4 dan CD14 pada permukaan sel imun. Hal ini akan mengaktivasi kaskade intraselular, yang menghasilkan aktivasi gen-gen dependen NFκB.

AMPLIFIKASI SINYAL

Setelah terjadi interaksi awal antara pejamu dan mikroba, terjadi aktivasi respons imun alami luas yang mengkoordinasikan respons pertahanan, baik komponen humoral maupun selular. Sel-sel mononuklear melepaskan sitokin-sitokin pro-inflamasi klasik seperti IL-1, IL-6 dan TNFα, namun juga beberapa sitokin lainnya seperti IL-12, IL-15 dan IL-18 serta juga beberapa molekul-molekul kecil dilepaskan. TNFα dan IL-1 merupakan sitokin inflamasi prototipik yang memerantarai banyak fitur imunopatologis dari renjatan karena LPS. Sitokin-sitokin ini dilepaskan pada 30-90 menit setelah paparan terhadap LPS, mengaktifkan kaskade inflamasi derajat dua termasuk sitokin, mediator lipid dan spesies oksigen reaktif serta juga meningkatkan produksi molekul-molekul adhesi sel, yang kemudian menginisiasi migrasi sel inflamatorik ke dalam jaringan.

Salah satu konsep paling menarik mengenai pengenalan pejamu dan amplifikasi sinyal setelah rangsangan dengan mikroba adalah toleransi. Paparan makrofag terhadap LPS atau stimulus proinflamatorik lainnya, seperti sitokin TNF-α, dapat menginduksi keadaan toleransi yang akan menyebabkan penurunan aktivasi setelah paparan dengan LPS atau mediator inflamasi berikutnya. Diantara mekanisme-mekanisme yang ada, penurunan ekspresi TLR telah diduga sebagai penyebabnya. Bruniati et al telah mendemonstrasikan secara elegan bahwa ekspresi TLR 2 dan 4 di dalam monosit pasien sepsis tetap terjaga, meskipun mereka menemukan produksi sitokin-sitokin yang lebih rendah setelah stimulus inflamatorik. Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa regulasi menurun yang ditemukan pada pasien dengan sepsis berat dan syok sepsis nampaknya terkait dengan jalur intraselular dan bukan oleh karena ekspresi TLR. Bukti-bukti tak langsung dari beberapa peneliti telah mendemonstrasikan hal ini, dengan menggunakan LPS terbiotinilasi dan *flow cytometry* untuk mempelajari interaksi LPS-monosit dan aktivasi selular terinduksi LPS pada darah pasien sepsis. Lebih jauh lagi, kelompok yang sama telah mendemonstrasikan bahwa netrofil dari pasien sepsis mempertahankan kapasitasnya untuk fagositosis dan menghasilkan pula spesies oksigen reaktif. Apabila disatukan, temuan-temuan ini menunjukkan bahwa toleransi merupakan suatu fenomena terkait respons makrofag dan tidak terkait dengan ekspresi TLR.⁹⁻¹⁴

MIGRASI NETROFIL

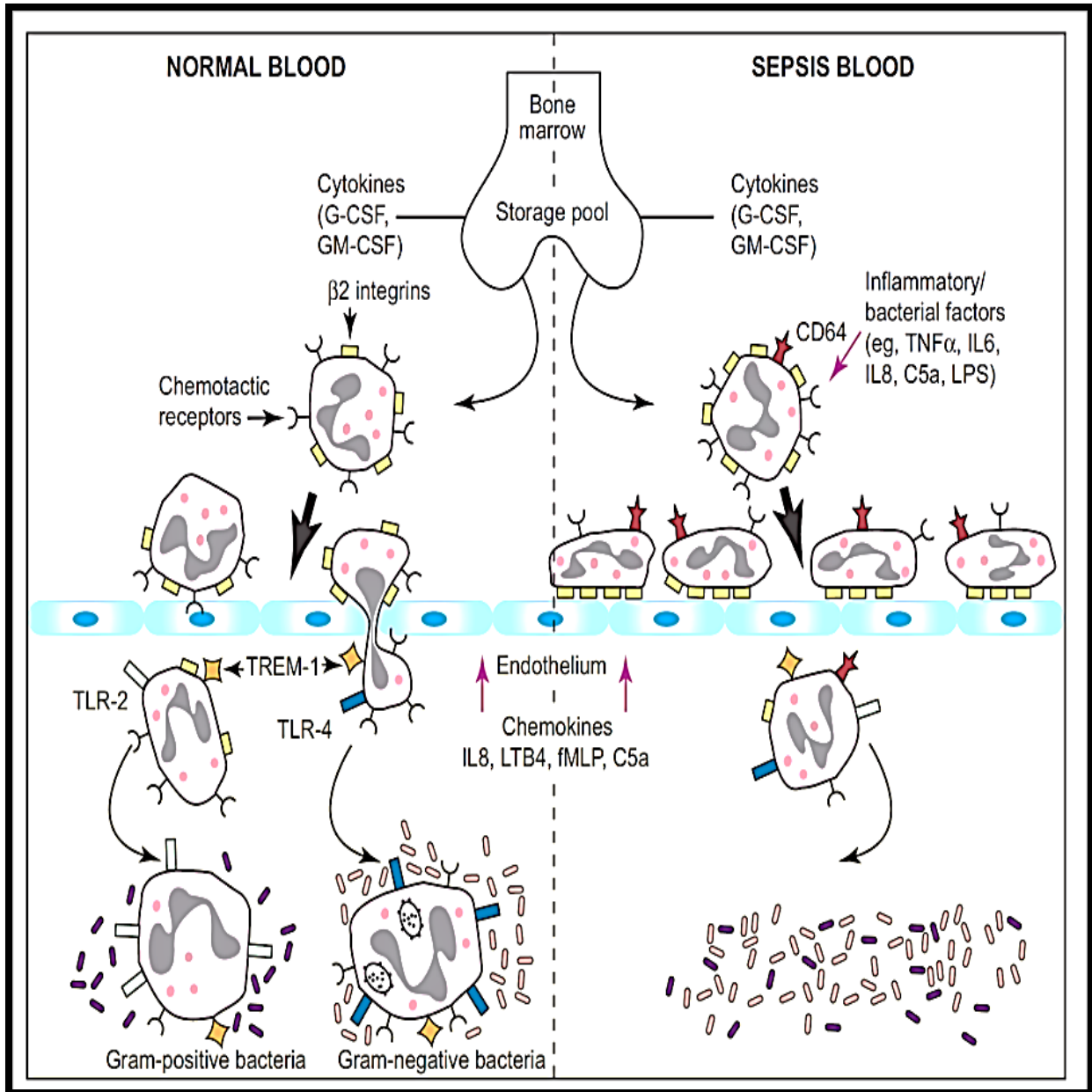
Netrofil mempunyai peran ganda di dalam sepsis. Pada satu sisi, sel-sel ini penting untuk kontrol lokal pertumbuhan bakteri dan oleh karenanya juga untuk mencegah diseminasi bakterial. Pada sisi lain, netrofil memainkan peranan penting dalam aktivasi endotel dan

timbulnya kegagalan organ. Kelompok Cunha telah menyarankan bahwa migrasi netrofil ke fokus infeksi yang terganggu dikaitkan dengan mortalitas tinggi dan peningkatan jumlah bakteri pada eksudat peritoneal dan darah pada suatu model ligasi caecal dan CLP pungsi pada tikus. Sebaliknya, pada sepsis subletal, migrasi netrofil tidak tertekan dan infeksi bakterial terbatas pada kavitas peritoneal, sehingga tidak terdapat mortalitas signifikan. Mereka telah mendemonstrasikan bahwa jalur oksida nitrat dan sinyal TLR terlibat dalam proses ini.⁹⁻¹⁴

KASKADE KOAGULASI

Sitokin juga penting dalam menginduksi efek prokoagulan pada sepsis. Gangguan koagulasi sering terjadi pada sepsis, dan 30-50% pasien mempunyai bentuk klinis yang lebih berat yakni koagulasi intravaskular diseminata. Jalur koagulasi awalnya diinisiasi oleh LPS dan komponen-komponen mikrobial lainnya, menginduksi faktor jaringan dalam sel-sel mononuklear dan endotelial. Faktor jaringan mengaktifasi beberapa kaskade proteolitik serial yang menyebabkan konversi protrombin menjadi trombin yang kemudian menghasilkan fibrin dari fibrinogen (gambar 3). Secara bersamaan, mekanisme regulasi fibrinolitik (pemecahan fibrin oleh plasmin) terganggu oleh karena kadar *plasminogen-activator inhibitor type-1* (PAI-1) yang tinggi sehingga mencegah pembentukan plasmin dari plasminogen. Hasil akhirnya adalah peningkatan produksi dan penurunan pembuangan fibrin, sehingga menyebabkan sumbatan-sumbatan fibrin pada pembuluh darah kecil, mengganggu perfusi jaringan dan fungsi organ. Sitokin-sitokin proinflamasi, secara khusus IL-1 dan IL-6 merupakan penginduksi kuat koagulasi, sebaliknya IL-10 mengatur koagulasi dengan menghambat ekspresi faktor jaringan dalam monosit.⁹⁻¹⁴

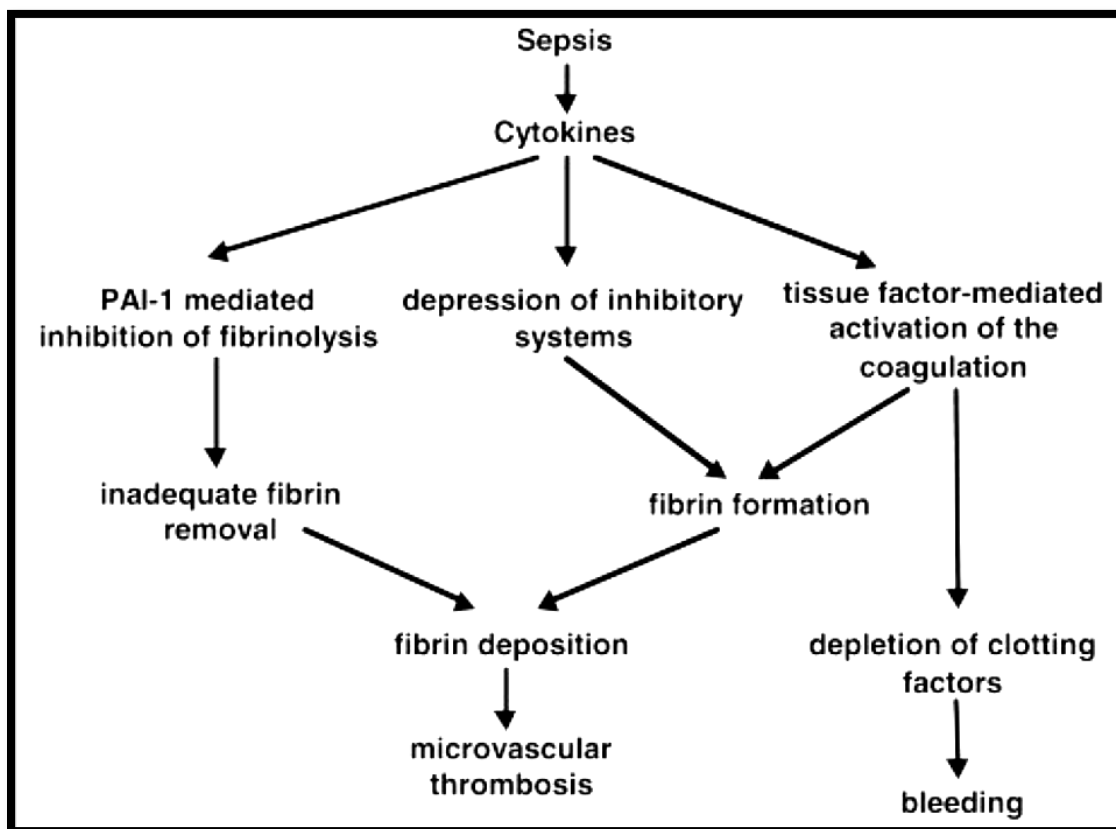
Penyebab tambahan keadaan prokoagulan pada sepsis adalah penekanan protein-protein antikoagulan alamiah, yakni protein C, antitrombin dan inhibitor jalur faktor jaringan. Antikoagulan-antikoagulan alamiah ini penting oleh karena mereka memiliki sifat anti-inflamasi sebagai tambahan dari efek mereka terhadap produksi trombin. Efek-efek ini termasuk pelepasan TNF- α monosit dengan menghambat aktivasi faktor-faktor transkripsi NF κ B dan protein aktivator (AP-1). Perhatian khusus diberikan terhadap protein C, yang dikonversi kedalam bentuk aktif pada saat trombin berikatan dengan trombomodulin, suatu glikoprotein transmembran. Setelah aPC terbentuk, terjadi disosiasi dari reseptor protein C endotelial (EPCR) sebelum berikatan dengan protein S, menghasilkan inaktivasi faktor-faktor Va dan VIIIa dan kemudian menghambat kaskade koagulasi. Pada pasien sepsis, kadar aPC menurun dan ekspresi trombomodulin dan EPCR endotelial terganggu, sehingga memberikan dukungan terhadap pendapat bahwa penggantian aPC dapat memberikan nilai terapeutik.⁹⁻¹⁶



Gambar 2. Model untuk disregulasi rekrutmen netrofil terhadap infeksi bakterial dalam jaringan non-pulmonar pada keadaan normal (kiri) dan pada sepsis (kanan). Faktor-faktor stimulasi koloni (*granulocyte colony stimulating factor* G-CSF dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* GM-CSF) menginduksi pelepasan netrofil dari sumsum tulang. Pada keadaan normal, sejumlah besar netrofil darah tepi memasuki daerah infeksi bakterial dengan pertama menempel pada sel endotel dan kemudian bermigrasi seiring dengan gradien faktor-faktor kemotaktik. Faktor-faktor kemotaktik ini dihasilkan pada lokasi patogen. Netrofil menggunakan TLR 2 atau 4 untuk berinteraksi dengan pola molekular terkait patogen pada bakteri untuk memfagosit dan mengeliminasi patogen. Sebaliknya, netrofil pada pasien sepsis mempunyai peningkatan ekspresi integrin permukaan, yang menyebabkan pengikatan kuat pada sel endotel. Sebagai akibatnya, netrofil tetap terikat pada sel endotel dan gagal untuk bermigrasi secara adekuat ke dalam lokasi infeksi bakterial.

RESPONS UMPAN BALIK INFLAMATORIK

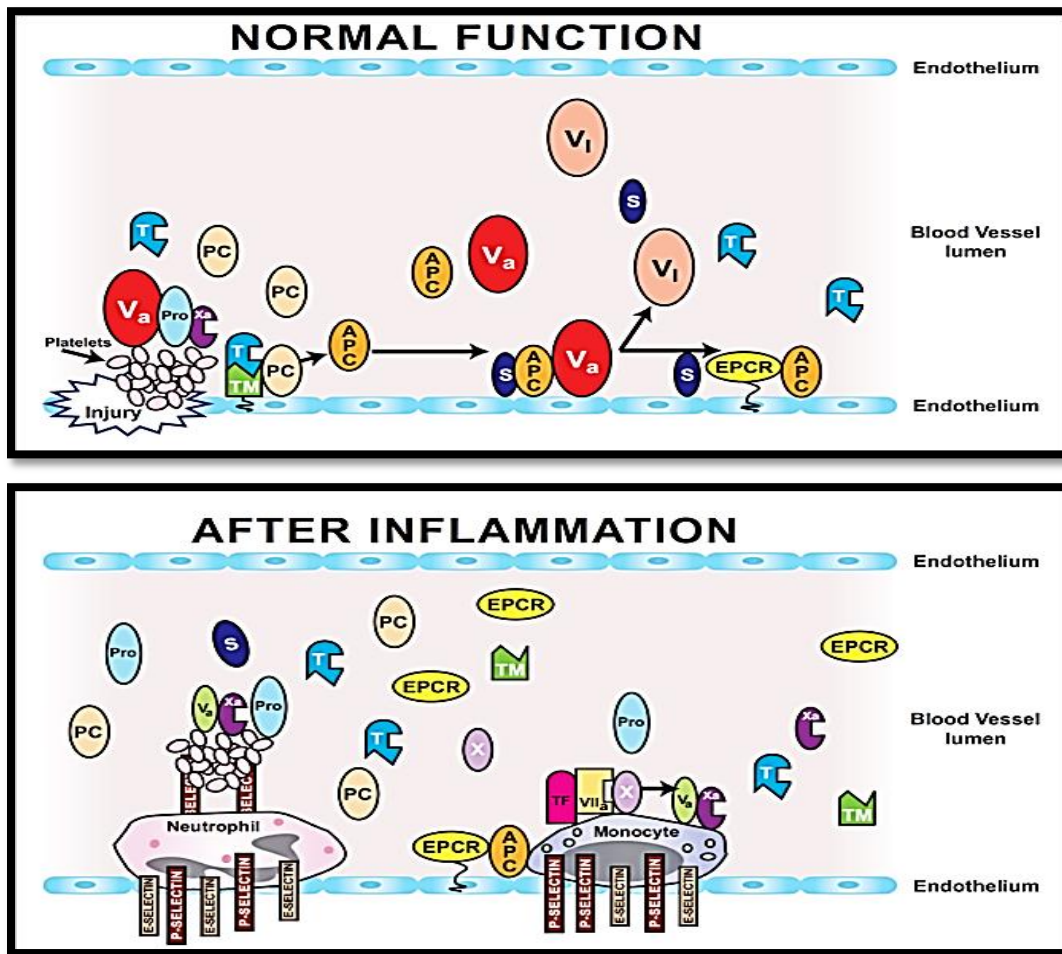
Respons pro-inflamasi nyata yang timbul pada sepsis diseimbangkan oleh sekumpulan molekul regulator-umpan balik yang berusaha untuk mengembalikan keseimbangan imunologikal. Sitokin-sitokin umpan balik inflamatorik termasuk antagonis-antagonis seperti reseptor TNF solubel dan antagonis reseptor IL-1, reseptor umpan seperti reseptor IL-1 tipe II, inaktivator kaskade komplemen dan sitokin-sitokin anti-inflamasi di mana IL-10 merupakan prototipe. Seiring dengan reaksi ini, respons pejamu terhadap trauma termasuk perubahan nyata pada aktivitas metabolik (peningkatan produksi kortisol dan pelepasan katekolamin), induksi protein fase akut dan aktivasi endotelial dengan regulasi meningkat molekul-molekul adhesi dan pelepasan prostanooid serta faktor aktivasi trombosit (PAF-*platelet activating factors*).



Gambar 3. Imbalans koagulasi pada saat sepsis. Imbalans antara aktivasi koagulasi dan fibrinolisis serta penurunan mekanisme antikoagulan dapat dilihat pada gambar di atas.

Sisi lain dari regulasi menurun sistem imunitas yang timbul pada sepsis adalah timbulnya apoptosis limfosit; beberapa analisis otopsi jaringan telah menunjukkan adanya deplesi selektif limfosit B dan CD4+. Proses ini dan akibat fungsionalnya dipandang sebagai bagian dari keadaan immunosupresi yang lebih luas, dikarakteristikan dengan hiporesponsif sel T dan anergi, yang timbul pada sebagian besar pasien sepsis dan dipandang sebagai respons keseimbangan (dan

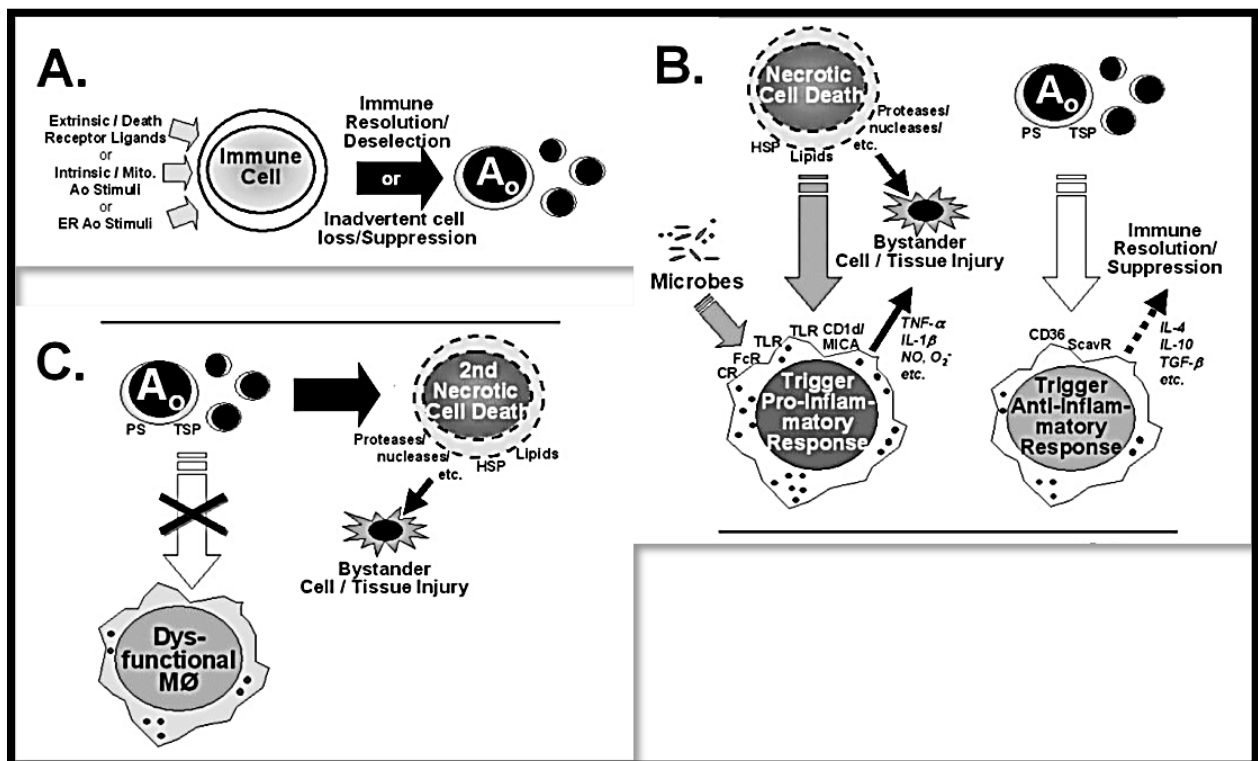
terkadang respons berlebihan) terhadap keadaan proinflamasi awal. Oleh karena respons berlebihan ini beberapa peneliti memandang respons inflamasi umpan balik sebagai penyebab perhatahan pejamu yang inadkuat terhadap infeksi dan merupakan sebagai mediator potensial sepsis serta kegagalan organ progresif. Beberapa peneliti telah berusaha membuktikan pendapat bahwa pembalikan keadaan immunosupresif ini mungkin mempunyai peranan terapeutik.^{12,17-21}



Gambar 3. Kendali koagulasi pada vaskulator normal dan inflamasi. Panel atas, fungsi normal. Trauma vaskular, pada bagian bawah dinding pembuluh darah, menginisiasi aktivasi protrombin (pro), kemudian menginduksi pembentukan trombin (T). Aktivasi protrombin melibatkan pembentukan kompleks antara faktor Va dan Xa. Trombin kemudian berikatan dengan trombomodulin (TM) pada sisi luminal dinding sel endotelial, dan kompleks trombin-TM merubah protein C menjadi aPC. APC kemudian berikatan dengan protein S (S) pada permukaan sel endotelial. Kompleks yang terdiri atas protein S dan aPC kemudian merubah faktor Va menjadi kompleks inaktif (Vi). Protein S dan aPC juga berinteraksi dengan EPCR. Panel bawah, setelah inflamasi. Selama inflamasi mediator-mediator spesifik menyebabkan hilangnya trombomodulin dari permukaan sel endotelial. Molekul-molekul adesi leukosit sel endotelial berikatan dengan faktor VIIa. Kompleks TF-VIIa merubah faktor X menjadi Xa, yang kemudian berikatan dengan faktor Va untuk menghasilkan trombin dari protrombin. Hanya sedikit protein C yang terbentuk dan kekurangan jumlah protein S juga menyebabkan ketidakefektifan protein C yang telah terbentuk. Akibatnya Va tidak teraktivasi dan kompleks aktivasi protrombin terstabilisasi.

MEKANISME KEGAGALAN ORGAN

Penyebab akhir kematian pada pasien dengan sepsis adalah kegagalan organ multipel. Terdapat hubungan erat antara derajat keberatan disfungsi organ terhadap perawatan intensif dan kemungkinan kesintasan serta antara jumlah organ yang gagal dengan risiko kematian. Mekanisme ini melibatkan deposisi fibrin luas yang menyebabkan oklusi mikrovaskular, timbulnya eksudat jaringan yang kemudian mengganggu oksigenasi adekuat dan gangguan hemostasis mikrovaskular yang timbul dari elaborasi zat-zat vasoaktif seperti PAF, histamin dan prostanoïd. Infiltrat selular, terutama netrofil, merusak jaringan secara langsung dengan melepaskan enzim lisosomal dan radikal-radikal bebas turunan superoksida. TNF- α dan sitokin-sitokin lainnya meningkatkan ekspresi sintase oksida nitrat terinduksi dan peningkatan produksi oksida nitrat lebih lanjut akan menyebabkan instabilitas vaskular dan juga berkontribusi terhadap depresi miokardial yang timbul pada sepsis.^{22,23}



Gambar 4. Deskripsi beberapa mekanisme immunosupresi yang mungkin terjadi. (A) Hipotesis sederhana yang menyatakan bahwa disfungsi imun yang diamati merupakan hasil dari kehilangan apoptotik potensial/kapasitas sel imun sebagai akibat dari aktivasi jalur apoptotik ekstrinsik atau intrinsik. (B) Jalur alternatif, efek dari bersihan material sel nekrotik dan atau apoptotik terhadap fenotipe makrofag (pro-inflamatorik vs. anti-inflamatorik/immunosupresif) dipertimbangkan pada saat fungsi fagositik normal. (C) Terakhir, suatu skema di mana fungsi fagositik ditekan, sehingga menghambat bersihan apoptotik, kemudian membuat sel-sel apoptotik berpindah ke arah nekrosis sekunder, yang selanjutnya membuat kerusakan sampingan.

Hipoksia jaringan yang timbul pada sepsis digambarkan dengan hutang oksigen, misalnya perbedaan antara hantaran oksigen dengan kebutuhan oksigen. Beratnya hutang oksigen terkait dengan hasil akhir sepsis, dan strategi yang dirancang untuk mengoptimalkan hantaran oksigen ke jaringan dapat memperbaiki kesintasan. Sebagai tambahan terhadap hipoksia, sel dapat menjadi disoksik semisal tidak mampu untuk mengutilisasi oksigen yang tersedia. Data-data terbaru menunjukkan bahwa hal ini mungkin merupakan akibat dari kelebihan produksi oksida nitrat, oleh karena biopsi otot skeletal dari pasien sepsis menunjukkan bukti-bukti adanya gangguan respirasi mitokondrial, yang dihambat oleh oksida nitrat.^{9,10,13,22,23}

Komunikasi silang antara sitokin dan neurohormon merupakan pangkal pemulihan homeostasis selama stres. Produksi dan pelepasan vasopresin serta hormon pelepas kortikotropin ditingkatkan oleh TNF dan interleukin-1, 6 dan 2 yang beredar, dengan ekspresi lokal interleukin 1 dan NO serta oleh serabut-serabut vagal aferen. Terlebih lagi, sintesis kortisol dimodulasi oleh ekspresi lokal interleukin-6 dan TNF α . Hormon-hormon yang diregulasi meningkat membantu untuk mempertahankan homeostasis kardiovaskular dan metabolisme selular serta melokalisasi fokus inflamasi.

Gangguan respons endokrin sampai sepsis dapat terjadi sebagai akibat dari sitokin, apoptosis neuronal, gangguan metabolik dan juga iskemik pada kelenjar-kelenjar hipotalamik-hipofisis dan adrenal serta oleh pemberian obat-obatan. Gangguan fungsi kelenjar adrenal dan produksi vasopresin timbul pada setengah dan sepertiga kasus syok sepsis, dan berkontribusi pada hipotensi dan kematian. Gangguan endokrin lainnya pada saat sepsis tidak mempunyai mekanisme dan akibat yang jelas.⁹⁻¹⁴

Imunomodulasi merupakan suatu jaringan interaksi yang kompleks dan saling tumpang tindih antara zat-zat yang bekerja sama untuk mengendalikan serangan berat terhadap tubuh. Namun, jaringan ini juga dapat menyebabkan gangguan terhadap tubuh dan menimbulkan keadaan yang disebut sebagai SIRS dan MODS. Saat ini terdapat suatu hipotesis yang diajukan untuk menjelaskan keadaan paradoksikal ini yang diamati pada pasien-pasien sakit kritis. Lima stadium (gambar 5) yang terdapat pada perkembangan disfungsi organ multipel adalah sebagai berikut:^{17,18,20}

1. Reaksi lokal pada lokasi trauma atau infeksi
2. Respons sistemik awal
3. Inflamasi sistemik masif
4. Imunosupresi berlebihan
5. Disonansi imunologik

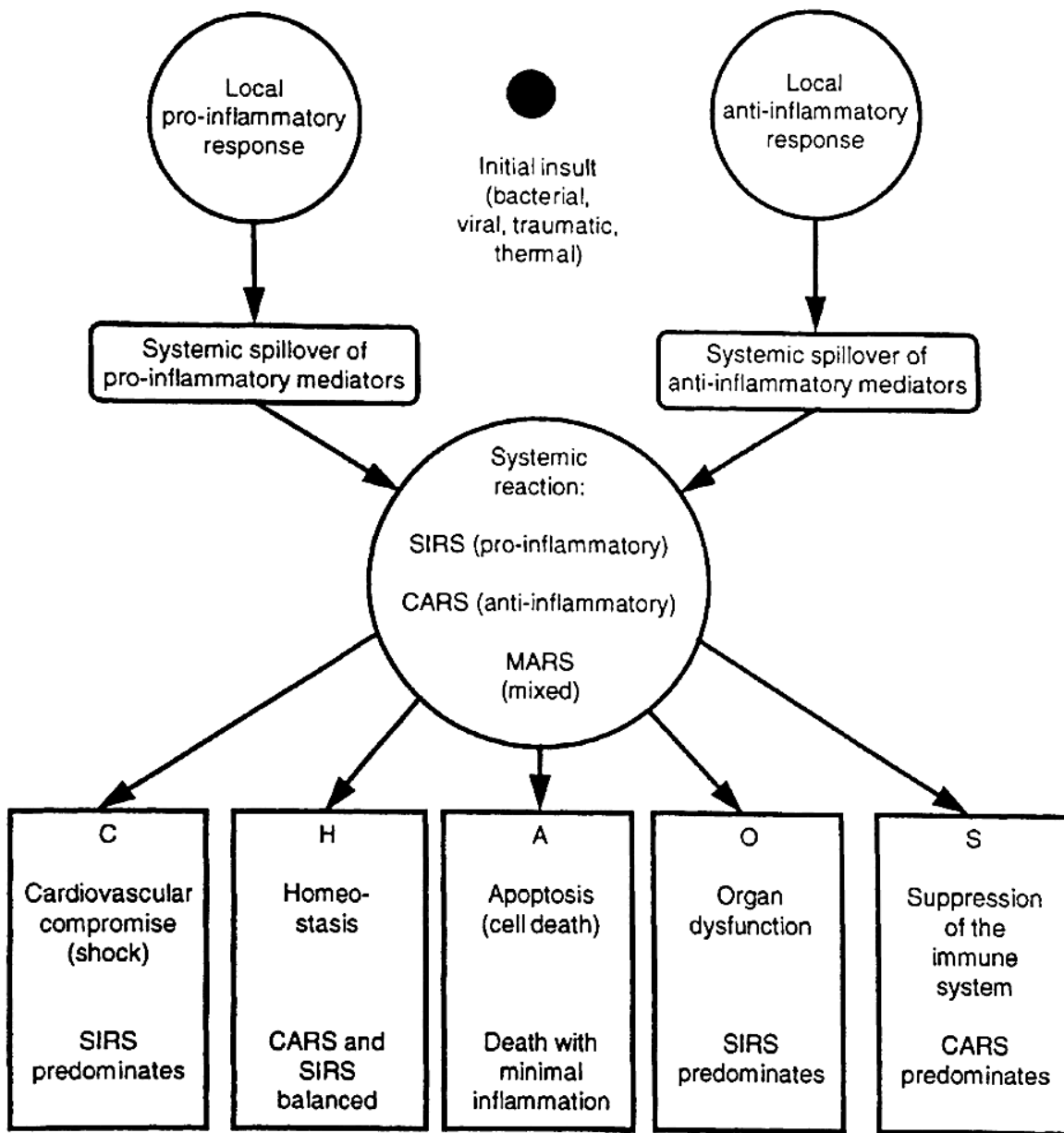


FIGURE 4. New concepts for the clinical sequelae of sepsis, SIRS, CARS, and MARS. (This figure is an adaptation of Figure 1 by Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med 1996; 24:1125-28.)

Gambar 5. Konsep untuk sekuel klinis sepsis, SIRS, CARS dan MARS.

Stadium 1

Sebelum timbulnya SIRS atau MODS terjadi gangguan seperti nidus infeksi, kerusakan traumatik (termasuk luka bedah), luka bakar atau pankreatitis yang menyebabkan pelepasan berbagai macam mediator ke dalam lingkungan mikro. Respons awal tubuh adalah untuk menginduksi

keadaan proinflamatorik, di mana mediator-mediator mempunyai efek tumpang tindih multipel yang dirancang untuk membatasi kerusakan baru dan untuk menghambat kerusakan yang telah timbul. Reaksi-reaksi ini akan menghancurkan jaringan rusak, membantu pertumbuhan jaringan baru dan memerangi organisme patogenik, sel neoplastik dan antigen asing (tabel 3).

Tabel 3. Daftar sebagian dari molekul-molekul proinflamatorik dan anti-inflamatorik

Molekul proinflamatorik		Molekul antiinflamatorik
TNF α	Tromboksan	IL-1ra
IL-1 β	Faktor aktivasi trombosit	IL-4
IL-2	Molekul adhesi solubel	IL-10
IL-6	Neuropeptida vasoaktif	IL-13
IL-8	Fosfolipase A2	Reseptor IL-1 tipe II
IL-15	Kinase tirosin	Faktor perubah pertumbuhan- β epinefrin
Elastase netrofil	Inhibitor aktivator plasminogen-1	Reseptor TNF α solubel
IFN- γ	Pembentukan radikal bebas	Antagonisme reseptor leukotrien B4
Kinase protein	CD14	Rekombinan CD-14 solubel
MCP-1*	Prostasiklin	Protein pengikat LPS*
MCP-2	Prostaglandin	
Faktor inhibitor leukemia (faktor-D)		

MCP = protein kemoatraktan monosit; LPS= lipopolisakarida

Suatu respons anti-inflamatorik kompensatorik yang segera timbul memastikan bahwa efek dari mediator-mediator inflamasi ini tidak menjadi destruktif. Molekul-molekul seperti IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, reseptor faktor nekrosis tumor solubel (TNF-ot), antagonis reseptor IL-1, faktor perubah pertumbuhan β dan lainnya yang masih belum ditemukan bekerja untuk menekan ekspresi kompleks histokompatibilitas II monositik, menekan aktivitas penghantaran antigen dan menurunkan kemampuan sel untuk menghasilkan sitokin-sitokin inflamatorik. Kadar lokal baik mediator-mediator proinflamatorik dan anti-inflamatorik dapat secara substansial lebih tinggi dibandingkan yang ditemukan secara sistemik.

Stadium 2

Apabila gangguan awal cukup berat, pertama mediator proinflamatorik dan kemudian anti-inflamatorik akan timbul pada sirkulasi sistemik melalui berbagai mekanisme. Adanya mediator-mediator proinflamatorik di dalam sirkulasi adalah bagian dari respons normal terhadap infeksi

dan merupakan sinyal peringatan bahwa lingkungan mikro tidak mampu mengendalikan gangguan awal. Mediator-mediator proinflamatorik membantu untuk merekrut netrofil, sel dan B, trombosit dan faktor-faktor koagulasi ke lokasi kerusakan atau infeksi. Kaskade ini merangsang suatu respons anti-inflamatorik sistemik kompensatorik, yang biasanya akan menekan secara cepat respons proinflamatorik. Sedikit, bila ada, tanda dan gejala klinis yang ditimbulkan organ-organ mungkin dapat dipengaruhi oleh kaskade inflamatorik, namun disfungsi organ signifikan jarang ditemukan.

Stadium 3

Kehilangan regulasi respons proinflamatorik menghasilkan suatu manifestasi reaksi sistemik masif sebagai temuan klinis SIRS. Mendasari temuan klinis adalah perubahan-perubahan patofisiologi yang termasuk sebagai berikut: (1) Disfungsi endotelial progresif, menyebabkan peningkatan permeabilitas mikrovaskular. (2) Pembentukan lumpur trombosit yang menghambat sirkulasi mikro, menyebabkan maldistribusi aliran darah dan mungkin menyebabkan iskemia, yang kemudian akan menyebabkan trauma reperfusi dan menginduksi protein renjatan panas. (3) Aktivasi sistem koagulasi dan mengganggu jalur inhibitorik protein C dan S. (4) Vasodilatasi berat, transudasi cairan dan maldistribusi aliran darah dapat menyebabkan syok berat. Disfungsi organ dan akhirnya kegagalan akan diakibatkan oleh perubahan-perubahan ini kecuali segera terjadi pemulihan homeostasis.

Stadium 4

Terdapat kemungkinan reaksi anti-inflamatorik kompensatorik dapat berlebihan dengan akibat terjadi immunosupresi. Beberapa peneliti telah menamakannya sebagai paralisis imun dan jendela immunodefisiensi, sedangkan pada konsep ini dinamakan sebagai sindrom respons anti-inflamatorik kompensatorik (*compensatory anti-inflammatory respons syndrome-CARS*). CARS merupakan respons tubuh terhadap inflamasi dan lebih dari sekedar paralisis imun. CARS dapat menjelaskan kelainan-kelainan seperti meningkatnya kerentanan pasien luka bakar terhadap infeksi dan bahkan anergi pasien pankreatitis. Baru-baru ini telah ditunjukkan bahwa terapi pada pasien sepsis dengan IFN γ tidak hanya mengembalikan ekspresi HLA-DR pada monosit namun juga mengembalikan kemampuan monosit untuk mensekresi sitokin IL-6 dan TNF α .

Stadium 5

Stadium akhir pada MODS adalah apa yang disebut sebagai disonansi imunologik. Istilah ini menunjukkan adanya suatu respons sistem immunomodulatorik yang tidak sesuai dan keluar dari keseimbangan. Pada beberapa pasien, keadaan ini timbul sebagai akibat dari inflamasi persisten dan berat yang dapat timbul persisten pada pasien SIRS dan MODS, dengan peningkatan risiko kematian. Pada pasien lainnya, persistensi penekanan sistem imun menyebabkan terjadinya disonansi imunologik. Studi-studi telah menunjukkan tidak hanya

deaktivasi monosit timbul pada banyak pasien namun persistensi deaktivasi tersebut meningkatkan risiko kematian secara signifikan. Pada pasien-pasien dengan immunosupresi persisten, penyebab kegagalan organ dapat berupa inhibisi sintesis zat-zat proinflamatorik yang dibutuhkan oleh organ-organ untuk pulih. Pada pasien-pasien dengan disonansi imunologik, pemulihan fungsi organ dapat dimungkinkan apabila tubuh dapat mengembalikan keseimbangannya.

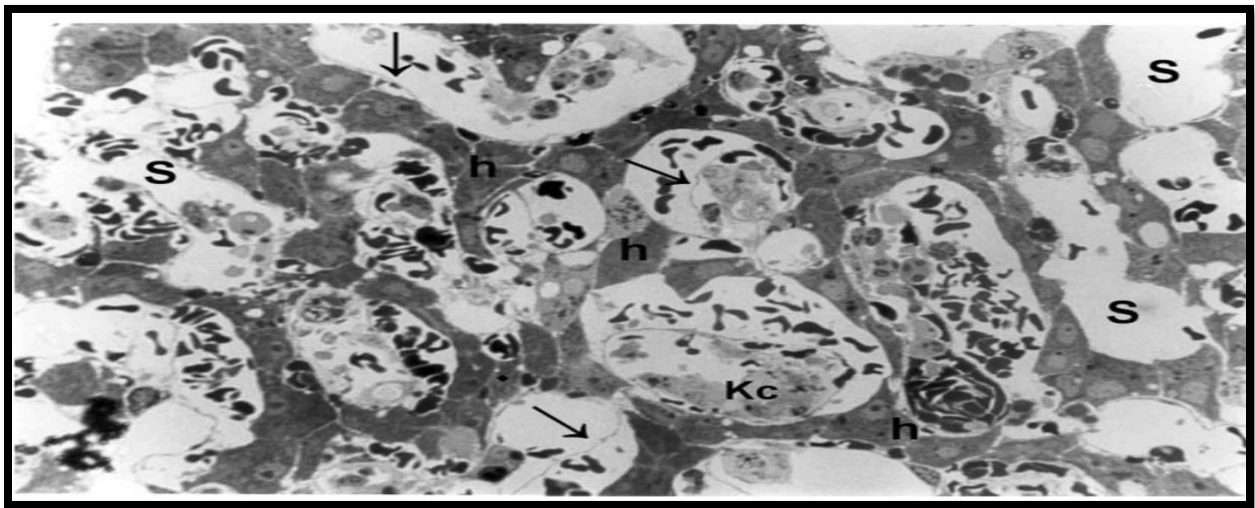
KEGAGALAN FUNGSI HATI PADA SEPSIS DAN SYOK SEPSIS

Hati diduga mempengaruhi mekanisme metabolik dan pertahanan pejamu selama sepsis. Organ ini secara aktif mengatur proses-proses inflamatorik dengan menyaring, menginaktivasi dan membersihkan bakteri, produk-produk bakteri (misal endotoksin), zat-zat vasoaktif dan mediator-mediator inflamasi. Sebagai tambahan, hati yang testimulasi sendiri memproduksi dan melepaskan berbagai macam sitokin, lipid bioaktif dan protein-protein fase akut dalam jumlah besar. Disfungsi hepatik awal timbul pada beberapa jam pertama sepsis dan terkait dengan hipoperfusi hepatosplanknik. Gangguan ini dapat menyebabkan peningkatan akut penanda-penanda biologis kerusakan hati (transaminase, dehidrogenase laktat, bilirubin). Meskipun demikian, biasanya dapat dipulihkan secara cepat dengan terapi suportif adekuat. Sebaliknya, disfungsi hati lanjut merupakan proses yang berjalan secara lebih perlahan dan berat. Proses ini dikarakteristikkan dengan kerusakan struktural dan fungsional serta dapat bertanggungjawab terhadap meluapnya bakteri, endotoksin dan molekul-molekul inflamatorik yang dapat memicu atau mempertahankan terjadinya kerusakan organ multipel.

Disfungsi hepatik awal dan lanjut terkait dengan perubahan global dan mikrosirkulasi perfusi hati. Sepsis dapat menyebabkan perubahan besar pada peredaran darah mikrosirkulasi pada semua organ splanknik yang tidak dapat diprediksikan dari perubahan aliran darah regional atau sistemik. Redistribusi peredaran darah intrahepatik mengalirkan darah menjauhi pembuluh darah yang berkontraksi menuju ke pembuluh darah yang terdilatasi, menyebabkan terjadinya penurunan daerah total sinusoidal yang terperfusi. Sel endotel sinusoidal (SES) dan sel Kupffer (SK) membentuk garis kontak utama untuk bakteri, produk bakterial dan debris mikrobial yang dihantarkan oleh darah portal dan arteri hepatica. Respons mikrovaskular hepar terhadap zat-zat ini berkorelasi dengan keadaan aktivasi, jumlah dan distribusi SK di dalam lobulus hepar. Setelah terstimulasi, SK melepaskan berbagai macam mediator-mediator inflamatorik, toksik dan vasoaktif yang semuanya dapat menyebabkan kerusakan jaringan baik secara langsung maupun tidak langsung.

Sel endotel sinusoidal memproduksi zat-zat vasoaktif, seperti prostasiklin dan oksida nitrat, yang memodulasi tonus vaskular baik pada makro dan mikrosirkulasi hepar. Pada sisi lain, SES mengalami perubahan struktural dan fungsional signifikan. Pembengkakan, distensi dan

gangguan SES menyebabkan kebocoran albumin, plasma dan sel inflamatorik ke dalam interstitium, menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung. Sel endotel sinusoidal mengalami kehilangan sifat antikoagulan dan mengekspresikan molekul-molekul adhesi permukaan sehingga menarik sejumlah besar trombosit dan leukosit. Pada akhirnya, sinusodi menjadi tersumbat dengan bekuan fibrin dan kelompok-kelompok sel darah merah (gambar 6). Hasilnya penurunan aliran darah ini akan memperberat keadaan hipoperfusi sinusoidal. Pada keadaan inflamasi tidak terkendali dan koagulopati terus menerus, proses di atas akan menyebabkan iskemia dan disfungsi mikrovaskular yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan dan kegagalan hepatoselular.^{12,24,25}

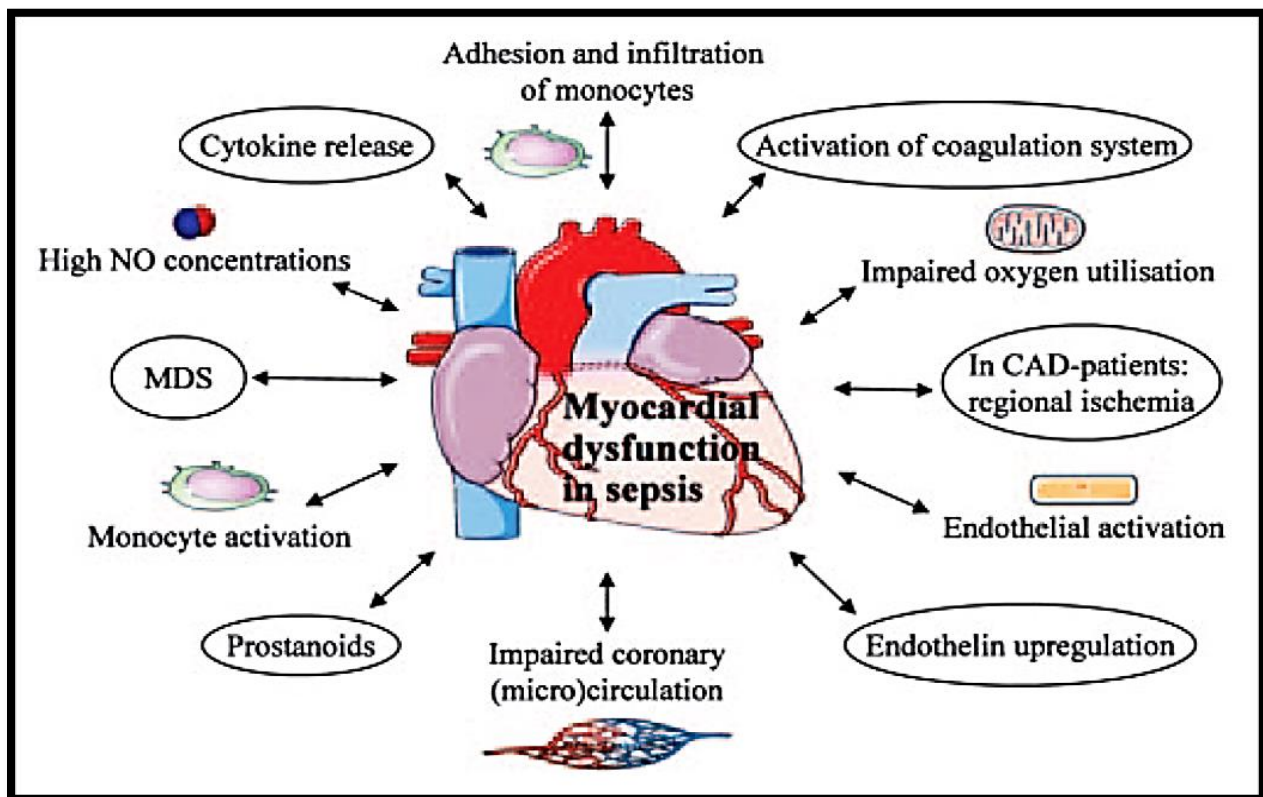


Gambar 6. Sinusoid hepatic setelah 3 jam syok endotoksin pada hewan coba anjing dengan resusitasi cairan. Sinusoid (S) mengalami dilatasi dan dipenuhi oleh eritrosit dan leukosit. Banyak sel Kupffer (KC) edematous, yang dipenuhi oleh material terfagositosis. Lapisan sel endotelial nampak terganggu atau terputus dari area Disse (panah). Ekstravasasi eritrosit dan granulosit PMN ke dalam daerah Disse terjadi ditengah sel-sel parenkimal yang terdistorsi (h).

KARAKTERISTIK DISFUNGI MIOKARDIAL PADA SEPSIS

Dengan menggunakan pemeriksaan sineangiograf radionuklida, Calvin et al mendemonstrasikan disfungsi miokardial pada pasien sepsis yang telah diresusitasi cairan secara adekuat dengan adanya penurunan fraksi ejeksi dan peningkatan indeks volume akhir diastolik. Dengan menambahkan keteter arteri pulmonar terhadap sineangiografi radionuklida, Parker et al memperluas temuan di atas dengan dua temuan utama yang menunjukkan bahwa (1) pasien yang hidup setelah sepsis syok dikarakteristikkan dengan peningkatan indeks volume akhir diastolik dan penurunan fraksi ejeksi, sedangkan pasien yang meninggal biasanya mempertahankan volume jantung normal, serta (2) perubahan akut pada indeks akhir diastolik dan fraksi ejeksi, walaupun dipertahankan selama beberapa hari, dapat dipulihkan.

Baru-baru ini, penelitian dengan menggunakan ekokardiografi telah mendemonstrasikan adanya gangguan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri pada pasien sepsis. Penelitian-penelitian pada manusia, sesuai dengan penelitian eksperimental mulai dari level selular sampai ke penelitian menggunakan jantung terisolasi dan juga pada model hewan in vivo, telah memperlihatkan secara jelas adanya penurunan kontraktilitas dan gangguan komplians miokardial sebagai faktor utama yang menyebabkan disfungsi miokardium pada sepsis. Tanpa melihat perbedaan struktural dan fungsional antara ventrikel kiri dan kanan, perubahan fungsional yang sama dengan didiskusikan di atas juga dapat ditemukan pada ventrikel kanan, yang menimbulkan dugaan bahwa disfungsi ventrikel kanan pada sepsis mirip dengan disfungsi ventrikel kiri. Meskipun demikian, kontribusi relatif ventrikel kanan terhadap kardiomiopati sepsis belum diketahui. Beberapa mekanisme penyebab disfungsi miokardial pada sepsis dapat diamati pada gambar 7.^{12,26,27}



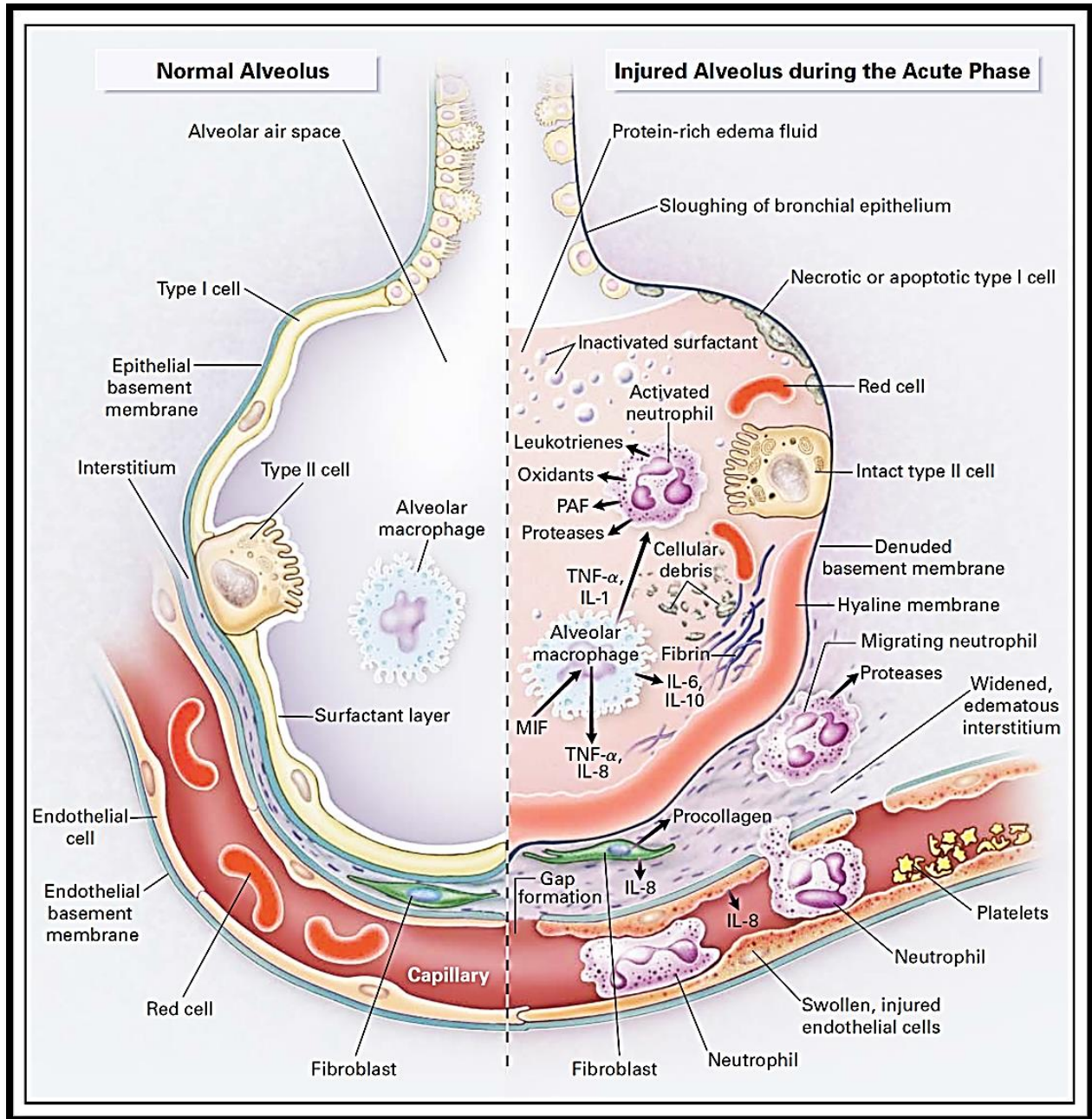
Gambar 7. Sinopsis mekanisme mendasar pada disfungsi miokardial pada sepsis. MDS mengindikasikan *Myocardial Depressant Substances*.

Kerusakan endotel dan epitelial

Dua pembatas terpisah membentuk pembatas alveolar-kapiler, endotel mikrovaskular dan epitel alveolar (gambar 8). Fase akut dari kerusakan paru akut (*acute lung injury* – ALI) dan sindrom distres pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS) dikarakteristikan dengan aliran masuk cairan edema kaya protein ke dalam ruang udara sebagai akibat dari peningkatan permeabilitas pembatas alveolar-kapiler. Kepentingan kerusakan endotel dan peningkatan permeabilitas vaskular terhadap pembentukan edema paru pada kelainan ini telah dijelaskan secara mapan. Kepentingan kritis kerusakan epitelial baik kepada terbentuknya maupun pemulihan dari kelainan di atas ini telah lebih dikenali. Derajat kerusakan epitel alveolar merupakan prediktor penting dari hasil akhir.

Epitelium alveolar normal terdiri atas dua tipe sel (gambar 8). Sel tipe I meliputi 90 persen area permukaan alveolar dan mudah cedera. Sel kuboidal tipe II meliputi 10 persen sisanya dan lebih tahan terhadap cedera; fungsi mereka termasuk menghasilkan surfaktan, transpor ion dan proliferasi serta diferensiasi menjadi sel tipe I setelah kerusakan terjadi. Kehilangan integritas epitel pada ALI dan ARDS mempunyai beberapa akibat. Pertama, pada keadaan normal, pembatas epitelial lebih kurang permeabel dibandingkan dengan pembatas endotel. Oleh karenanya, kerusakan epitel dapat berkontribusi terhadap banjir alveolar. Kedua, kehilangan integritas epitel dan kerusakan sel tipe II mengganggu transpor cairan epitel normal, mengganggu pengeluaran cairan edema dari ruang alveolar. Ketiga, kerusakan sel tipe II menurunkan produksi dan perputaran surfaktan. Keempat, kehilangan pembatas epitel dapat menyebabkan syok sepsis pada pasien dengan pneumonia bakterial. Pada akhirnya bila kerusakan terhadap epitel alveolar berat, perbaikan epitel yang tidak teratur ataupun tidak adekuat dapat menyebabkan terjadinya fibrosis.

Penelitian klinis dan eksperimental telah memberikan bukti adanya kerusakan yang diperantarai neutrofil pada ALI dan ARDS. Penelitian histologik dari spesimen paru yang diperoleh pada awal kelainan menunjukkan akumulasi nyata netrofil. Netrofil mendominasi komponen selular cairan edema pulmonar dan lavase bronkoalveolar yang diperoleh pada pasien serta banyak model hewan ALI sangat tergantung netrofil. Beberapa mekanisme sekuestrasi dan aktibasi netrofil dan kerusakan paru terkait netrofil dapat dilihat pada gambar 8.^{28,29}



Gambar 8. Alveolus normal (sisi kiri) dan alveolus cedera pada fase akut ALI dan ARDS (sisi kanan). Pada fase akut sindrom (sisi kanan) terdapat peluruhan sel epitel bronkial dan alveolar, dengan disertai pembentukan membran hialin kaya protein pada membran basalis terdenudasi. Neutrofil ditunjukkan menempel pada endotel kapiler yang cedera dan bergerak melalui interstisium ke rongga udara, yang dipenuhi oleh cairan edema kaya protein. Pada rongga udara, makrofag alveolar mengeluarkan sitokin, interleukin-1, 6, 8 dan 10 (IL-1, 6, 8, 10) dan faktor nekrosis tumor alfa ($TNF\alpha$), yang bekerja lokal untuk merangsang kemotaksis dan mengaktifasi neutrofil. Makrofag juga mensekresi sitokin lainnya, termasuk interleukin 1, 6 dan 10. Interleukin-1 juga dapat menstimulasi produksi matriks ekstraselular melalui fibroblast. Neutrofil dapat melepaskan oksidan, protease, leukotriens dan molekul proinflamatorik lainnya, seperti faktor aktivasi trombosit (PAF). Beberapa mediator anti-inflamatorik juga terdapat pada milieu alveolar, termasuk antagonis reseptor interleukin-1, reseptor faktor nekrosis tumor solubel, autoantibodi terhadap interleukin-8 dan sitokin-sitokin seperti interleukin-10 dan 11. Masuknya cairan edema kaya protein ke dalam alveolus telah menyebabkan terjadinya inaktivasi surfaktan. MIF menunjukkan *macrophage inhibitory factor*.

KOAGULOPATI INTRAVASKULAR DISEMINATA PADA SEPSIS

Cukup banyak studi telah menunjukkan adanya aktivasi koagulasi pada sepsis. Bukti-bukti menunjuk kepada jalur faktor jaringan (*tissue factor* – TF) – faktor VII sebagai rute utama aktivasi di dalam sepsis. Penelitian-penelitian selama dekade-dekade lalu pada hewan coba telah meningkatkan harapan akan adanya inhibitor koagulasi yang menghambat antara pembentukan atau aktivitas trombin, serta pada saat yang sama, dapat membantu menghambat inflamasi yang dapat dipakai sebagai terapi sepsis efisien pada manusia. Meskipun demikian, hasil studi-studi *multicenter* yang mengevaluasi efek dari tiga dari golongan penghambat ini telah mengecewakan: kecuali untuk penelitian terhadap protein C teraktivasi (*activated protein C* – APC) yakni PROWESS, yang menunjukkan penurunan risiko absolut sebesar 6% untuk mortalitas, sedangkan untuk TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) dan AT (antithrombin) tidak terdapat keuntungan terhadap mortalitas sepsis berat yang dapat ditunjukkan.

Meskipun konsep patofisiologis AT, TFPI dan APC menjanjikan, hanya yang terakhir yang telah terbukti bermanfaat untuk sepsis pada manusia. APC juga direkomendasikan dalam “*Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*” (protokol *Delphi*). Untuk mendapatkan keuntungan optimal dan menghindari komplikasi perdarahan, rAPC harus diberikan hanya kepada pasien dengan skor APACHE II ≥ 25 dengan disfungsi organ terinduksi sepsis dan dengan syok sepsis serta ARDS terinduksi sepsis. Untuk menghindari efek perdarahan pada terapi rAPC, pemberiannya harus dibatasi pada pasien dengan kadar trombosit ≥ 30.000 sel/ μL dan tidak mempunyai kondisi-kondisi peningkatan risiko perdarahan. Meskipun demikian, posisi pasti APC dalam terapi sepsis harus diklarifikasi oleh studi-studi mendatang.^{16,30}

KERUSAKAN GINJAL AKUT PADA SEPSIS

Kerusakan ginjal akut (*acute kidney injury* - AKI) pada sepsis diduga memiliki patogenesis multifaktorial, yang dapat diringkas pada gambar 9. Meskipun hipoperfusi global ataupun regional berkelanjutan, dengan iskemia dan reperfusi yang mengikutinya diduga sebagai pemicu utama yang menyebabkan terjadinya AKI, saat ini mulai dikenali pentingnya peranan apoptosis pada AKI septik. Meskipun tidak tersedia baku emas untuk menilai perfusi ginjal global dan regional pada situasi klinis, pemeriksaan pencitraan terbaru seperti MRI menjanjikan untuk mengidentifikasi perubahan fungsi serta lokasi terjadinya inflamasi dan apoptosis pada manusia, sedangkan pemeriksaan seperti mikroskopi multifoton intravital memungkinkan peneliti untuk lebih baik memahami mengenai hubungan temporal dan kausal antara hipoperfusi, inflamasi dan apoptosis pada model AKI hewan coba.

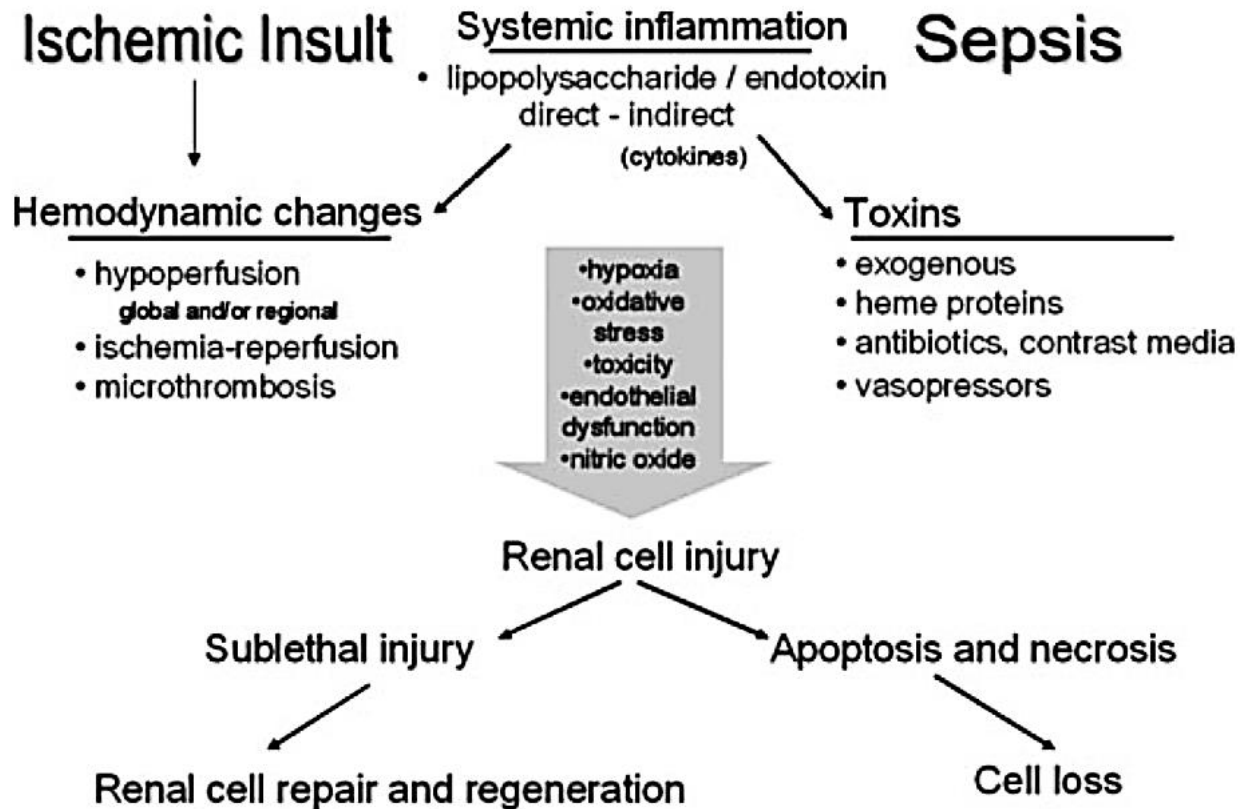
Molitoris menggambarkan fase-fase gagal ginjal akut iskemik, membagi mereka menjadi inisiasi, ekstensi, pemeliharaan dan penyembuhan, paradigma ini dapat dikembangkan untuk saling tumpang tindih dengan proses pada AKI septik. Sebagai contoh, Wu et al telah mengidentifikasi kerusakan tubular pada model sepsis menggunakan tikus, namun disfungsi endotel dengan kehilangan tonus vaskular, perfusi, permeabilitas, inflamasi dan adhesi akan menyebabkan perluasan kerusakan sebagaimana diajukan oleh Molitoris. Sebagai tambahan, penemuan-penemuan baru telah menunjukkan bahwa patogenesis AKI septik lebih mengarah kepada peningkatan dan ketidakimbangan antara mediator pro dan anti-inflamasi yang disertai dengan disfungsi endotel dan gangguan kaskade koagulasi, yang secara sinergistik menyebabkan terjadinya kerusakan ginjal akut. Model-model hewan coba terbaru lebih menekankan kerusakan ginjal terkait sepsis lebih disebabkan oleh ketidakimbangan faktor-faktor di atas, dibandingkan dengan kerusakan hipoksik/iskemik sederhana.³¹⁻³³

TATALAKSANA SEPSIS^{3,4,6,9,33,34}

IDENTIFIKASI PASIEN DENGAN RISIKO TINGGI

Identifikasi pasien dengan risiko tinggi bermula dengan penanda derajat keberatan penyakit. Sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) dapat dipicu oleh infeksi, trauma, kerusakan iskemik atau reperfusi atau inflamasi steril. Meskipun komponen SIRS tidak spesifik (tabel 4), kombinasi infeksi dan adanya SIRS dapat membantu klinisi untuk mendiagnosis sepsis. Meskipun hipotensi merupakan tanda klinis lain yang dapat menandai awitan syok septik, pasien dapat datang dengan sepsis berat dan hipoksia jaringan global tanpa mengalami hipotensi. Sehingga, tanda-tanda hipoperfusi dan disfungsi organ (tabel 4) harus dicari oleh klinisi yang menangani pasien untuk mengevaluasi derajat penyakit.

Oleh karena hipoksia jaringan global pada pasien dengan sepsis dapat timbul bersamaan dengan tanda-tanda vital yang normal, penanda metabolik dapat membantu untuk mengidentifikasi pasien risiko tinggi. Pemeriksaan laktat serum ≥ 4 mmol/L pada pemeriksaan awal dikaitkan dengan peningkatan laju mortalitas. Kegagalan untuk membersihkan laktat pada 6 jam pertama juga dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Pemeriksaan bikarbonat serum dan defisit basa arterial juga berkaitan dengan adanya hipoperfusi jaringan. Meskipun demikian, bikarbonat serum dapat mengalami penekanan dan defisit basa menetap pada saat resusitasi dilakukan dengan cairan kristaloid kaya klorida.



Gambar 9. Mekanisme patogenik kerusakan ginjal akut oleh karena sepsis.

Pemeriksaan serologik dan biomarker pada hari pertama penting untuk mengkaji dan menatalaksana pasien dengan sepsis. Pemeriksaan yang berguna termasuk protein C reaktif (CRP), endotoksin (komponen dinding sel bakteri gram negatif), peptida natriuretik otak (infikasi disfungsi miokardial), prokalsitonin, interleukin-6 dan protein C endogen. Pemeriksaan penanda-penanda ini masih terbatas, oleh karena hasil pemeriksaan saat ini masih mengalami batasan dalam akurasi, kemampuan prognostik dan waktu, namun suatu saat nanti penanda-penanda ini akan menyediakan pemeriksaan klinis yang dapat membantu mendiagnosis dan menatalaksana keseluruhan spektrum sepsis.

Beberapa sistem skoring telah dikembangkan untuk menentukan keberatan penyakit di rawat intensif dan memerkirakan risiko kematian pada populasi pasien-pasien kritis ini. Sistem ini termasuk *the Acute Physiology and Chronic Health Score (APACHE) II dan III*, *Simplified Acute Physiology Score (SAPS)*, *Sepsis-related Organ Failure Assesment score (SOFA)*, *Multiple Organ Dysfunction Score*, *Logistic Organ Dysfunction Score* dan *Mortality Probability Score*. Saat ini akan dibahas salah satu sistem yang telah dikembangkan dan terbukti sah serta dapat diandalkan untuk memprediksi mortalitas dan derajat keberatan penyakit pada sepsis, yakni sistem skoring SOFA.^{35,36}

Tabel 4. Stadium sepsis dan terapi yang sesuai

Stage	Mean arterial pressure	Central venous pressure	ScvO ₂	Serum lactate	Cardiac Index	Systemic vascular resistance	Treatment
1 Hypovolemia	Variable	↓	↓	↑	↓	↑	Volume
2 Compensated and vasodilatory	↓	Normal	↑	Variable	↑	↓	Vasopressors, corticosteroids
3 Myocardial suppression	Variable	↑	↓	↑	Normal or ↓	Normal or ↓	Inotropic therapy
4 Impairment of tissue O ₂ utilization	↓ or normal	Normal	↓	↑	Variable	↓, normal or ↑	Vasodilators, recombinant human activated protein C

Note: ScvO₂ = central venous oxygen saturation, ↓ = decreased, ↑ = increased. Sources: *N Engl J Med* 2001;345:1368-77 and 149. *Crit Care Med* 1987;15:26-8.

Dalam penggunaan SOFA untuk memprediksi hasil akhir, kemampuan untuk melakukan SOFA serial memungkinkan suatu representasi yang lebih efektif mengenai dinamika penyakit termasuk efek terapi yang diberikan, apabila dibandingkan dengan model prediksi tradisional pada saat awal rawat intensif. Meskipun beberapa peneliti menggunakan skor APACHE II selama beberapa waktu, proses ini belum pernah divalidasi.^{35,36}

Tabel 5. Skor SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assesment) pada sepsis

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg	>400	≤400	≤300	≤200†	≤100†
Coagulation Platelets ×10 ⁹ /μL‡	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Liver Bilirubin, mg/dL‡	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	Mean arterial pressure <70 mm Hg	Dop ≤5 or dob (any dose)§	Dop >5, epi ≤0.1, or norepi ≤0.1§	Dop >15, epi >0.1, or norepi >0.1§
Central nervous system Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine, mg/dL or urine output, mL/d	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

*Norepi indicates norepinephrine; Dob, dobutamine; Dop, dopamine; Epi, epinephrine; and Fio₂, fraction of inspired oxygen.

†Values are with respiratory support.

‡To convert bilirubin from mg/dL to μmol/L, multiply by 17.1.

§Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in μg/kg per minute).

||To convert creatinine from mg/dL to μmol/L, multiply by 88.4.

Pengukuran turunan dari sistem APACHE III juga telah diajukan untuk digunakan pada basis harian, namun APACHE III belum termasuk kedalam ranah publik dan juga penggunaannya belum divalidasi. Skor SOFA merupakan alat yang berguna untuk menstratifikasi dan membandingkan pasien pada studi-studi klinis. Moreno et al sebelum ini menunjukkan bahwa SOFA awal dapat digunakan untuk mengkuantifikasi derajat kerusakan atau kegagalan jaringan yang timbul pada awal rawat inap, mendemonstrasikan derajat disfungsi atau kegagalan yang mungkin terjadi pada saat perawatan dan juga skor SOFA total maksimum dapat mewakili disfungsi organ kumulatif yang dialami pasien. Mereka juga menunjukkan adanya korelasi kuat diantara semua parameter ini dengan hasil akhir mortalitas pasien.

Skoring SOFA harus digunakan untuk menggambarkan respons pasien terhadap terapi strategi dan memungkinkan klinis untuk memantau kemajuan harian dan memberikan evaluasi obyektif mengenai respons pengobatan. Sebagai contoh, pengetahuan mengenai skor SOFA pada beberapa waktu dapat memfasilitasi pembuatan keputusan terkait pemberian dukungan organ. Pengetahuan bahwa skoring SOFA yang menurun dikaitkan dengan perbaikan hasil akhir maka harus dilakukan terapi agresif, yang dapat menurunkan mortalitas. Penelitian lain menunjukkan bahwa terjadinya kegagalan organ dapat timbul pada awal rawat intensif, dan suatu sistem skoring yang memungkinkan pemantauan fungsi organ secara rutin sangat diperlukan. Kecenderungan skor SOFA selama 48 jam pertama rawat intensif dapat memberikan suatu sistem seperti di atas dan merupakan suatu indikator hasil akhir yang sensitif, sebagaimana direfleksikan dengan fakta bahwa adanya penurunan nilai dikaitkan dengan penurunan mortalitas dari 50% menjadi 27%.

Menariknya, lama rawat tidak terkait dengan prediksi hasil akhir dan juga skor SOFA rerata memberikan nilai prognostik yang lebih baik dibandingkan dengan variabel turunan SOFA lainnya. Hal ini oleh karena pasien dengan disfungsi organ terbatas dan lama rawat intensif panjang tetap memiliki kemungkinan tinggi untuk bertahan hidup. Sebagai kesimpulan, evaluasi skoring SOFA selama rawat ICU merupakan suatu indikator prognostik yang baik (terutama skor SOFA rerata dan puncak). Nilai awal independen, peningkatan skor SOFA selama 48 jam pertama rawat intensif dapat memprediksikan laju mortalitas sebesar 50%.^{35,36}

TERAPI

TERAPI ANTIMIKROBIAL DINI

Hubungan antara terapi antimikrobal yang tepat waktu dan sesuai dengan perbaikan morbiditas dan mortalitas telah banyak dibuktikan dalam keadaan rawat intensif. Penelitian observasional menunjukkan adanya penurunan mortalitas signifikan pada saat antibiotika diberikan dalam waktu 4 sampai 8 jam pertama ($p < 0,01$). Rekomendasi *Surviving Sepsis*

Campaign terkini adalah untuk memberikan antibiotika dalam waktu 1 jam setelah terjadi diagnosis sepsis. Strategi antibiotika spesifik tidak akan dibahas dalam artikel ini dan ulasan mengenai strategi antibiotika dapat ditemukan disumber lainnya. Meskipun demikian, direkomendasikan untuk pemberian antibiotika spektrum luas pada awalnya yang disesuaikan dengan sumber infeksi potensial dan menurut pola sensitivitas dan resistensi lokal rumah sakit. Konsultasi bedah untuk pengendalian sumber layak dilakukan apabila pasien mempunyai abses yang tidak dapat didrainase atau sumber sepsis intraabdominal. Pertimbangan juga harus diberikan pada kemungkinan organisme resisten pada saat pasien tinggal di dalam rumah jompo atau para pengguna obat-obatan intravena.

OPTIMALISASI HEMODINAMIK DINI

Strategi resusitasi untuk kasus-kasus sepsis berat atau syok sepsis telah diteliti secara intensif dan menjalani perdebatan bertahun-tahun. Penelitian melibatkan strategi yang ditujukan untuk mencapai target fisiologik supranormal pada pasien ICU sampai 72 jam rawat inap, menunjukkan hasil negatif dan bahkan berbahaya untuk pasien. Meta-analisis untuk penelitian resusitasi sepsis telah mengindikasikan bahwa intervensi dini, yang timbul sebelum terjadinya disfungsi organ memberikan hasil yang lebih baik. Penelitian baru melibatkan pasien gawat darurat dengan sepsis berat atau syok sepsis untuk membandingkan resusitasi hemodinamik sampai parameter fisiologik dengan terapi dini berdasarkan target (EGDT-*early goal directed therapy*) menunjukkan adanya reduksi mortalitas yang signifikan secara statistik (16,5%).

EGDT merupakan suatu pendekatan algoritmik untuk optimalisasi (gambar 10) yang bertujuan untuk mengembalikan keseimbangan antara sediaan dan kebutuhan oksigen pada kasus-kasus sepsis berat atau syok sepsis pada 6 jam pertama rawat gawat darurat. Strategi ini mentargetkan tercapainya hantaran oksigen adekuat dengan optimalisasi volume intravaskular (preload) dengan pemantauan tekanan vena sentral (CVP – *central venous pressure*), tekanan darah (afterload) dengan pemantauan tekanan arterial rerata (*mean arterial pressure* – MAP), kontraktilitas dengan pemantauan untuk menghindari takikardia dan pemulihan keseimbangan antara hantaran oksigen sistemik dan kebutuhan oksigen (dipandu dengan pengukuran SCVO2) untuk mengatasi hipoksia jaringan global. Komponen-komponen EGDT diturunkan dari rekomendasi yang dibuat oleh *Society of Critical Care Medicine* untuk dukungan hemodinamik pada sepsis.

PEMANTAUAN HEMODINAMIK

Optimalisasi hemodinamik dini memerlukan pemantauan tekanan vena sentral (CVP), tekanan darah arterial dan SCVO2. Pemantauan tekanan intra-arterial direkomendasikan, terutama untuk pasien-pasien dengan obat-obatan vasopresor, namun dengan catatan bahwa obat-

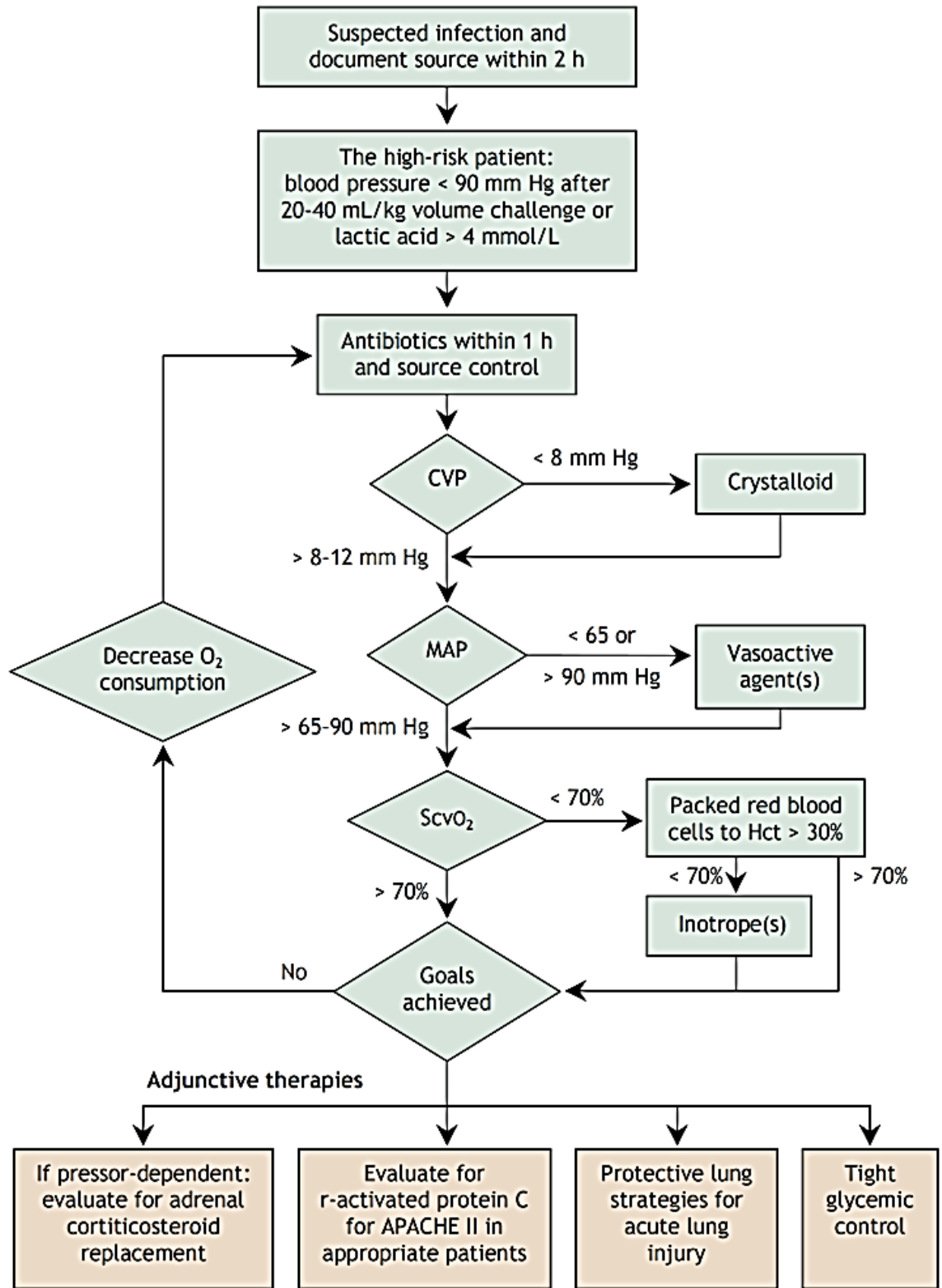
obatan vasopresor dapat menyebabkan tekanan arterial sentral terlihat lebih rendah saat diukur dari arteri radialis. SCVO₂ dapat diukur secara intermiten dengan sampel gas vena yang diambil dari saluran distal kateter vena sentral standar atau secara kontinyu dengan menggunakan kateter vena sentral serat optik. Meskipun pada tangan ahli arteri pulmonar tetap merupakan tempat pengukuran yang efektif, bukti keuntungan kesintasan dari penggunaannya masih harus dibuktikan.

TERAPI VOLUME

Target pertama EGDT pada kasus sepsis adalah pemulihan volume intravaskular pasien. Terapi cairan intravena harus dimulai dengan bolus 500 cc secara cepat dan berulang baik cairan kristaloid ataupun koloid sampai tercapai volume cairan resusitasi 20-40 cc/kgBB, sehingga mencapai CVP 8-12 mmHg. Sampai beberapa saat yang lalu tidak ada penelitian terkontrol atau tinjauan sistematis telah secara pasti menunjukkan adanya keuntungan penggunaan koloid ataupun kristaloid pada pasien kritis. Namun demikian, suatu studi acak terkontrol besar yang membandingkan antara 4% albumin dengan normal salin pada 6997 pasien sakit kritis heterogen dan membutuhkan resusitasi volume menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dalam mortalitas antar kelompok. Meskipun analisis subkelompok pada pasien dengan sepsis berat menunjukkan adanya kecenderungan keuntungan mortalitas pada kelompok yang menerima albumin, temuan ini untuk sementara harus dipandang sebagai sarana pembentukan hipotesis: hasil ini memerlukan konfirmasi dengan penelitian acak terkontrol pada pasien sepsis.

OBAT-OBATAN VASOAKTIF

Setelah target CVP dicapai, obat-obatan vasopresor diberikan bila pasien tetap hipotensif (tekanan arterial rerata <65mmHg). Target tekanan arterial rerata 65mmHg telah ditunjukkan secara fisiologis ekuivalen dengan tekanan yang lebih tinggi. Obat-obatan vasopresor termasuk dopamin (5-20 µg/kg/menit intravena), noradrenalin (2-20µg/menit), fenilefrin (40-300µg/menit) dan vasopresin (0,01-0,04 unit/menit). Baik noradrenalin dan dopamin telah disarankan sebagai obat-obatan vasopresor lini pertama pada kasus-kasus sepsis. Oleh karena takikardia dapat dieksakserbasi oleh vasopresor β-agonis, obat-obatan dengan α-agonis yang lebih kuat (seperti noradrenalin dan fenilefrin) dapat lebih dipilih pada pasien dengan takikardia atau penyakit koroner mendasar.



Gambar 10. Algoritme EGDT. CVP = central venous pressure; MAP = mean arterial pressure; SCVO2 = central venous oxygen saturation; Hct = hematocrit.

Pada saat hipotensi tetap terjadi pada pasien yang telah mendapatkan obat-obatan vasopresor, kekurangan vasopresin dapat dipertimbangkan; vasopresin sendiri merupakan hormon yang diproduksi endogen dan sering mengalami kekurangan pada pasien dengan syok sepsis. Pemberian vasopresin eksogen dalam dosis penggantian fisiologik (0,01-0,04 unit/menit) dapat beraksi sinergistik dengan obat vasopresor lainnya dan telah dikaitkan dengan penarikan dini obat-obatan katekolamin lainnya. Dosis terapi saat ini dengan 0,01-0,04 unit/menit dimaksudkan untuk merefleksikan dosis penggantian fisiologik. Dosis tinggi 0,06-1,8 unit/emint (sebagaimana digunakan terdahulu) tidak direkomendasikan pada konteks syok sepsis oleh karena adanya efek samping.

Epinefrin (1-10 μ g/menit) dapat dipertimbangkan untuk pasien-pasien yang tidak berespons terhadap vasopresor lainnya. Obat ini meningkatkan tekanan arterial rerata dengan meningkatkan keluaran jantung dan volume pompa. Efek samping buruk yang dikaitkan dengan obat-obatan vasopresor termasuk timbulnya hipoperfusi splanknik, takikardia berlebih dan iskemia koroner. Bukti-bukti yang tersedia belum secara pasti membuktikan satu obat vasopresor lebih superior dibandingkan lainnya pada keadaan sepsis berat ataupun syok sepsis. Beberapa bukti definitif mengenai peranan vasopresin dan efeknya pada hasil akhir diharapkan pada studi *Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST)*.

PEMBERIAN ERITROSIT

Apabila SCVO₂ tetap dibawah 70% setelah optimalisasi preload, afterload dan saturasi oksigen arterial, kapasitas pembawa oksigen pasien dapat ditingkatkan dengan pemberian PRC untuk mencapai hematokrit di atas 30%. Meskipun studi-studi terkini telah menunjukkan bahwa batasan transfusi yang lebih konservatif mungkin dapat ditoleransi pada kelompok pasien kritis yang heterogen dan stabil secara klinis, hasil ini tidak dapat diekstrapolasi kepada pasien sepsis akut dengan ketidakimbangan sediaan dan permintaan. Pada fase resusitasi akut target hematokrit 30% nampaknya sesuai, dengan strategi transfusi yang lebih restriktif dapat dilakukan pada fase konvalesens.

TERAPI INOTROPIK

Sepsis dapat disertai dengan penekanan miokardial pada 10-15% pasien, dan keadaan ini tidak terkait usia. Pada studi EGDT, pasien-pasien ini secara persisten memiliki SCVO₂ rendah setelah mencapai target CVP, tekanan arterial rerata dan hematokrit. Beberapa pasien datang dengan CVP meningkat sebagai hasil dari penurunan komplians ventrikular dan bukan kelebihan volume. Dukungan inotropik dengan dobutamin dapat memperbaiki depresi miokardial, namun dapat juga memperlihatkan adanya hipovolemia terselubung oleh karena cara kerjanya untuk meningkatkan kontraktilitas dan menurunkan resistensi tekanan vaskular perifer. Seiring

dengan respons komplians dan kontraktilitas ventrikel, CVP akan turun seiring dengan perbaikan volume pompa. Penggantian cairan lebih lanjut diperlukan untuk mempertahankan tekanan CVP 8-12 mmHg. Dobutamin kemudian dititrasi dengan peningkatan 2,5µg/kg/menit setiap 20-30 menit untuk mencapai pengukuran SCVO₂ 70%. Klinisi harus berhati-hati untuk menghindari takikardia (dengan mempertahankan laju jantung <100 kali/menit) untuk mengoptimalkan volume pompa dan meminimalisasi konsumsi oksigen miokardial.

Milrinon, suatu penghambat fosfodiesterase, dapat dipertimbangkan sebagai alternatif untuk meningkatkan keluaran jantung. Sebagaimana dobutamin, obat ini adalah inotropik yang juga menurunkan tekanan vaskular perifer. Meskipun demikian, waktu paruhnya (2,4 jam) lebih panjang dibandingkan dobutamin dan mengalami akumulasi pada gagal ginjal.

MENURUNKAN KONSUMSI OKSIGEN

Pada pasien sepsis berat, hantaran oksigen maksimal mungkin tidak dapat secara adekuat mengembalikan keseimbangan antara sediaan dan permintaan. Strategi untuk meminimalkan permintaan oksigen harus dipertimbangkan. Intubasi, sedasi dan analgesia dengan ventilasi mekanis akan menurunkan baik kerja pernapasan dan konsumsi oksigen oleh otot-otot pernapasan. Pengendalian demam dengan antipiretik seperti asetaminofen juga akan membantu menurunkan konsumsi oksigen.

STRATEGI TAMBAHAN

Beberapa terapi tambahan yang dapat dilakukan pada 24 jam pertama setelah identifikasi sepsis berat dan syok sepsis, baru-baru ini telah didemonstrasikan memberikan keuntungan mortalitas. Implementasi awal terapi ini dapat memperbaiki kesintasan pasien, oleh karena mereka dapat menunda beberapa jam bahkan sampai harian untuk transfer ke ICU.

TERAPI STEROID

Pada respons neurohumoral terhadap syok sepsis, banyak pasien menunjukkan cadangan adrenal inadekuat, atau adanya insufisiensi adrenal relatif (*RAI-relative adrenal insufficiency*). Mekanisme RAI kompleks dan belum dipahami secara sempurna, namun nampaknya disebabkan sebagian oleh kaskade inflamasi yang menyebabkan pelepasan atau respons inadekuat terhadap adrenokortikotropin, dikombinasikan dengan resistensi steroid perifer pada tingkatan reseptor. RAI harus dipertimbangkan secara klinis berbeda dengan insufisiensi adrenal absolut, oleh karena RAI biasanya hilang seiring dengan perbaikan syok sepsis. Pasien dengan RAI oleh karenanya tidak memerlukan terapi penggantian steroid setelah perbaikan syok.

Dibandingkan dengan plasebo, pemberian hidrokortison dosis rendah pada pasien dengan syok sepsis menurunkan kebutuhan mereka akan vasopresor dan menurunkan laju mortalitas. Pada suatu penelitian acak terkontrol *multicentre* yang menunjukkan adanya keuntungan mortalitas, kortikosteroid (hidrokortison 50 mg intravena setiap 6 jam dan fludrokortison 50µg per oral sekali sehari) dimulai dalam 8 jam setelah diagnosis syok sepsis dan dilanjutkan selama 7 hari. Terdapat penurunan 10% dalam mortalitas 28 hari pada kelompok yang menerima hidrokortison dan fludrokortison serta didiagnosis dengan RAI pada randomisasi. RAI didiagnosis apabila peningkatan kortisol serum pasien setelah menerima 250 µg adrenokortikotropin hanya 250 nmol/L (9 µg/dL) atau kurang. Meskipun demikian studi ini tidak dapat menentukan apakah pemberian kortikosteroid aman dan efektif untuk kelompok pasien yang tidak mempunyai RAI berdasarkan definisi yang ditentukan oleh studi tersebut.

Oleh karena nilai batasan untuk keuntungan masih dipertanyakan, keputusan dikembalikan kepada klinis yang merawat untuk memutuskan apakah tes stimulasi adrenokortikotropin akan dilakukan untuk membantu keputusan klinis. Oleh karena dexametason tidak mempengaruhi hasil tes adrenokortikotropin, maka pemberian terapi empirik dengan 2mg steroid ini dapat diberikan dan tes dilakukan pada saat yang lebih memungkinkan.

PROTEIN C TERAKTIVASI

Protein C merupakan antikoagulan endogen yang juga memiliki efek profibrinolitik, anti-inflamatorik, anti-apoptosis dan dapat memperbaiki aliran mikrosirkulasi. Studi PROWESS (*the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*), suatu penelitian *multicentre* acak terkendali, menunjukkan bahwa pemberian r-APC (juga dikenal sebagai drotrecogin alfa activated atau Xigris) menurunkan mortalitas sepsis berat atau syok sepsis sebesar 6% dibandingkan dengan plasebo. Analisis subgrup juga menunjukkan bahwa kesintasan dengan r-APC meningkat pada pasien dengan skor APACHE II 25 atau lebih tinggi dan juga mempunyai disfungsi 2 organ atau lebih. Pemberian r-APC juga dikaitkan dengan kecenderungan risiko perdarahan (3,5% vs. 2,0%; p=0,06). Pada studi PROWESS, r-APC dimulai dalam waktu 24 jam setelah kriteria sepsis berat dipenuhi.

STRATEGI PERLINDUNGAN PARU

Data-data eksperimental telah menunjukkan bahwa ventilasi mekanis dengan volume tidal besar dapat menarik jaringan paru sampai berlebihan (trauma volume), mengeksakserbasi respons inflamatorik dan menyebabkan trauma paru akut. Suatu studi *multicentre* acak terkendali yang melibatkan pasien dengan trauma paru akut dan sindrom distres pernapasan dewasa (ARDS) mengevaluasi efek volume tidal rendah (6 cc/kgBB) dibandingkan dengan strategi volume konservatif (12 cc/KgBB) menunjukkan bahwa tekanan plateau dipertahankan

<30 cmH₂O dan adanya penurunan kematian 28 hari absolut sebesar 9,9% pada pasien dengan volume tidal rendah. Oleh karena sepsis merupakan penyebab ARDS tersering, maka penting untuk memberikan ventilasi dengan volume tidal rendah pada saat kerusakan paru atau ARDS terjadi.

KENDALI GLIKEMIK KETAT

Strategi terapeutic lain yang telah ditemukan memberikan keuntungan mortalitas pada pasien sakit kritis dan terutama pada pasien kardiotoraksik pasca bedah adalah kendali glikemik ketat. Pada saat kendali glikemik konservatif (10,0-11,1 mmol/L) dibandingkan dengan kendali ketat (4,4-6,1 mmol/L) pada suatu penelitian *multicentre* acak terkendali, kendali ketat memberikan penurunan mortalitas signifikan (8,0% vs 4,6%, $p < 0,04$) dan perbaikan morbiditas 12 bulan. Hasil ini termasuk penurunan kegagalan organ signifikan ($p = 0,04$) dengan fokus septik terbukti.

KESIMPULAN

Sepsis merupakan suatu sindrom klinis akibat infeksi yang mengalami peningkatan jumlah tahun-tahun belakangan ini, sebagian disebabkan oleh karena perbaikan kualitas hidup dan semakin banyaknya pasien dengan usia lanjut. Penanganan sepsis semakin sulit, terutama pada pasien rawat inap oleh karena tingginya tingkat resistensi antibiotika untuk kuman-kuman nosokomial.

Paradigma sepsis telah bergeser dari suatu pandangan di mana kegagalan organ dan kematian pada sepsis disebabkan oleh hipoperfusi dan hipoksia jaringan menjadi lebih disebabkan oleh berbagai macam faktor yang saling terkait. Faktor-faktor tersebut adalah mediator-mediator inflamasi, netrofil, spesies organ reaktif dan juga endotoksin sendiri serta kerusakan endotel yang memainkan peranan penting dalam kerusakan organ oleh karena sepsis. Pemahaman akan proses ini penting untuk dapat menilai dan menatalaksana sepsis secara tetap.

Model skoring SOFA, sebagai suatu alat pemantauan kemajuan klinis pada sepsis, merupakan suatu metode pemantauan yang sederhana dan dapat diandalkan. Pengukuran skoring SOFA secara serial berguna untuk melihat perubahan-perubahan fungsi organ terkait sepsis dan membantu untuk menentukan agresifitas terapi selanjutnya.

Penatalaksanaan sepsis terpadu dengan memanfaatkan metode yang disebut sebagai EGDT (*early goal directed therapy*) dapat membantu untuk penanganan sepsis yang komprehensif dan adekuat. Penggunaannya disarankan pada semua pasien dengan sepsis untuk membantu memperbaiki hasil perawatan sepsis dan kesintasan pasien.

REFERENSI

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
4. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992;101:1481-3.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
7. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:256-63.
8. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009;13:120.
9. Silva E, Passos Rda H, Ferri MB, de Figueiredo LF. Sepsis: from bench to bedside. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:109-20.
10. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007;170:1435-44.
11. Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss Med Wkly* 2008;138:629-34.
12. Adrie C, Pinsky MR. The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:364-75.
13. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008;8:776-87.
14. Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukoc Biol* 2005;78:325-37.
15. Bone RC. Sepsis and coagulation. An important link. *Chest* 1992;101:594-6.
16. Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005;128:2864-75.
17. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125:680-7.
18. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
19. Nystrom PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl A:1-7.
20. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2008;29:617-25, viii.
21. Ward PA, Lentsch AB. The acute inflammatory response and its regulation. *Arch Surg* 1999;134:666-9.
22. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003;101:3765-77.
23. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care* 2006;10:221.
24. Ramalho FS, Fernandez-Monteiro I, Rosello-Catafau J, Peralta C. Hepatic microcirculatory failure. *Acta Cir Bras* 2006;21 Suppl 1:48-53.
25. Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291:714-20.
26. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation* 2007;116:793-802.
27. Young JD. The heart and circulation in severe sepsis. *Br J Anaesth* 2004;93:114-20.

28. Balk RA. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon* 2004;50:168-213.
29. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001;120:1347-67.
30. Dettenmeier P, Swindell B, Stroud M, Arkins N, Howard A. Role of activated protein C in the pathophysiology of severe sepsis. *Am J Crit Care* 2003;12:518-24; quiz 25-6.
31. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 2005;9:R363-74.
32. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:531-44.
33. Wheeler AP. Recent developments in the diagnosis and management of severe sepsis. *Chest* 2007;132:1967-76.
34. Ventetuolo CE, Levy MM. Sepsis: a clinical update. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:571-7.
35. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-8.
36. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008;12:R161.