



Dr. Yohanes WH George, Sp.An-KIC
Emergency and Intensive Care Unit
RS Pondok Indah Jakarta

IDENTIFY YOUR PATIENT'S IMMUNE STATUS



Seperti diketahui bahwa proses terjadinya infeksi ditentukan oleh virulensi bakteri, *environment* dan *Host*. Studi-studi biomolekuler sepsis menunjukkan bahwa faktor *host* sangat menentukan *outcome* pasien. Mengenal faktor genetik *host*, berperan penting dalam tatalaksana sakit kritis di ICU.

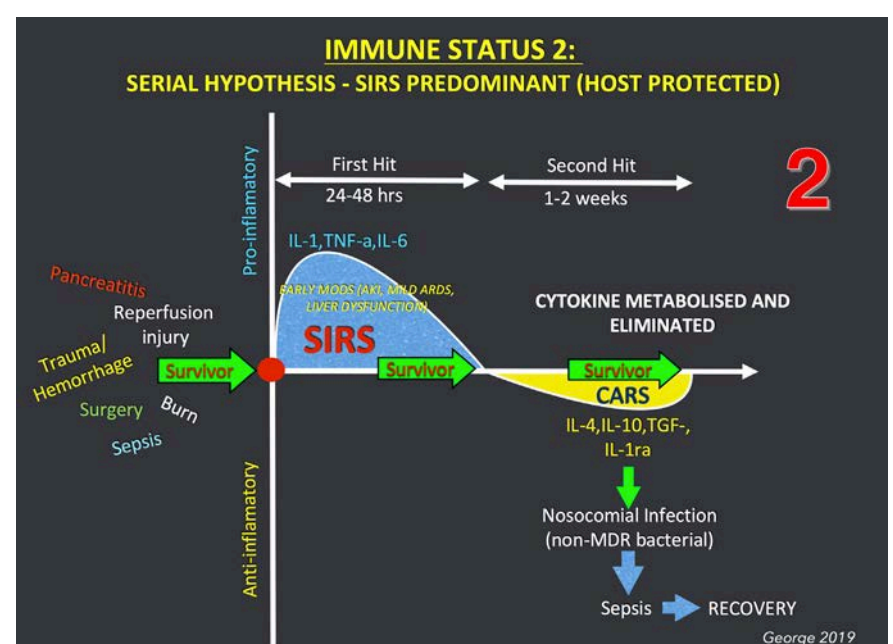
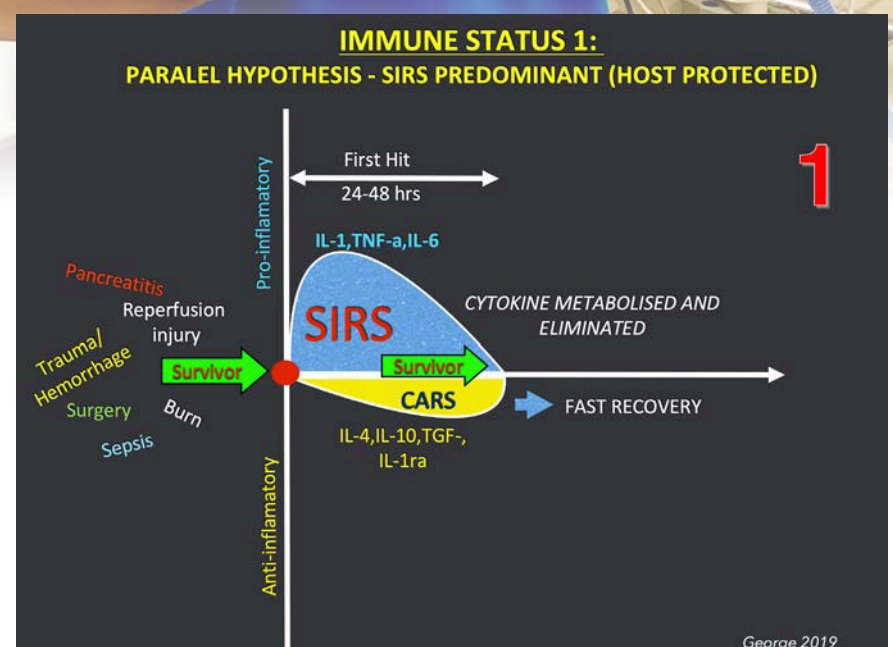
Patofisiologi terjadinya gagal multi organ pada sepsis mulai di temukan sejak tahun 2000, dimana mediator-mediator sepsis sudah bisa di indentifikasi. Sejak adanya invasi bakteri dalam jaringan atau darah yang steril maka *Immune Innate System* tubuh akan ber-respons dengan mengeluarkan mediator yang terdiri dari ratusan sitokin yang bersifat pro-inflamasi, disebut juga komponen SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*). SIRS ini menimbulkan efek peradangan sistemik yang sebenarnya berfungsi untuk membunuh bakteri yang masuk. Tubuh juga mengeluarkan mediator anti-inflamasi untuk mengatur jumlah pro-inflamasi tersebut agar tidak over-produksi yang disebut CARS (*Compensated Anti-Inflammatory Response Syndrome*).

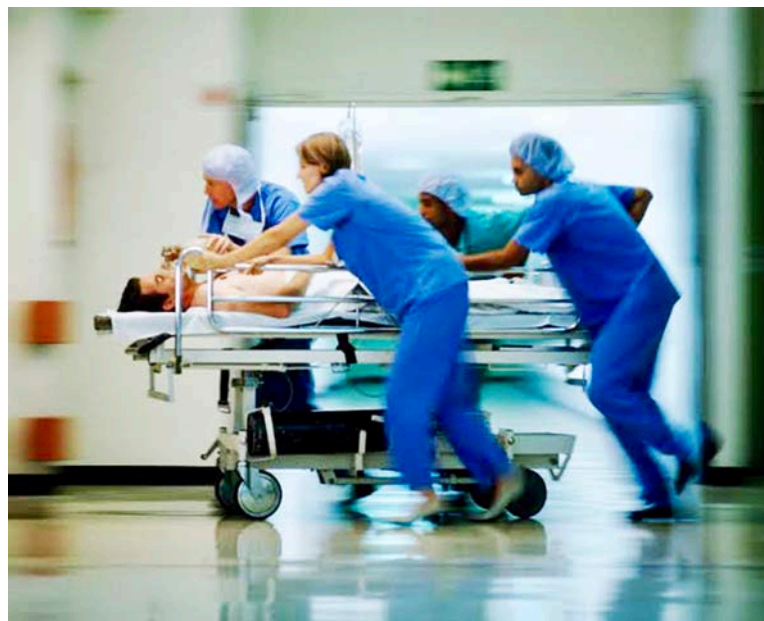
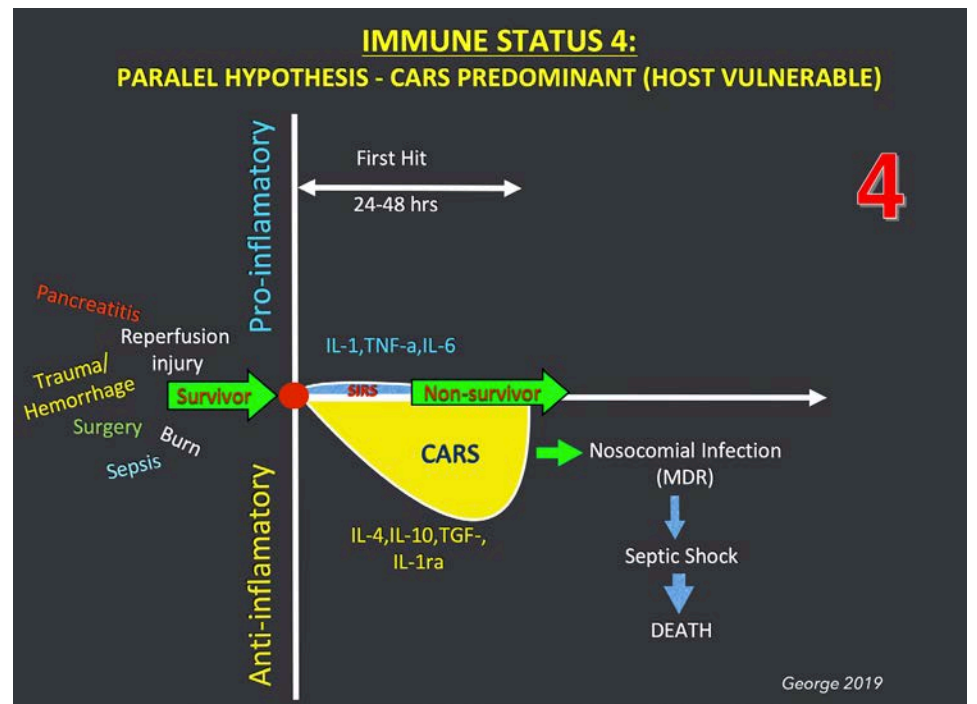
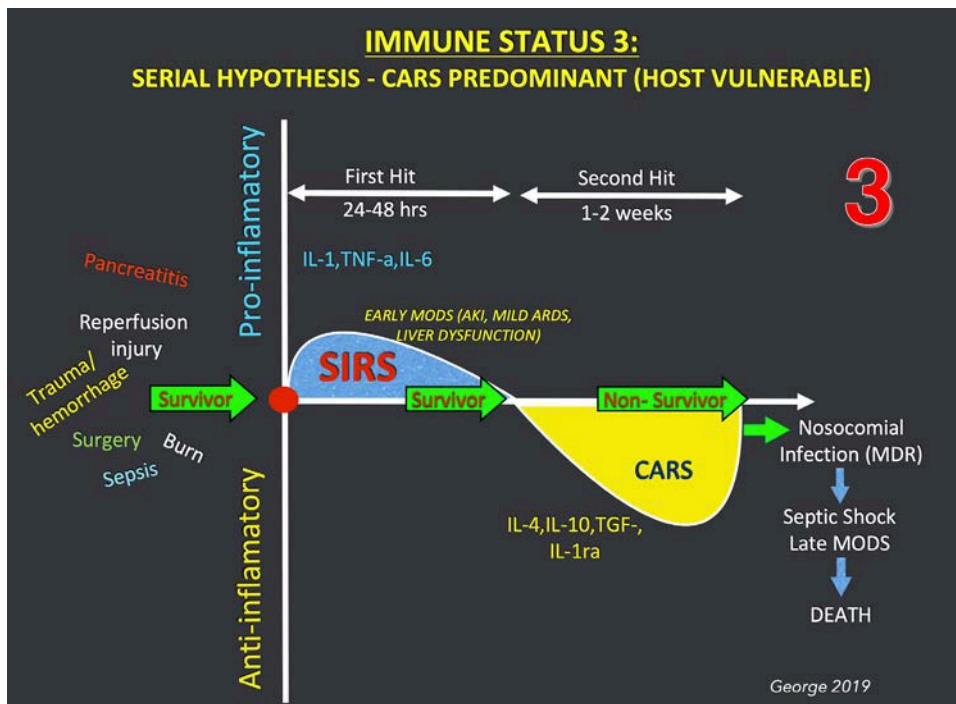
Fungsi CARS menekan sistim imun seperti makropag atau monosit untuk tidak memproduksi antibodi atau sitokin. Yang menjadi masalah adalah 'kapan waktu keluarnya' SIRS atau CARS. Hipotesisnya bisa terjadi SIRS dahulu baru diikuti CARS yang disebut hipotesis serial, atau bisa juga terjadi paralel dimana keluarnya bersamaan dalam

waktu periode tertentu yaitu beberapa jam sampai beberapa hari. Dalam hal ini, kita tinggal melihat apakah konsentrasi sitokin SIRS atau CARS yang lebih dominan. *Timing* ini sangat ditentukan oleh *host & genetic*. Selain genetik juga ditentukan oleh umur dan kondisi penyakit kronik pasiennya.

TIDAK HANYA SEPSIS

Ternyata respon tubuh dengan terjadinya SIRS dan CARS tidak hanya terjadi pada sepsis. Ditemukan juga terjadi pada semua pencetus baik itu trauma, syok hemoragik, *reperfusion injury*, luka bakar, pankreatitis dll dimana setiap insult tersebut merangsang tubuh memberikan respons dengan mengeluarkan mediator SIRS maupun CARS. Efek sistemiknya sama, perbedaan hanya pada jenis reseptor *host* yang menerima pajanan tersebut. Pada kasus bakteri, maka yang berperan adalah reseptor imun tubuh yang disebut PAMP (*Pathogen Associated Molecular Pattern*), sedangkan reseptor untuk trauma dll adalah reseptor DAMP (*Damage Associated Molecular Pattern*). Dengan ditemukannya reseptor ini maka





Fungsi CARS menekan sistem imun seperti makrofag atau monosit untuk tidak memproduksi antibodi atau sitokin. Yang menjadi masalah adalah 'kapan waktu keluarnya' SIRS atau CARS. Hipotesisnya bisa terjadi SIRS dahulu baru diikuti CARS yang disebut hipotesis serial, atau bisa juga terjadi paralel dimana keduanya bersamaan dalam waktu periode tertentu yaitu beberapa jam sampai beberapa hari

pengamatan akan lebih mudah, yaitu dengan mengintervensi kedua reseptor tersebut agar respons tubuh bisa diatur agar tidak terjadi *overshoot*.

Seperti sudah di ketahui, secara klinis sering ditemukan kasus trauma dengan perdarahan (*non-infection cases*), namun pada hari kedua terjadi sepsis dan gagal multi organ. Atau kasus luka bakar pada ekstremitas bagian bawah, dimana meski rajin dilakukan *debridement* namun tetap bisa sepsis pneumonia pada hari berikutnya yang diikuti *septic shock* dan gagal multi organ. Ini yang disebut *distance injury*, yang maksudnya sumber masalah menimbulkan masalah baru yang jauh dari tempat masalah utama. Seperti halnya juga dengan gangren pedis dimana beberapa hari kemudian timbul urosepsis atau pneumonia dengan gagal multi organ. Yang juga sering ditemukan pada pasien dengan stroke atau pasca kraniotomi (*non-infeksi*), beberapa hari kemudian timbul *septic shock* karena pneumonia dan berakhir dengan kematian. Anggapan yang tidak benar saat ini bahwa kasus begini terjadi karena perpindahan bakteri nosokomial dari kontak langsung, padahal perawatan sudah cukup bersih. Namun setelah dilakukan kultur, hasil yang keluar bukanlah bakteri-bakteri dari luar, melainkan bakteri-bakteri komensal tubuh sendiri (*endogen*) yang berubah menjadi patogen akibat imunoparalisis seperti: *asinetobakter*, *klebsiela* dan *MRSA*.

PENENTUAN STATUS IMUN

Status imun 1 dan 2: pada status ini terlihat dimana setelah ada pencetus, maka konsentrasi pro-inflamasi akan meningkat tinggi dalam 1-2 hari berupa demam, leukositosis, takikardia dll. Status ini biasanya diikuti dengan disfungsi organ karena sitokin yang berlebihan, dan ini bersifat *autodigest* terhadap sel tubuh sendiri. Sebaliknya konsen-

trasi anti-inflamasi tidak terlalu tinggi, dan secara perlahan tubuh dapat melakukan metabolisme serta mengeliminasi sitokin sehingga terjadi pemulihan yang cepat. Umumnya terjadi pada usia muda dan mempunyai genetik yang tidak berlebihan aktifitas produksinya dalam mengeluarkan mediator SIRS maupun CARS. Sebagai contoh, misalnya anak muda sehat jasmani mengalami multi trauma dengan perdarahan hebat, dan dilakukan prosedur laparatomi dan torakotomi. Meskipun menjalani prosedur pembedahan yang ekstrim dan berisiko sangat tinggi, namun dalam 1-2 hari pascaoperasi pasien ini bisa pulih dengan cepat, disinilah peran genetik dan tentunya faktor usia juga. Pada kasus ini terlihat mediator SIRS dan CARS keluar bersamaan (*hipotesis paralel*) namun konsentrasi CARS tidak melebihi SIRS.

Namun sebaliknya bisa juga dengan: pencetus yang sama, usia muda, prosedur ekstrim berisiko tinggi juga, pasien bisa masuk ke status imun 2, dimana pemulihan agak lambat karena mediator CARS keluar belakangan (*disebut hipotesis serial*), sehingga berisiko mengalami sepsis nosokomial meskipun akhirnya akan sembuh juga. Selain dari status imun ini tentunya berperan juga tatalaksana medisnya, jika tatalaksana tidak sesuai maka akan terjadi kematian juga meskipun status imun pasien seimbang, seperti pada status 1 dan 2.

Status imun 3 dan 4: pada kasus 3 terlihat hipotesis serial, dimana SIRS keluar dahulu sehingga masih terjadi demam, leukositosis, dll dan pasien bertahan di fase ini. Selanjutnya setelah itu pada kejadian kedua mediator CARS keluar, namun konsentrasinya sangat tinggi melebihi SIRS, sehingga terjadi status imunoparalisis berat. Dampaknya adalah terjadinya infeksi berat dimana bakterinya bukan dari eksogen namun endogen (*komensal bakterial*) yang berubah menjadi

patogen, termasuk pertumbuhan kandida akibat terjadinya *severe immunodeficiency*.

Umumnya bakteri ini bersifat MDR (*Multi Drug Resistance*) sehingga sulit di obati, akibatnya lama kelamaan akan terjadi syok septik dan kematian. Sebagai contoh, kasus ini sering terjadi pada pasien-pasien dengan komorbid berat seperti CKD atau CHF yang mengalami sepsis, dimana akhirnya menjadi sepsis yang berulang setelah kejadian sepsis. Pada kasus 4, yang terlihat justru SIRS tidak keluar melainkan langsung respons awalnya berupa CARS yang dengan kata lain sama sekali tidak menunjukkan tanda-tanda inflamasi namun langsung menjadi gagal multi organ akibat syok septik. Kasus seperti ini, biasanya terjadi pada pasien usia lanjut yang mengalami infeksi ataupun kasus dimana *host* sudah mengalami kerusakan sistem imun primer, misalnya seperti HIV-atau kanker pasca-kemoterapi yang mengalami sepsis-atau terjadinya perdarahan dll.

KESIMPULAN;

Dengan adanya hipotesis-hipotesis dan studi yang mendukungnya, mematahkan teori terapi steroid pada kasus-kasus syok septik yang digunakan dengan tujuan sebagai anti-inflamasi. Hal ini disebabkan karena sampai saat ini belum dapat ditentukan status imun pasien ICU secara *bedside*. Jika kita memberikan steroid pada status imun 3-4, maka yang akan terjadi adalah semakin terpaparnya kejadian re-sepsis akibat *very severe immunodeficiency*. Atau bila diberikan steroid pada kasus status imun 1-2, dimana steroid akan menekan SIRS sehingga yang dominan adalah CARS.

Steroid hanya diindikasikan pada syok septik dengan tujuan untuk meningkatkan tekanan darah pada kasus yang hipotensi refrakter terhadap katekolamin, dan bukannya tujuan sebagai anti-inflamasi. MD