

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

2.1.1 Definisi

Sepsis didefinisikan sebagai respon inflamasi yang dilakukan oleh tubuh ketika menerima sebuah serangan infeksi. Sepsis menurut *American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine* adalah *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)* yang disebabkan oleh infeksi.¹⁶

Sepsis menurut *Fundamental Critical Care Support (FCCS)* adalah manifestasi sistemik terhadap infeksi. *Severe sepsis* berhubungan dengan kegagalan organ, hipoperfusi, atau hipotensi. Selain hipoperfusi dan kegagalan organ, terjadi pula laktat asidosis, oliguria, gangguan koagulasi, atau perubahan akut pada status mental. Syok sepsis merupakan sepsis dengan hipotensi arteri yang ditandai dengan tekanan sistolik <90 mmHg atau penurunan tekanan diastolik >40 mmHg yang menetap meskipun telah mendapat resusitasi. Pasien yang menerima inotropik atau agen vasopresor mungkin tidak hipotensi pada saat kelainan perfusi terukur.¹⁷

Pada penderita sepsis akan didapatkan perubahan sirkulasi dan urutan koagulasi. Ini dikarenakan adanya mediasi terhadap respon inflamasi dengan cara meningkatkan produksi sitokin, termasuk didalamnya faktor nekrosis tumor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-1 (IL-1).⁶

Sepsis berat adalah jenis sepsis yang disertai dengan disfungsi organ yang letaknya jauh dari tempat infeksi.³

2.1.2 Insidensi

Sepsis merupakan masalah kesehatan yang utama di seluruh dunia dalam hal morbiditas, mortalitas dan pemanfaatan sumber daya. Sepsis di negara Amerika Serikat, sepsis menduduki posisi 10 besar penyakit yang menyebabkan kematian. Kejadian sepsis terus meningkat dari 82,7 per 100.000 pasien pada tahun 1979 menjadi 240 per 100.000 pasien pada tahun 2000. Dari data epidemiologi di Amerika Serikat dan Eropa terjadi peningkatan infeksi gram positif dan jamur sebagai penyebab sepsis. Namun, beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa penyebab sepsis bervariasi tergantung pada karakteristik pasien, tingkat keparahan penyakit dan jenis rumah sakit. Faktor risiko yang terkait dengan mortalitas pasien sepsis, antara lain usia tua, disfungsi organ, sumber infeksi, jenis mikroorganisme dan antibiotik yang tidak adekuat.¹⁸

Pasien rawat inap di RSUD dr. Moewardi tahun 2009 sebanyak 28.385 orang. Total pasien yang meninggal 2.288 orang atau 8,06% dari jumlah total pasien rawat inap. Penderita sepsis 597, angka kejadian sepsis di RSUD dr. Moewardi 2,1%. Pasien menderita sepsis 597 orang dan yang meninggal karena sepsis sebanyak 409 (dewasa 384 dan anak 25 orang). Dari kematian total di rumah sakit sebanyak 2.288, angka kematian karena sepsis berjumlah 409 orang (17,87%). Penderita sepsis sebanyak 597, dan yang meninggal karena syok septik sebanyak 409 (68,5%).¹⁹

Insidensi sepsis tergantung pada organ apa yang mengalami disfungsi. Di negara Inggris, terdapat 2% pasien sepsis yang masuk ke rumah sakit, setengah dari pasien tersebut tertangani dengan baik di ICU. Insidensi sepsis, khususnya sepsis

berat dan syok septik, sebanyak 750.000 per tahun dan diyakini bahwa angka tersebut akan meningkat seiring dengan berkembangnya jaman.²⁰

2.1.3 Etiologi

Sepsis disebabkan antara lain oleh organisme gram negatif, gram positif, jamur, virus, dan parasit. Penyebab tersering untuk sepsis adalah bakteri gram negatif dengan presentase 60-80%. Tetapi perlu diketahui bahwa terjadi peningkatan angka kejadian sepsis yang disebabkan oleh bakteri gram positif dan jamur sejak pertengahan tahun 1990.¹⁶

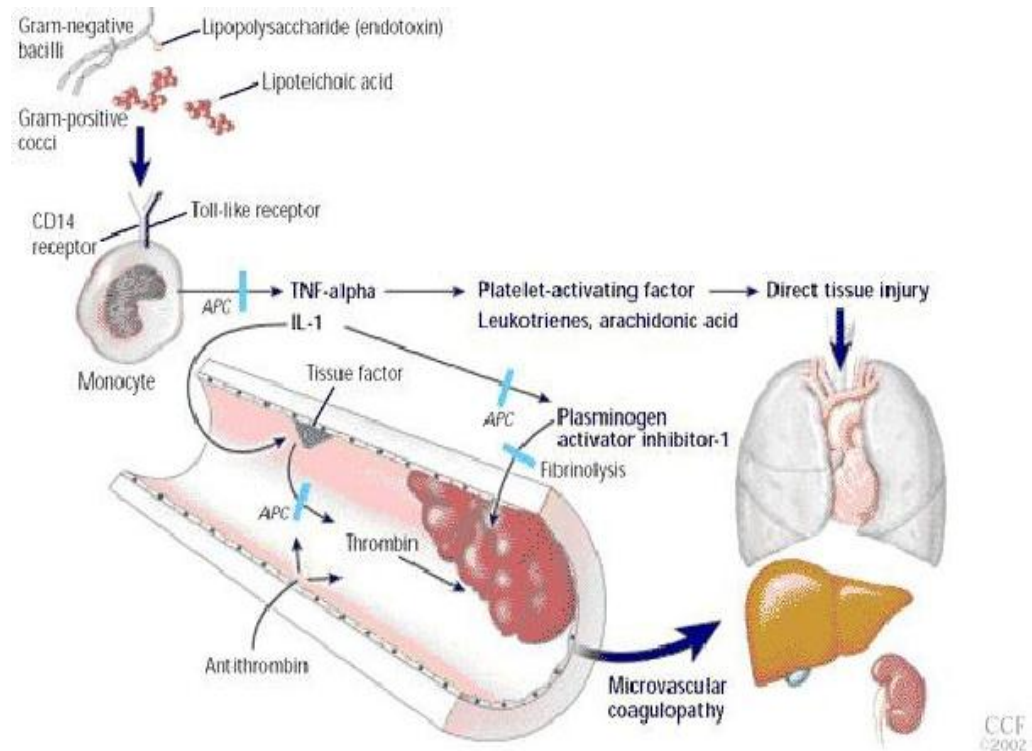
Pada bakteri gram negatif terdapat suatu lapisan yang berperan penting dalam proses terjadinya sepsis yaitu lapisan lipopolisakarida (LPS) atau yang diketahui juga sebagai endotoksin. LPS mengikat protein yang spesifik dalam plasma yaitu *lipopolysaccharide binding protein* (LPB). Selanjutnya LPS dan LPB akan berikatan dengan reseptor pada membran makrofag dan setelah dibantu oleh *Toll-like receptor 4* (TLR 4) makrofag akan teraktivasi.²¹

Bakteri gram positif tidak mempunyai endotoksin, tetapi dapat menimbulkan sepsis melalui dua mekanisme, yaitu dengan menghasilkan eksotoksin yang berperan sebagai superantigen dan dengan melepaskan fragmen dinding sel yang merangsang sel imun.⁶

2.1.4 Patofisiologi

Saat jaringan tubuh terinfeksi, maka akan terjadi pelepasan faktor-faktor proinflamasi dan anti inflamasi secara bersamaan. Ketika keseimbangan ini hilang akan terjadi kerusakan jaringan yang jauh, dan mediator ini akan menyebabkan efek

yang merugikan tubuh bahkan dapat menimbulkan *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS).²²



Gambar 1. Patofisiologi Sepsis²³

LPS yang dimiliki bakteri gram negatif berikatan dengan LPB mengaktifasi *Cluster Differentiation 14* (CD14) dan TLR4. Setelah terjadi interaksi awal antara pejamu dan mikroba, terjadi aktivasi respon imun alami luas yang mengkoordinasi respons pertahanan, baik komponen humoral maupun selular. Kemudian sel-sel mononuklear melepaskan sitokin-sitokin.²⁴ Sitokin yang berperan sebagai mediator inflamasi dalam sepsis bukanlah satu-satunya yang berperan dalam proses perjalanan penyakit, tetapi banyak faktor lain (non sitokin).¹⁶ Sitokin juga penting dalam menginduksi efek prokoagulan pada sepsis. Jalur koagulasi awalnya diinisiasi oleh LPS dan 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. Penyebab tambahan keadaan prokoagulan pada sepsis adalah penekanan protein-protein antikoagulan alamiah, yakni protein C, antitrombin dan inhibitor jalur faktor jaringan.²⁴ Perhatian khusus diberikan terhadap protein C yang mempunyai peran ketika terjadinya infeksi. Protein C akan mengurangi produksi dari trombin dengan cara mengaktivasi faktor Va dan VII. Berkurangnya produksi protein C pada pasien dengan sepsis saat ini dihubungkan dengan meningkatnya risiko kematian.²⁵

Netrofil mempunyai peran ganda di dalam sepsis. Pada satu sisi, 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.²⁴

Perubahan fisiologi akan sangat terasa pada penderita sepsis. Penderita dapat terkena demam, takipneu, takikardi, dan gangguan mikrosirkulasi yang berakibat rusaknya jaringan.¹⁶

2.1.5 Tahap Perkembangan Sepsis

Sepsis berkembang dalam tiga tahap :

- a. *Uncomplicated sepsis*, disebabkan oleh infeksi, seperti flu atau abses gigi.
- b. *Severe Sepsis*, terjadi ketika respon tubuh terhadap infeksi sudah mulai mengganggu fungsi organ-organ vital, seperti jantung, ginjal, paru-paru atau hati.

- c. *Septic shock*, terjadi pada kasus yang parah, ketika tekanan darah turun ke tingkat yang sangat rendah dan menyebabkan organ vital tidak mendapatkan oksigen yang cukup. Jika tidak diobati, sepsis dapat berkembang dari *uncomplicated sepsis* ke syok septik dan akhirnya dapat menyebabkan kegagalan organ *multiple* dan kematian.

2.1.6 Komplikasi

Beberapa komplikasi akibat sepsis antara lain :

2.1.6.1 *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

ARDS tampak pada 60-70% pasien dengan sepsis berat. Hal ini ditandai dengan adanya infiltrat paru pada rontgen tanpa adanya gagal jantung kiri dan adanya kegagalan dalam pertukaran gas paru yang ditandai dengan rasio PaO₂/FiO₂ dibawah 200 mmHg.²⁶

2.1.6.2 *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*

DIC merupakan suatu sindroma yang ditandai dengan memuncaknya aktivasi koagulasi dalam pembentukan fibrin intravaskular dan endapan di mikrovaskular. Endapan tersebut akan mempengaruhi suplai darah ke organ dan dapat berkontribusi dalam proses terjadinya kegagalan multi organ.²⁷

2.1.6.3 *Gagal Hepar*

Disfungsi hepar terjadi pada jam pertama sepsis. Gangguan ditandai dengan adanya hepatomegali dan total bilirubin > 2 mg/dl. Penanganan yang tepat diharapkan dapat mencegah proses disfungsi ini tidak berlanjut, karena disfungsi hati lanjut lebih berbahaya dan lebih tidak menyenangkan bagi penderita. Perlukaan yang lebih mendalam dapat memicu kegagalan multi organ.²²

2.1.6.4 Gangguan Neuromuskular

Otot skeletal juga dipengaruhi oleh mediator inflamasi dan oksigen reaktif yang secara simultan menurunkan sintesa protein dan proteolisis. Faktor-faktor ini dapat menurunkan kekuatan otot termasuk didalamnya otot pernapasan yang dapat menyebabkan gagal napas akut.²²

2.2. Asam laktat

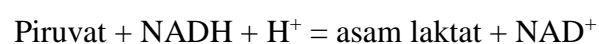
1.2.1 Definisi

Asam laktat atau laktat merupakan hasil akhir dari proses metabolisme. Diperkirakan 1400 mmol/L asam laktat diproduksi setiap hari. Semua jaringan dapat memproduksi asam laktat dan asam piruvat dari glukosa.²⁸

2.2.2 Mekanisme Produksi dan Eliminasi Asam laktat

Jalur metabolisme glikolisis merupakan langkah awal metabolisme glukosa dan terjadi pada sitoplasma sel. Produk akhir dari proses ini adalah piruvat, yang selanjutnya berdifusi ke dalam mitokondria dan dimetabolisme menjadi karbondioksida melalui siklus Krebs. Metabolisme glukosa menjadi piruvat juga terjadi sebagai akibat reduksi dari kofaktor enzim yang mengoksigenasi bentuk *nicotinic acid dehidrogenase* (NAD⁺) menjadi *nicotinic acid dehidrogenase* (NADH), bentuk tereduksi.^{28,29}

Asam laktat diproduksi melalui proses glikolisis dan dibentuk di dalam cytosol yang dikatalisasi oleh enzim *lactate dehydrogenase* (LDH) seperti diperlihatkan berikut :



NADH/NAD⁺ merupakan kofaktor pertukaran atom hidrogen yang dilepaskan atau yang dipakai. Oleh karena itu, rasio asam laktat/piruvat selalu sebanding dengan rasio NADH/NAD⁺ di sitosol. Konsentrasi asam laktat yang tinggi juga disertai dengan konsentrasi yang tinggi dari piruvat atau NADH di sitosol atau keduanya. Hal tersebut merupakan reaksi reversibel yang membantu sintesis asam laktat dengan rasio normal asam laktat menjadi piruvat adalah 25:1. Sintesis asam laktat meningkat bila pembentukan piruvat di sitosol melebihi penggunaannya oleh mitokondria. Hal ini terjadi bila didapati peningkatan metabolik yang cepat atau bila hantaran oksigen ke mitokondria menurun, seperti pada keadaan hipoksia jaringan. Sintesis asam laktat juga dapat terjadi bila metabolisme glukosa melebihi kapasitas oksidatif mitokondria.^{28,30}

Asam laktat berdifusi keluar dari sel dan dikonversi menjadi piruvat dan selanjutnya dimetabolisme secara aerob menjadi karbondioksida dan ATP. Jantung, hati, dan ginjal menggunakan asam laktat dengan cara ini. Jaringan hati dan ginjal menggunakan asam laktat untuk menghasilkan glukosa melalui jalur lain yakni glukoneogenesis.^{28,31}

Eritrosit berperan dalam membawa hasil glikolisis, meskipun demikian sel ini tidak mempunyai mitokondria dan tidak dapat menggunakan oksigen untuk memproduksi *adenosine triphosphate* (ATP), oleh karena itu sel darah merah menghasilkan asam laktat melalui regenerasi ATP selama glikolisis anaerobik tetapi tidak dapat menggunakan asam laktat. Semua jaringan lain dapat menggunakan asam laktat untuk memproduksi *acetyl-CoA* melalui *pyruvate dehydrogenase* (PDH).³⁰

Konsentrasi asam laktat di arteri tergantung pada produksinya dan penggunaannya oleh berbagai organ. Konsentrasi asam laktat di darah secara normal dipertahankan < 2 mmol/L. Asam laktat diproduksi oleh otot skelet, otak, usus, dan eritrosit. Asam laktat dimetabolisme oleh hati, ginjal, dan jantung. Bila kadar asam laktat di darah melebihi 4 mmol/L, otot skelet dapat menjadi satu-satunya jaringan pengguna asam laktat.²⁸

Penurunan transpor oksigen di sel menyebabkan lebih banyak ambilan oksigen dari kapiler darah. Cara ini mendistribusi *cardiac output* ke organ-organ sesuai dengan kemampuan organ tersebut untuk menerima darah kapiler. Keadaan dengan penurunan transpor oksigen yang berat, terjadi peningkatan kompensasi ambilan oksigen untuk menyokong metabolisme aerob. Oleh karena itu, sel harus bekerja secara anaerob untuk menghasilkan ATP, yang mengakibatkan pembentukan asam laktat dan H^+ .^{28,32}

2.2.3 Nilai Normal Asam Laktat Darah

Tabel 2. Nilai Normal Asam Laktat Darah

Sumber sampel	Nilai asam laktat (mg/dl)	Nilai asam laktat (mmol/L)
Darah kapiler		
Bayi baru lahir	<27	0,0 -3,0
Anak	5 – 20	0,56 – 2,25
Vena	5 – 20	0,5 – 2,2
Arteri	5 – 14	0,5 – 1,6

Sumber : Agrawal, et al.³³

Nilai ideal diperoleh dari sampel darah arteri, tapi beberapa penelitian menemukan adanya perbedaan kadar asam laktat arteri dengan vena dan mengkorelasikannya dengan kekurangan oksigen di regional atau organ tertentu, sedangkan penelitian lain melaporkan pada pasien sakit berat dengan hemodinamik

yang stabil, kadar asam laktat sama pada arteri dan vena. Konsentrasi asam laktat pada darah lengkap dapat dipengaruhi kadar hematokrit. Kadar asam laktat juga dipengaruhi penggunaan infus ringer asam laktat, khususnya jika sampel darah diambil dari kateter infus tersebut.³³

2.2.4 Hiperlaktatemia

Peningkatan asam laktat dalam darah (hiperlaktatemia) merupakan respon fisiologis tubuh dalam keadaan beraktivitas berat. Peningkatan kadar asam laktat yang berhubungan dengan penurunan pH darah akan mengarah pada keadaan asidosis asam laktat.³⁴

Kadar asam laktat darah pada pasien sepsis dapat digunakan untuk menentukan keluaran. Tolak ukur yang digunakan pasien sepsis untuk menentukan keluaran kebanyakan berupa kumpulan beberapa gejala klinis dan laboratorium sehingga memerlukan klinisi berpengalaman dan fasilitas kesehatan yang lengkap. Penelitian pada pasien sepsis menunjukkan kadar asam laktat darah dapat digunakan sebagai prediktor awal mortalitas. Pemantauan hemodinamik dapat dilakukan dengan melihat perubahan gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium, tetapi memerlukan biaya mahal, tindakan invasif, dan fasilitas lengkap. Diperlukan tolak ukur lain yang cepat, murah, dapat dilakukan dimana saja, dan *bedside* agar dapat menjadi pertimbangan dalam menentukan terapi, merujuk, serta etik konseling tentang keadaan klinis penderita.³⁵

Kadar asam laktat dalam darah yang tinggi (hiperlaktatemia) pada sepsis terjadi melalui mekanisme yang berbeda bila dibandingkan dengan syok septik. Hiperlaktatemia pada sepsis disebabkan terutama oleh karena hipermetabolisme,

sedangkan pada syok septik selain disebabkan hipermetabolisme juga karena hipoksia jaringan. Hiperlaktatemia pada sepsis terjadi karena beberapa hal, seperti peningkatan produksi sel leukosit dan fagosit, peningkatan produksi asam laktat di paru, peningkatan produksi asam laktat di daerah splanknik oleh karena disoksia, juga terjadi gangguan aktivitas piruvat dehidrogenase, penurunan klirens radikal oksigen bebas hepar, trauma hepar, gangguan multiorgan yang memproduksi asam laktat, peningkatan aktivitas fosfofruktokinase, dan penghambatan respirasi mitokondria.³⁵

2.2.5 Sepsis Associated Hyperlactatemia (SAHL)

Sepsis dan syok sepsis berhubungan dengan hiperlaktatemia (SAHL). Hingga saat ini SAHL diakui sebagai marker pada keadaan hipoksia jaringan yang berfungsi untuk menunjukkan adanya ‘*oxygen debt*’ atau ‘*hypoperfusion*’ yang menyebabkan terjadinya peningkatan asam laktat melalui glikolisis anaerob. Penambahan oksigen pada pasien merupakan langkah awal terapi SAHL dan asam laktat digunakan sebagai metode evaluasi keberhasilan resusitasi dan respon tubuh terhadap terapi awal tersebut. Bukti menyatakan bahwa SAHL tidak hanya berhubungan dengan hipoksia jaringan ataupun glikolisis anaerob, melainkan juga berhubungan dengan peningkatan glikolisis aerob sekunder yang bertujuan mengaktivasi respon tubuh terhadap stres (*adrenergic stimulation*).³⁶

Sumber laktat saat sepsis diperoleh melalui :

a. Hipoksia jaringan

Hipoksia jaringan yang timbul pada sepsis digambarkan dengan debit oksigen, misalnya perbedaan antara aliran oksigen dengan kebutuhan oksigen. Debit

oksigen yang berat, terkait dengan hasil akhir sepsis dan strategi yang dirancang untuk mengoptimalkan aliran oksigen ke jaringan sehingga dapat memenuhi kebutuhan. Sel yang mengalami hipoksia dapat menjadi disoksik jika tidak mampu memanfaatkan oksigen yang tersedia. Data-data terbaru menunjukkan bahwa hal ini mungkin merupakan akibat dari kelebihan produksi nitrit oksida, oleh karena biopsi otot skeletal dari pasien sepsis menunjukkan bukti-bukti adanya gangguan respirasi mitokondrial, yang dihambat oleh nitrit oksida.²⁴

b. Disfungsi mitokondria

Adanya gangguan pada mitokondria dalam memanfaatkan oksigen dihubungkan dengan SAHL. Tingginya konsentrasi fosfat, seperti ATP atau *phosphocreatine* (PCr) dan terjadinya penurunan pH pada intrasel sitosol dapat dijadikan indikator dalam pemeriksaan fungsi mitokondria.³⁶ Alamdari dkk menemukan bahwa konsentrasi asam laktat di dalam otot lebih tinggi pada kelompok sepsis daripada kelompok kontrol.³⁷

c. Piruvat dehidrogenase

Mitokondrial piruvat dehidrogenase (PDH) merupakan kompleks enzim yang mengkonversi piruvat menjadi *acetyl-coenzyme A* (CoA) di dalam mitokondria. Disfungsi PDH menginduksi terjadinya sepsis (*sepsis-induced PDH dysfunction*). Fungsi PDH saat sepsis yang menurun menyebabkan piruvat akan meningkat dan produksi laktat juga meningkat tanpa perlu didahului dengan hipoksia jaringan.³⁶

d. DO_2 - VO_2 mismatch

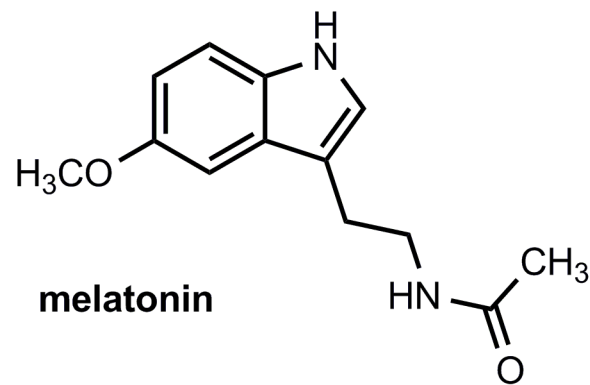
Peningkatan aliran oksigen pada pasien sepsis merupakan dasar pengertian bahwa sepsis adalah kondisi hipermetabolik dengan ketidakseimbangan antara suplai oksigen dan kebutuhan oksigen. Hal tersebut merupakan indikasi dari peningkatan asam laktat. Pasien dengan sepsis akan terjadi peningkatan konsumsi oksigen dan pengeluaran energi yang jauh berbeda dengan orang normal, dimana pengeluaran energi semakin lama berkurang seiring dengan bertambah parahnya sepsis, sehingga pasien sepsis tidak membutuhkan peningkatan aliran oksigen.³⁶

2.3. Melatonin (C₁₃H₁₆N₂O₂)

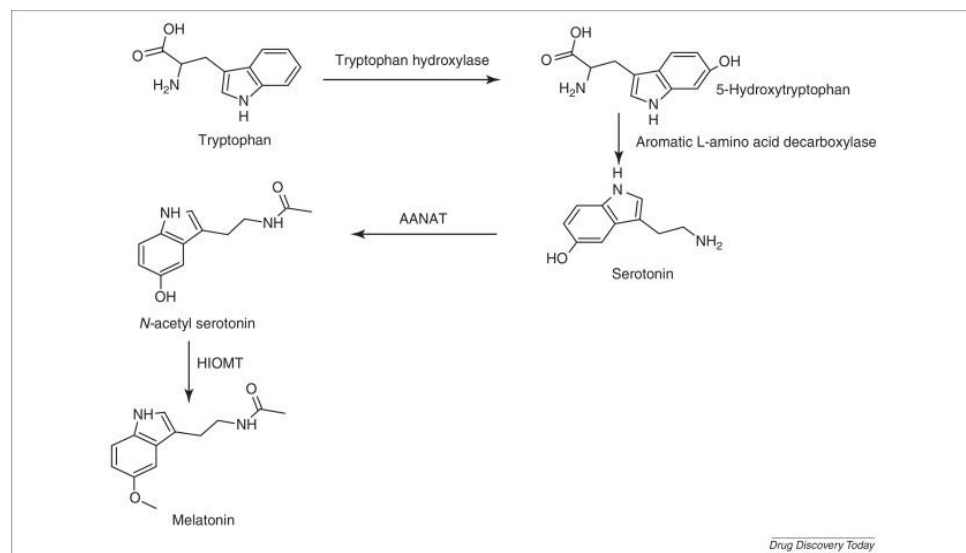
2.3.1 Definisi

Melatonin (C₁₃H₁₆N₂O₂), atau *5-methoxy-N-acetyltryptamine*, merupakan hormon yang disintesis dan disekresi oleh kelenjar pineal yang terletak di dalam otak, berfungsi dalam mengatur irama sirkadian.³⁸ Melatonin juga diproduksi di berbagai sel lain, seperti limfosit, sumsum tulang, timus, saluran pencernaan, kulit, dan retina.^{39,40} Sintesis melatonin berasal dari asam amino triptofan.⁴¹ Level melatonin dalam tubuh tertinggi pada siang hari dan terendah pada malam hari. Melatonin sebagai kronobiotik juga berperan dalam proses pubertas, adaptasi dan respon imun.⁴² Pada hewan dan manusia, melatonin berpartisipasi dalam fungsi fisiologis yang beragam, tidak hanya sebagai penanda lamanya malam. Melatonin juga berperan dalam melawan radikal bebas, meningkatkan respon imun, dan membantu proses sitoprotektif. Beberapa model hewan, melatonin telah diidentifikasi untuk membantu melawan infeksi yang disebabkan bakteri, virus, dan parasit dengan cara melalui berbagai mekanisme, seperti immunomodulasi atau

aktivitas antioksidan.⁴³ Melatonin merupakan antioksidan kuat yang melawan radikal superoksida, melatonin juga mempromosikan ekspresi gen dari enzim antioksidan dan menghambat ekspresi gen dari enzim prooksidan.⁴⁰ Sebuah penelitian menyebutkan hasil bahwa pemberian melatonin pada pasien sepsis dapat menurunkan kadar asam laktat dalam darah.⁴⁴



Gambar 2. Struktur molekul melatonin



Gambar 3. Sintesis melatonin

2.3.2 Jenis Melatonin

2.3.2.1 Melatonin Endogen

Melatonin endogen disintesis oleh kelenjar pineal dilepaskan dengan cepat ke dalam aliran darah dan kemudian ke cairan tubuh lainnya, termasuk *liquor cerebro spinalis* (LCS), air liur, dan cairan empedu. Jumlah melatonin dalam cairan empedu dan LCS lebih tinggi dari pada jumlah yang terlihat di serum. Dari melatonin yang ditemukan di aliran darah, 50-75% terikat albumin dan *alpha-1-acid glycoprotein*, protein ditemukan di plasma. Waktu paruh melatonin diperkirakan 30-60 menit sementara clearance rate melatonin ketika di metabolisme di hepar sekitar 90%. Enzim hepar mengkonversi melatonin menjadi *6-hydroxymelatonin*. Tujuh puluh persen dari *6-hydroxymelatonin* selanjutnya terikat sulfat (*6-sulfatoxymelatonin*) dengan enam persen terikat glukoronida dan diekskresikan dalam urin.³⁹

2.3.2.2 Melatonin Eksogen

Melatonin yang diberikan secara oral lebih cepat diserap dan kadar serum puncak dicapai pada 60-150 menit. Konsentrasi puncak pada dosis oral secara signifikan lebih tinggi (350-10.000 kali) dibandingkan dengan melatonin endogen. Bioavailabilitas melatonin dari dosis oral berkisar antara 10-56 persen. Melatonin eksogen dimetabolisme dan diekskresikan melalui jalur yang sama seperti melatonin endogen. Waktu paruh melatonin eksogen adalah 12-48 menit.³⁹ Melatonin memiliki dosis sebesar 10-60 mg/kgBB pada manusia yang diberikan melalui intraperitoneal.⁴⁵

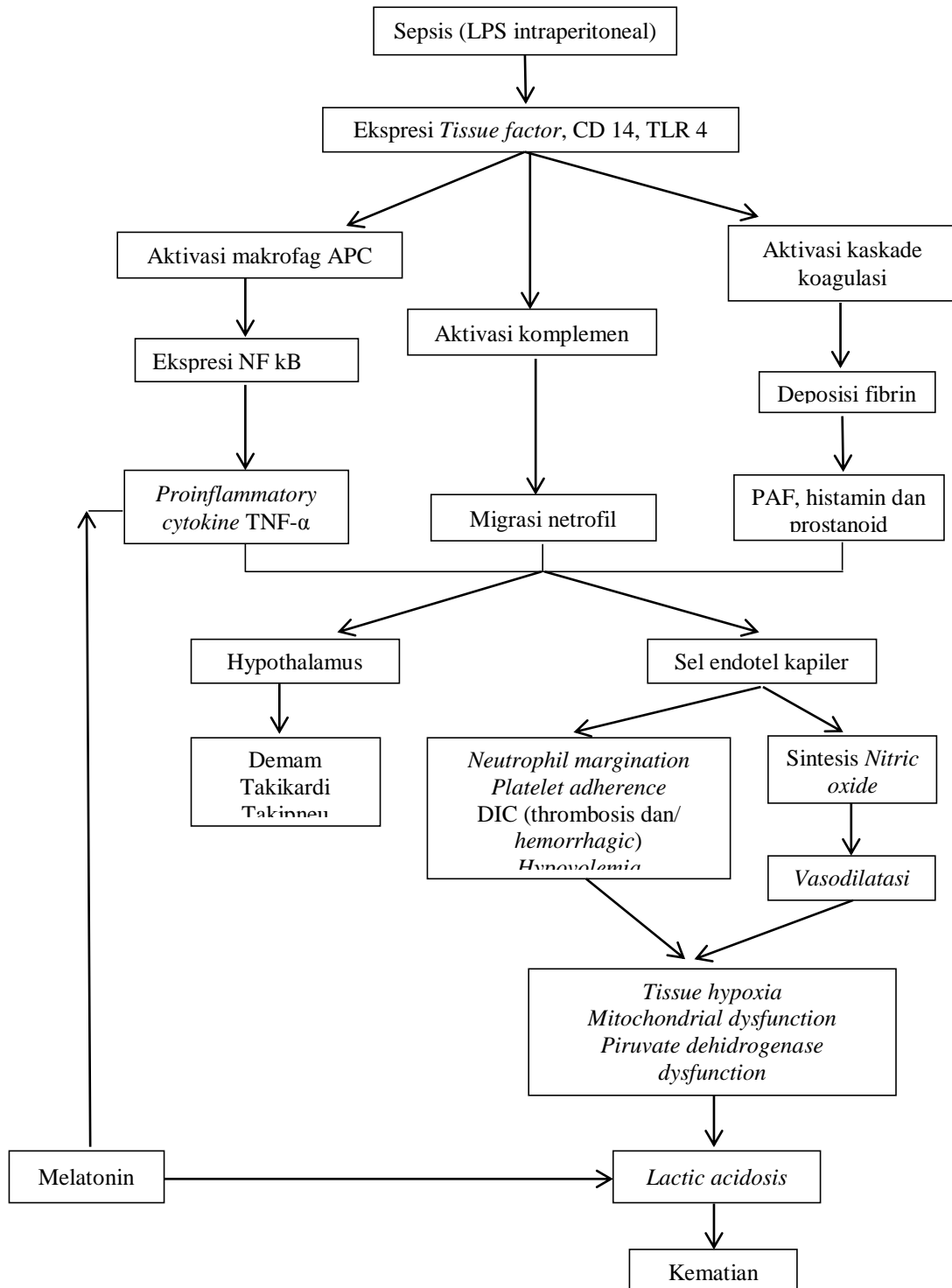
Lebih jauh lagi melatonin menetralkan infiltrasi peradangan pada berbagai jaringan organ di hewan coba. Selain efek tersebut, melatonin juga meningkatkan kapasitas antioksidan total dan menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) serta efeknya pada biomolekuler hewan coba.⁴⁶

Melatonin juga melindungi terhadap kerusakan yang disebabkan sepsis pada mitokondria dengan cara mengembalikan sistem antioksidan mitokondria yang terganggu, meningkatkan jumlah *glutathione* (GSH) dan aktivitas *glutathione reductase* (GRD), menghambat pembentukan nitrit dan menginduksi ekspresi *induction Nitrite Oxide Synthase* (iNOS) mitokondria. Selain itu, melatonin mengurangi peroksidase lipid mitokondria pada jaringan dan mengurangi efek sepsis pada proses respirasi mitokondria dan sintesis ATP.⁴⁶

2.4. Kerangka Teori

Peneliti melakukan pemberian LPS pada tikus wistar secara intraperitoneal, LPS di dalam darah akan berikatan dengan protein darah membentuk LBP.^{47,48} LBP yang berada dalam darah akan bereaksi dengan makrofag melalui TLRs4 (*Toll Like Receptors 4*) sebagai reseptor transmembran dengan perantara reseptor CD14, sehingga terjadi aktivasi kaskade koagulasi, aktivasi makrofag dan aktivasi komplemen. Makrofag akan mengaktifkan NF- κ B (*Nuclear Factor kappa B*) sehingga terjadi pelepasan sitokin proinflamasi dan aktivasi netrofil. Makrofag akan mengeluarkan TNF- α yang merupakan mediator kunci dan sering meningkat sangat tinggi pada keadaan sepsis.^{47,49} *Proinflammatory cytokine* ini akan merangsang hypothalamus, endotel kapiler, dinding sel yang akan menyebabkan

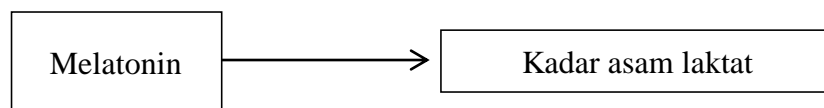
antara lain terjadinya demam, takikardi, takipneu, hipovolemi serta vasodilatasi sehingga berakibat hipoksia sel, asidosis, dan berakhir kematian.



Gambar 4. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep

Penelitian ini menggunakan Melatonin tablet yang diberikan via oral dengan dosis 4 mg/tikus 200 g yang diberikan 6 jam setelah tikus diberikan LPS. Melatonin diharapkan dapat menghambat pembentukan *proinflammatory cytokine* sehingga mencegah terjadinya hipoksia jaringan dan pada akhirnya dapat mengurangi jumlah asam laktat yang terbentuk akibat sel mengalami hipoksia. Jumlah asam laktat yang berkurang akan menurunkan kadar asam laktat yang menandakan bahwa proses inflamasi juga berkurang dibandingkan dengan yang tidak mendapat melatonin.



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Melatonin dapat menurunkan kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis.