

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi

Sepsis adalah suatu sindroma klinik dengan manifestasi proses inflamasi imunologi akibat respon tubuh yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme serta merupakan puncak dari interaksi yang kompleks antara mikroorganisme penyebab infeksi, imun tubuh, inflamasi, dan respon koagulasi. *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) merupakan komplikasi yang berpotensi mengancam jiwa dari infeksi. Sepsis terjadi ketika bahan kimia yang dilepaskan ke dalam darah untuk melawan infeksi memicu respon inflamasi seluruh tubuh. Peradangan ini dapat memicu kaskade perubahan yang dapat merusak sistem organ, menyebabkan terjadinya gagal organ.¹²

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.¹³

Kriteria dari Bone et al, SIRS adalah pasien dengan kriteria tersebut dibawah ini sebanyak dua atau lebih kriteria :¹⁴

- a. Suhu > 38° atau < 36
- b. Denyut jantung > 90 kali / menit

- c. Laju respirasi > 20 kali / menit atau PaCO₂ < 32 mmHg
- d. Hitung leukosit >12.000 mm³ atau >10% sel imatur/band

Tingginya angka kematian sepsis terutama pada pasien-pasien dengan penyakit kritis mendorong untuk dilakukan penelitian – penelitian tentang obat-obat yang dapat menghambat kaskade inflamasi seperti kortikosteroid, antibodi antiendotoksin, *tumor necrosis factor* (TNF) *antagonist*, *interleukin-1-receptor antagonist*, dan obat-obat lainnya.¹⁵ Melatonin merupakan salah satu obat yang dikembangkan sebagai terapi sepsis. Melatonin telah terbukti bermanfaat untuk membalikkan gejala syok septik. Melatonin memiliki sifat anti-inflamasi yang signifikan dengan mengurangi sintesis sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF) - α dan dengan menekan induksi *oksida nitrite synthase* (iNOS) .¹⁶

2.1.2 Insidensi

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di lima negara berpenghasilan tinggi (Amerika Serikat, Inggris, Perancis, Australia dan Selandia Baru) di tahun 1995-2002 menunjukkan variasi yang luas dalam kejadian sepsis berat untuk setiap tahunnya, mulai dari 51-300 kasus per 100.000 penduduk. Kejadian di Amerika Serikat, sekitar 750.000 kasus sepsis terjadi setiap tahun, setidaknya 225.000 dari yang fatal. Pasien sepsis umumnya dirawat di rumah sakit untuk waktu yang lama, jarang meninggalkan ICU sebelum 2-3 minggu. Meskipun penggunaan agen antimikroba dan majunya pendukung kehidupan, angka kematian untuk pasien dengan sepsis tetap antara 20% dan 30% selama 2 dekade terakhir.¹⁷

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%).¹⁸

2.1.3 Etiologi

Penyebab dari sepsis terbesar adalah bakteri gram negatif dengan prosentase 60-70% kasus, yang dapat menyebabkan berbagai produk yang dapat menstimulasi sel imun meskipun sepsis dapat disebabkan oleh virus atau jamur. Sel tersebut akan terpacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting terhadap sepsis adalah *lipopolysaccharide (LPS)*.¹⁹ Pengetahuan tentang sepsis sebagian besar dipelajari pada mencit, dengan pemberian *lipopolysaccharide (LPS)* dosis tinggi akan menghasilkan sindrom syok septik seperti pada manusia. *Lipopolysaccharide (LPS)* atau endotoksin glikoprotein kompleks merupakan komponen utama membran terluar dari bakteri gram negatif terdiri dari lipid dan polisakarida yang berikatan kovalen.²⁰ LPS merangsang peradangan jaringan, demam dan syok pada penderita infeksi. Struktur lipid α dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi dalam tubuh penderita.¹⁹

Jenis infeksi yang sering dihubungkan dengan sepsis²¹ yaitu:

- a. Infeksi paru-paru (pneumonia)
- b. Flu (influenza)
- c. Appendiksitis
- d. Infeksi lapisan saluran pencernaan (peritonitis)
- e. Infeksi kandung kemih, uretra, atau ginjal (infeksi traktus urinarius)
- f. Infeksi kulit, seperti selulitis, sering disebabkan ketika infus atau kateter telah dimasukkan ke dalam tubuh melalui kulit Infeksi pasca operasi
- g. Infeksi sistem saraf, seperti meningitis atau encephalitis.

Sekitar satu dari lima kasus, infeksi dan sumber sepsis tidak dapat terdeteksi.²²

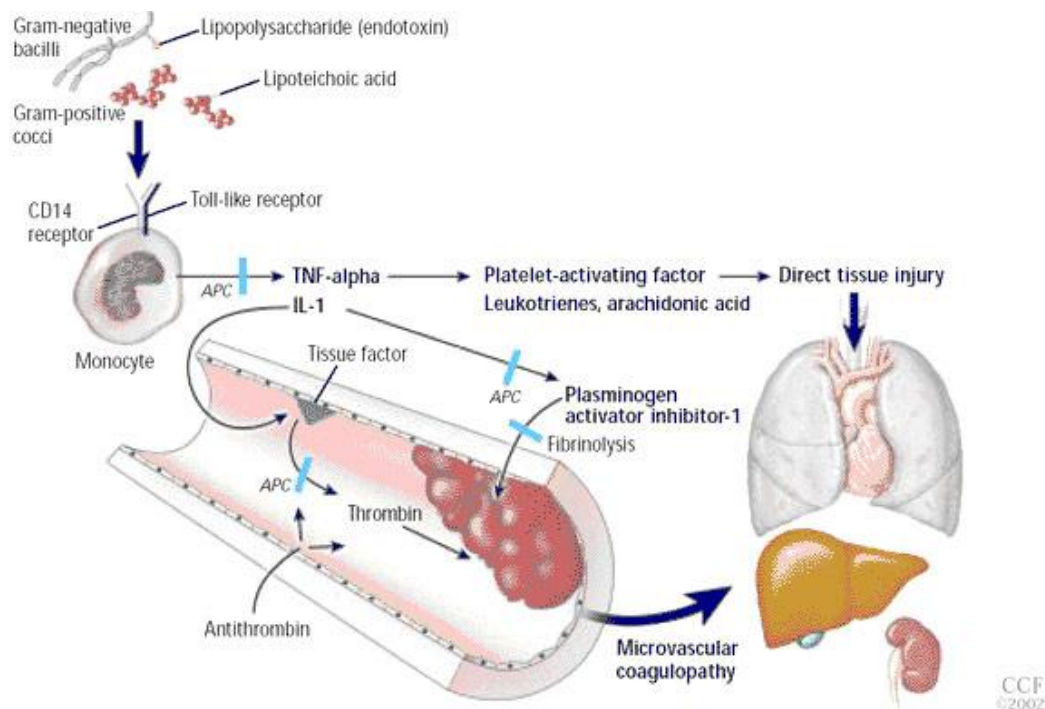
2.1.4 Tahap Perkembangan Sepsis

Sepsis berkembang dalam tiga tahap:

- Uncomplicated sepsis*, disebabkan oleh infeksi, seperti flu atau abses gigi.
- Sepsis berat, terjadi ketika respons tubuh terhadap infeksi sudah mulai mengganggu fungsi organ-organ vital, seperti jantung, ginjal, paru-paru atau hati.
- Syok septik, terjadi pada kasus sepsis 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.

2.1.5 Patofisiologi Sepsis

Bakteri gram negatif memiliki struktur dinding sel luar yang khas terdiri dari lipopolisakarida yang dikenal sebagai endotoksin karena dapat memacu respon toksin. Toksin akan direspon oleh sitokin yang mengaktivasi respon imun. Pada fase awal *tumor necrosis factor (TNF) α* , *Interleukin -1*, *Interleukin -6*, *Interleukin -8* dan *platelet aggregating factor (PAF)* berperan dalam proses terjadinya respon imun sistemik.²³



Gambar 1. Patofisiologi Sepsis²⁴

Sitokin ini juga menyebabkan depresi miokard, menghambat oksigen radikal spesies pada sel endotel dan menyebabkan dilatasi otot polos vaskuler. *Interleukin-6* dan *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) mulai berperan dalam memproduksi immunoglobulin sel B aktif, differensiasi sel T, sintesis *C-reaktif Protein* (CRP). G-CSF berperan dalam peningkatan aktivasi neutrofil, menghambat apoptosis netrofil dan meningkatkan produksi sumsum tulang. Selain itu, juga terjadi peningkatan degranulasi netrofil, perlekatan pada endotel, daya oksidasi dan terjadi aktivitas kaskade koagulasi dan sistem komplemen. Proses metabolisme asam arakidonat menghasilkan leukotrien, tromboksan α_2 , dan *prostaglandin* (PGE2 dan PGI2). Sedangkan, IL-1 dan IL-6 akan mengaktivasi sel T untuk menghasilkan *interferon γ* , IL-2, IL-4 dan GM-CSF. Interaksi tersebut akan meningkatkan respon inang terhadap infeksi.²⁵

Reaksi tubuh (host) terhadap infeksi tergantung pada kombinasi yang kompleks dari imunitas adaptif. Imunitas adaptif bergantung pada sebagian besar reseptor antigen spesifik yang ada pada memori patogen yang sebelumnya ditemui, sedangkan imunitas bawaan menggambarkan respon host terhadap komponen molekul tertentu untuk dapat menyerang patogen, hal ini termasuk lipopolisakarida (LPS) dan peptidoglycan bakteri, serta glikolipid RNA mikrobakteri.²⁶

Imunitas bawaan mempunyai peran penting dalam menandakan adanya inisiasi reaksi immuno-inflamasi serta infeksi gram-negatif (60 % dari kasus sepsis) yang dipicu oleh endotoksin (lipopolisakarida) dan infeksi gram-positif (40% dari kasus sepsis) yang terjadi baik akibat produksi eksotoksin atau karena fragmen membran sel. Lipopolisakarida yang dikomplekskan dengan protein plasma tertentu selanjutnya berikatan dengan reseptor membran *cluster differentiation* (CD14) pada sel efektor

seperti makrofag dan sel endotel. Hal ini merupakan tanda mulai transduksi sinyal intraseluler melalui mekanisme reseptor spesifik toll like reseptor (TLR).²⁶

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.

2.1.6.2 Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

DIC merupakan suatu sindroma yang ditandai dengan memuncaknya aktivitas koagulasi dalam pembentukan fibrin intravaskuler dan endapan dimikrovaskular. Endapan tersebut akan mempengaruhi suplai darah ke organ dan dapat berkontribusi dalam proses terjadinya kegagalan multi organ.

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. Perlakuan yang lebih mendalam dapat memicu kegagalan multi organ.

2.1.6.4 Gangguan Neuromuskular

Otot skeletal juga dipengaruhi oleh mediator inflamasi dan oksigen reaktif yang secara simultan menurunkan sintesis protein dan proteolisis. Faktor – faktor ini dapat menurunkan kekuatan otot termasuk didalamnya otot pernafasan yang dapat menyebabkan gagal nafas akut.

2.1.7 Diagnosis

Diagnosis syok septik meliputi diagnosis klinis syok dengan konfirmasi mikrobiologi etiologi infeksi seperti kultur darah positif atau hapus gram dari *buffy coat serum* atau lesi petekia menunjukkan mikroorganisme. Spesimen darah, urin, dan cairan serebrospinal sebagaimana eksudat lain, abses dan lesi kulit yang terlihat harus dikultur dan dilakukan pemeriksaan apus untuk menentukan organisme. Pemeriksaan hitung sel darah, hitung trombosit, waktu protrombin dan tromboplastin parsial, kadar fibrinogen serta D-dimer, analisis gas darah, profil ginjal dan hati, serta kalsium ion harus dilakukan.²³

Secara umum didapatkan gejala sistemik, dan gejala lokal pada organ atau lokasi asal infeksi. Gejala klinis dan laboratoris sangat penting dalam diagnosa sepsis. Demam merupakan salah satu tanda infeksi, walaupun pada beberapa keadaan dijumpai pasien dengan hipotermi. Tanda non spesifik seperti takipneu dan hipotensi harus diwaspadai.²⁷ Adanya tanda disfungsi organ dan syok mengacu pada keadaan yang berat. Diagnosa mikrobiologi dilakukan setelah terapi dan resusitasi diberikan. Kultur jaringan, terutama darah adalah diagnosa penting pada pasien sepsis.²⁴

2.2 Leukosit

2.2.1 Pengertian

Leukosit adalah sel darah yang mengandung inti, disebut juga sel darah putih. Leukosit mempunyai peranan dalam pertahanan seluler dan humoral organisme terhadap zat-zat asing. Leukosit bekerja sama dengan imunoglobulin dan komplemen sebagai respon imun.²⁸ Rata-rata jumlah leukosit dalam darah manusia normal adalah $5000-9000/\text{mm}^3$, bila jumlahnya lebih dari $10.000/\text{mm}^3$, keadaan ini disebut leukositosis, bila kurang dari $5000/\text{mm}^3$ disebut leukopeni.²⁹ Leukosit terdiri dari dua golongan utama, yaitu agranular dan granular. Leukosit agranular mempunyai sitoplasma yang tampak homogen, dan intinya berbentuk bulat atau berbentuk ginjal.

Leukosit granular mengandung granula spesifik (yang dalam keadaan hidup berupa tetesan setengah cair) dalam sitoplasmanya dan mempunyai inti yang memperlihatkan banyak variasi dalam bentuknya. Terdapat 2 jenis leukosit agranular yaitu; limfosit yang terdiri dari sel-sel kecil dengan sitoplasma sedikit, dan monosit yang terdiri dari sel-sel yang agak besar dan mengandung sitoplasma lebih banyak. Terdapat 3 jenis leukosit granular yaitu neutrofil, basofil, dan asidofil (eosinofil).³⁰

2.2.2 Fungsi

Sel darah putih mempunyai beberapa fungsi dalam tubuh, yaitu :

a. Fungsi defensif :

Mempertahankan tubuh terhadap benda – benda asing termasuk kuman penyebab infeksi.

b. Fungsi reperatif :

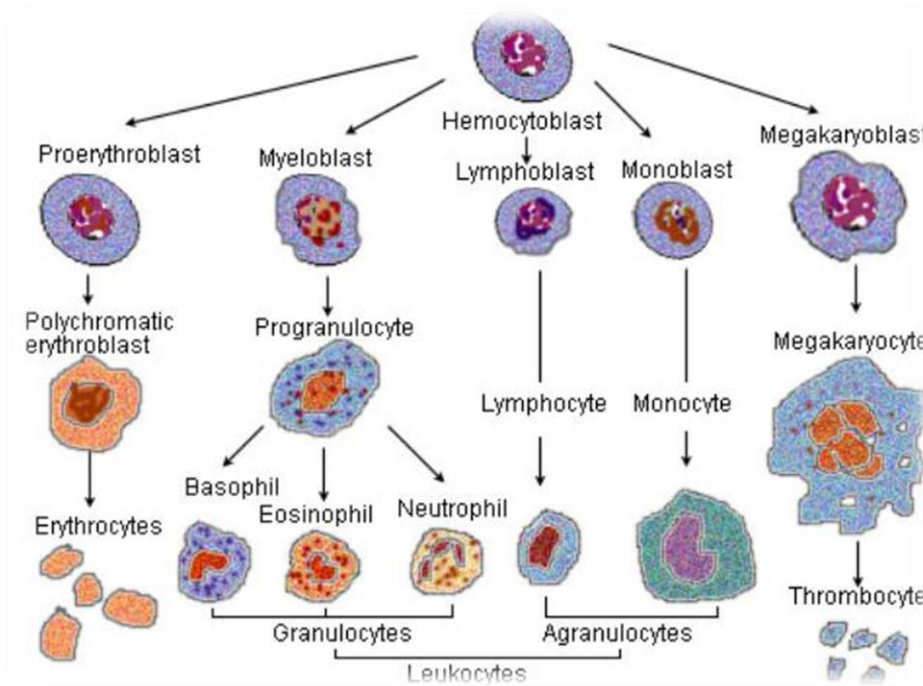
Memperbaiki atau mencegah kerusakan vaskuler. Leukosit yang memegang peranan adalah basofil yang menghasilkan heparin, sehingga pembentukan trombus pembuluh-pembuluh darah dapat dicegah.

2.2.3 Pembentukan sel darah putih

Pembentukan sel darah putih dimulai dari diferensiasi dini dari sel stemhemopoetik pluripoten menjadi berbagai tipe stem committed. Pembentukan leukosit terdapat dua tipe yaitu mielositik dan limfositik. Pembentukan leukosit tipe mielositik dimulai dengan sel muda mieloblas sedangkan pembentukan leukosit tipe limfositik dimulai dengan sel muda limfoblas.³¹

Leukosit yang dibentuk di dalam sumsum tulang, terutama granulosit disimpan dalam sumsum sampai sel – sel tersebut diperlukan dalam sirkulasi. Kemudian bila kebutuhannya meningkat, beberapa faktor seperti sitokin-sitokin akan dilepaskan. Granulosit dalam keadaan normal bersirkulasi dalam seluruh darah kira-kira tiga kali

jumlah yang disimpan dalam sumsum. Jumlah ini sesuai dengan persediaan granulosit selama enam hari. Limfosit sebagian besar akan disimpan dalam berbagai area limfonodi kecuali pada sedikit limfosit yang secara temporer diangkat dalam darah.³¹



Gambar

2. Pembentukan Sel Darah Putih

2.2.4 Jenis

Leukosit

2.2.4.1

Granulosit

a. Neutrofil

Sel ini

berdiameter 12–15 µm memiliki inti yang khas padat terdiri atas sitoplasma pucat di antara 2 hingga 5 lobus dengan rangka tidak teratur dan mengandung banyak granula merah jambu (azurophilik) atau merah lembayung. Granula terbagi menjadi granula primer yang muncul pada stadium promielosit, dan sekunder yang muncul pada stadium mielosit dan

terbanyak pada neutrofil matang. Kedua granula berasal dari lisosom, yang primer mengandung mieloperoksidase, fosfatase asam dan hidrolase asam lain, yang sekunder mengandung fosfatase lindi dan lisosom.¹⁸

b. Eosinofil

Sel ini serupa dengan neutrofil kecuali granula sitoplasmanya lebih kasar

dan berwarna lebih merah gelap (karena mengandung protein basa) dan jarang terdapat lebih dari tiga lobus inti. Mielosit eosinofil dapat dikenali tetapi stadium sebelumnya tidak dapat dibedakan dari prekursor neutrofil. Waktu perjalanan dalam darah untuk eosinofil lebih lama daripada untuk neutrofil. Eosinofil memasuki eksudat peradangan dan nyata memainkan peranan istimewa pada respon alergi, pada pertahanan melawan parasit dan dalam pengeluaran fibrin yang terbentuk selama peradangan.¹⁸

c. Basofil

Basofil hanya terlihat kadang-kadang dalam darah tepi normal. Diameter basofil lebih kecil dari neutrofil yaitu sekitar 9-10 μm . Jumlahnya 1% dari total sel darah putih. Basofil memiliki banyak granula sitoplasma yang menutupi inti dan mengandung heparin dan histamin. Dalam jaringan, basofil menjadi *mast cells*. Basofil memiliki tempat-tempat perlekatan IgG dan degranulasinya dikaitkan dengan pelepasan histamin. Fungsinya berperan dalam respon alergi.¹⁸

2.2.4.2 Agranulosit

a. Monosit

Monosit memiliki bentuk bermacam-macam, dimana biasanya lebih besar daripada leukosit darah tepi yaitu diameter 16-20 μm dan memiliki inti besar di tengah oval atau berlekuk dengan kromatin mengelompok. Sitoplasma yang melimpah berwarna biru pucat dan mengandung banyak vakuola halus sehingga memberi rupa seperti kaca. Granula sitoplasma juga sering ada. Prekursor monosit dalam sumsum tulang (monoblas dan promonosit) sukar dibedakan dari mieloblas dan monosit.³²

b. Limfosit

Limfosit yang terdapat dalam darah tepi merupakan sel kecil yang berdiameter kecil dari 10 μm . Intinya yang gelap berbentuk bundar atau agak berlekuk dengan kelompok kromatin kasar dan tidak berbatas tegas. Nukleoli normal terlihat. Sitoplasmanya

berwarna biru-langit dan dalam kebanyakan sel, terlihat seperti bingkai halus sekitar inti. Kira-kira 10% limfosit yang beredar merupakan sel yang lebih besar dengan sitoplasma yang banyak yang mengandung granula azuropilik.³²

2.2.5 Pengaruh Leukosit terhadap Sepsis

Leukositosis adalah peningkatan jumlah leukosit dalam sirkulasi hingga melebihi nilai normal. Peningkatan leukosit menunjukkan aktivasi pertahanan dan sistem kekebalan tubuh dan menunjukkan ada peradangan pada jaringan. Hal ini paling sering disebabkan oleh infeksi atau proses inflamasi.³³

Inflamasi adalah respon lokal (reaksi) dari jaringan hidup yang bervaskularisasi akibat rangsangan endogen dan eksogen. Inflamasi bisa terjadi akut dan kronik. Radang akut terjadi pada onset dini, dalam hitungan menit hingga beberapa jam dan terdapat migrasi sel leukosit terutama netrofil. Radang kronis terjadi pada onset yang terjadi kemudian dalam beberapa hari hingga tahun dan ditandai adanya sel limfosit dan makrofag serta proliferasi pembuluh darah dan jaringan ikat.³⁰

Rangsang biologis yang sama pada luka yang tenang dapat merangsang reaksi inflamasi sistemik, meskipun infeksi berat tetap merupakan faktor risiko terpenting terhadap terjadinya SIRS.³⁴ Pada infeksi yang berat ini, insult terus terjadi dengan adanya proliferasi mikroba yang terus menerus mendorong berlangsungnya reaksi kaskade inflamasi. Tidak seperti pada trauma, proses infeksi adalah proses yang berlangsung terus menerus hingga mempunyai kemungkinan besar pada suatu saat akan melewati batas ambang yang menyebabkan terjadinya reaksi sistemik. Namun perlu digaris bawahi bahwa penyebaran kuman pathogen atau produk kuman tersebut bukan merupakan syarat untuk terjadinya reaksi sistemik.^{33,34}

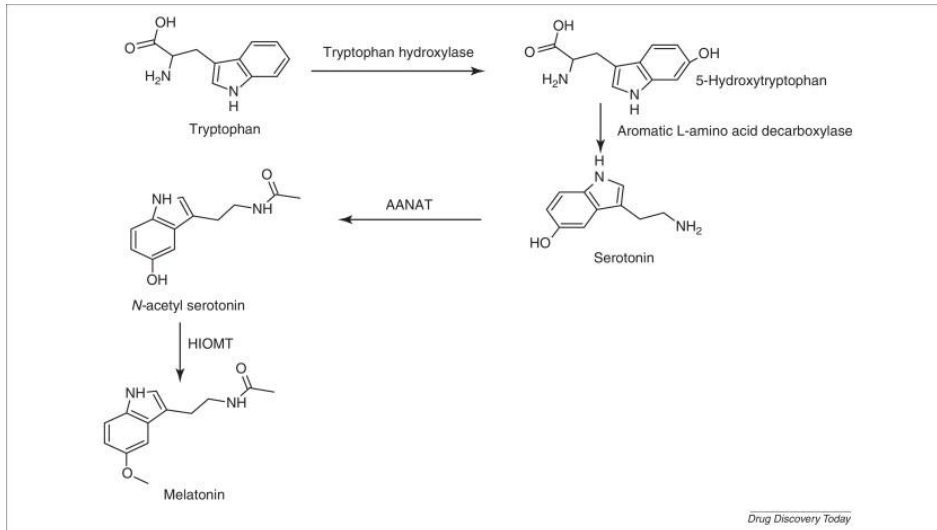
Mediator reaksi inflamasi dapat diidentifikasi dan dapat digunakan untuk mengetahui adanya reaksi sepsis. Peningkatan beberapa kadar sitokin seperti *TNF- α* (*Tumor nekrosis Faktor - α*), *Interleukin* (IL-6, IL-8 dan IL-10) memang terlihat pada pasien sepsis dan biasanya berhubungan dengan outcome yang jelek. *Interleukin-6* (IL-6) biasanya digunakan sebagai indikator dalam penelitian pengobatan sepsis.³³

2.3 Melatonin

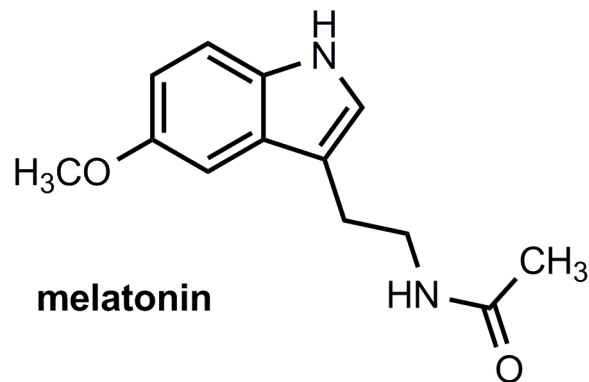
2.3.1 Pengertian Melatonin

Melatonin adalah produk dari asam amino triptofan. Setelah penyerapan ke dalam sel, tryptophan diubah menjadi serotonin (*5-hydroxytryptamine*) dan di beberapa sel serotonin mampu untuk dikonversi menjadi *N-acetylserotonin* dan *N-acetyl 5-methoxytryptamine* (melatonin). Melatonin secara enzimatik didegradasi menjadi *6-hydroxymelatonin*.³⁵

Melatonin merupakan hormon yang disekresi oleh hipofisis sebagai kronobiotik yang berperan dalam pengaturan irama sirkadian normal dan juga proses pubertas, adaptasi dan respon imun. Selain itu, melatonin juga diproduksi di berbagai sel lain seperti limfosit, sumsum tulang, timus, saluran pencernaan, kulit dan retina.^{36,37} 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. Melatonin pada hewan telah teridentifikasi melawan infeksi yang disebabkan bakteri, virus, dan parasit.³⁸ Dengan cara melalui berbagai mekanisme, seperti immunomodulasi atau aktivitas antioksidan.³⁹



Gambar 3. Biosintesis Triptofan³⁵



Gambar 4. Struktur molekul melatonin

Melatonin memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, bereaksi dengan oksigen dan nitrogen yang diturunkan spesies reaktif. Melalui proses pembilasan spesies reaktif, lainnya metabolit yang dihasilkan juga memiliki aktivitas antioksidan. Melatonin telah terbukti bermanfaat untuk membalikkan gejala syok septik. Melatonin memiliki sifat anti-inflamasi yang signifikan dengan mengurangi sintesis sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF) α dan dengan menekan diinduksi NO synthase (iNOS) ekspresi gen.³¹

2.3.2 Jenis –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 cerebrospinalis* (LCS), air liur, dan cairan empedu. Jumlah melatonin dalam cairan empedu dan LCS lebih tinggi dari pada jumlah yang terlihat dalam serum. Melatonin yang ditemukan di aliran darah, 50-75% terikat albumin dan *alpha-acid glycoprotein*, protein ditemukan di plasma. Waktu paruh melatonin diperkirakan 30-60 menit sementara clearance rate melatonin ketika dimetabolisme dihepar sekitar 90%, enzim hepar mengkonversi melatonin menjadi *6-hydroxymelatonin*.³⁶

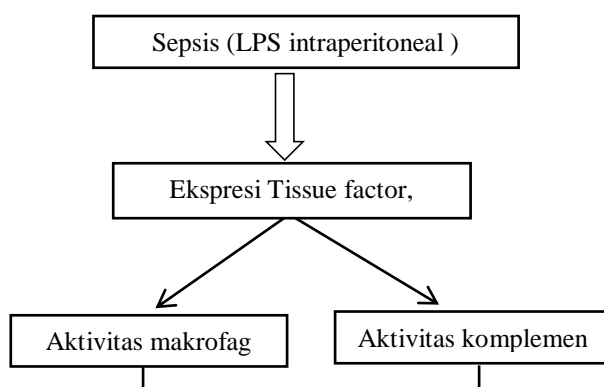
2.3.2.2 Melatonin Eksogen

Melatonin yang diberikan secara oral lebih cepat diserap dan kadar serum puncak dicapai 60-150 menit, konsentrasi puncak pada dosis oral secara signifikan lebih tinggi dibandingkan melatonin endogen. Bioavailabilitas melatonin dari dosis oral berkisar antara 10-56%. Melatonin eksogen dimetabolisme dan diekskresikan melalui jalur yang sama seperti endogen melatonin. Waktu paruh melatonin eksogen 12-48 menit.³⁶ Melatonin dengan dosis 10-60 mg / kg yang diberikan melalui intraperitoneal (IP).³⁸

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 *oksida nitrat sintesis* (iNOS) mitokondria. Melatonin mengurangi peroksidasi lipid mitokondria pada jaringan dan mengurangi efek sepsis pada proses respirasi mitokondria dan sintesis.⁴¹

2.4 Kerangka Teori

Peneliti melakukan pemberian LPS pada mencit wistar secara intraperitoneal, LPS di dalam darah akan berikatan dengan protein darah membentuk *lipopolysaccharide binding protein* (LBP).^{40,44} LBP yang berada dalam darah akan bereaksi dengan makrofag melalui (TLRs4) *Toll Like Receptors 4* sebagai reseptor transmembran dengan perantaraan reseptor CD14, sehingga terjadi aktivasi kaskade koagulasi, aktivasi makrofag, aktivasi komplemen, dan pembentukan endorfin. Makrofag akan mengaktifkan (NF- κ B) *Nuclear Factor kappa B* sehingga terjadi pelepasan sitokin proinflamasi dan aktivasi netrofil, sedangkan ekspresi CD4 dan CD40 akan memicu proliferasi limfosit. Makrofag akan mengeluarkan TNF, interleukin 1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, dan IL-12 yang merupakan mediator kunci dan sering meningkat sangat tinggi pada keadaan sepsis.^{45,46} *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, penurunan *systemic vascular resistance* (SVR), asidosis dan kematian.



M
E
L
A
T
O
N
I
N

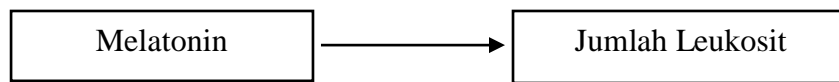
|

Gambar 5. Kerangka konsep

2.5 Kerangka Konsep

Penelitian ini menggunakan Melatonin tablet yang diberikan via oral dengan dosis 4 mg/tikus 200 gr yang diberikan 6 jam setelah mencit diberikan LPS. Melatonin diharapkan dapat menghambat pembentukan *proinflammatory cytokine* terutama TNF- α .

sehingga dapat mengurangi jumlah leukosit yang terbentuk. Jumlah leukosit yang berkurang menandakan bahwa proses inflamasi juga berkurang dibandingkan dengan yang tidak mendapat melatonin.



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Pemberian melatonin tablet via sonde oral dapat menurunkan jumlah leukosit pada tikus wistar model sepsis.