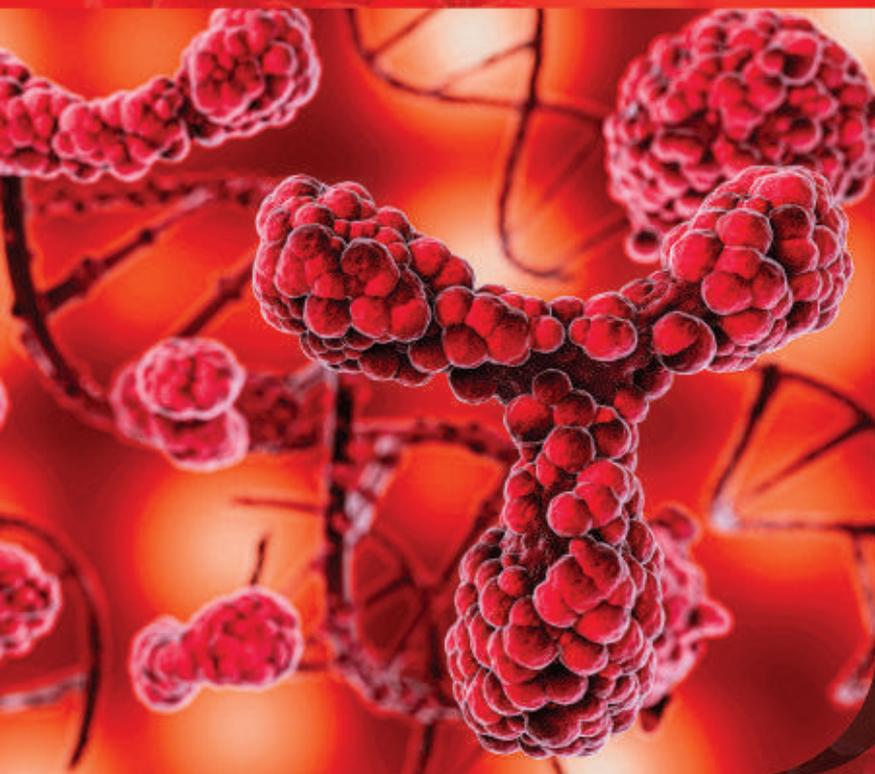




PATOFISILOGI



**Marliana Nurprilinda | Muhammad Yusuf | Putria Carolina
Diki Ardiansyah | Shinta Dwi Kurnia | Muh.Akmal A.Sukara
Etiek Nurhayati | Diyan Ajeng | Wahyu Nuraini Hasmar
Tenri Ayu Adri | Raudatul Janah | Gusti Ayu Ary Antari
Chikita Inaku | Widy Susanti Abdulkadir | Al Ichsan**

EDITOR:

dr. Muhammad Rustam HN, M.Kes., Sp.OT
La Rangki, S.Kep.Ns., M.Kep

PATOFISIOLOGI

Buku ini disusun dengan harapan dapat membantu mahasiswa, dosen dan masyarakat umum dalam mencari referensi terkait Patofisiologi. Disusun dengan bahasa yang sederhana dengan harapan para pembaca dapat dengan mudah memahaminya. Sehingga dapat menjawab tantangan maupun persoalan dalam sistem pengajaran berkaitan dengan topik Patofisiologi.

Materi yang terdapat dalam buku ini terbagi dalam

15 bab dengan judul bab sebagai berikut :

Bab 1 Mekanisme Inflamasi/Peradangan

Bab 2 Hipertensi dan Hipotensi

Bab 3 Jantung Koroner dan Stroke

Bab 4 Shock

Bab 5 Pneumonia

Bab 6 Asthma

Bab 7 Dehidrasi dan Oedema

Bab 8 Asidosis dan Alkalosis

Bab 9 Gastritis

Bab 10 Gastroenteritis

Bab 11 Kolelitiasis, Kolesistitis, dan Pankreatitis

Bab 12 Nefritis, Sistitis, Glomerulonefritis, dan Uretritis

Bab 13 Batu Ginjal, dan Gagal Ginjal

Bab 14 Ikterus, Hepatitis, dan Sirosis

Bab 15 Hipotiroidisme, dan Hipertiroidisme



Anggota IKAPI
No. 225/UTE/2021

☎ 0858 5343 1992
✉ eurekamediaaksara@gmail.com
📍 Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-623-120-184-3



PATOFISIOLOGI

dr. Marliana Nurprilinda, Sp.P.A., M.H
Muhammad Yusuf, S.Farm., M.Sc
Putria Carolina, Ns., M.Kep
Diki Ardiansyah, S.Kep., Ners., M.Kep
Shinta Dwi Kurnia, S.Si., M.Si
apt. Muh.Akmal A.Sukara, S.farm., M.Si
dr. Etiek Nurhayati, M.Sc
Dr. apt. Diyan Ajeng R, M.Ph
apt. Wahyu Nuraini Hasmar, S.Farm., M.Farm
apt. Tenri Ayu Adri, S. Farm., M. Biomed
dr.Raudatul Janah, Sp.PA
Ns. Gusti Ayu Ary Antari, S.Kep., M.Kep., Sp.Kep.MB
apt. Chikita Inaku, M.Si
Dr. Widy Susanti Abdulkadir, S.Si., M.Si., apt
dr. Al Ichsan, Sp.PA



eureka
media aksara

PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

PATOFISIOLOGI

Penulis : dr. Marlina Nurprilinda, Sp.P.A., M.H.,
Muhammad Yusuf, S.Farm., M.Sc., Putri
Carolina, Ns., M.Kep., Diki Ardiansyah, S.Kep.,
Ners., M.Kep., Shinta Dwi Kurnia, S.Si.,M.Si.,
apt. Muh.Akmal A.Sukara, S.farm.,M.Si., dr.
Etiek Nurhayati, M.Sc ., Dr. apt. Diyan Ajeng R,
M.Ph., apt. Wahyu Nuraini Hasmar, S.Farm., M.
Farm., apt. Tenri Ayu Adri, S. Farm., M.
Biomed., dr.Raudatul Janah, Sp.PA., Ns. Gusti
Ayu Ary Antari, S.Kep., M.Kep., Sp.Kep.MB.,
apt. Chikita Inaku, M.Si., Dr. Widy Susanti
Abdulkadir, S.Si., M.Si., apt dr. Al Ichsan, Sp.PA.

Editor : dr. Muhammad Rustam HN, M.Kes., Sp.OT
La Rangki, S.Kep., Ns., M.Kep.

Desain Sampul : Eri Setiawan

Tata Letak : Nur Cholifatun Nisa

ISBN : 978-623-120-184-3

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, JANUARI 2024**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2024

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh
isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun,
termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman
lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke Hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat, rahmat dan karunia-Nya buku kolaborasi dalam bentuk *book chapter* ini dapat dipublikasikan dan sampai kepada pembaca. Buku "PATOLOGI" ini disusun oleh sejumlah akademisi dan praktisi sesuai dengan kapakarannya masing-masing. Karya ini diharapkan dapat memberi kontribusi positif dalam pengembangan ilmu pengetahuan khususnya terkait Patofisiologi.

Buku ini disusun dengan harapan dapat membantu mahasiswa, dosen dan masyarakat umum dalam mencari referensi terkait Patofisiologi. Disusun dengan bahasa yang sederhana dengan harapan para pembaca dapat dengan mudah memahaminya. Sehingga dapat menjawab tantangan maupun persoalan dalam sistem pengajaran berkaitan dengan topik Patofisiologi.

Materi yang terdapat dalam buku ini terbagi dalam 15 bab dengan judul bab sebagai berikut :

Bab 1 Mekanisme Inflamasi/Peradangan

Bab 2 Hipertensi dan Hipotensi

Bab 3 Jantung Koroner dan Stroke

Bab 4 Shock

Bab 5 Pneumonia

Bab 6 Asma

Bab 7 Dehidrasi dan Oedema

Bab 8 Asidosis dan Alkalosis

Bab 9 Gastritis

Bab 10 Gastroenteritis

Bab 11 Kolelitiasis, Kolesistitis, dan Pankreatitis

Bab 12 Nefritis, Sistitis, Glomerulonefritis, dan Uretritis

Bab 13 Batu Ginjal, dan Gagal Ginjal

Bab 14 Ikterus, Hepatitis, dan Sirosis

Bab 15 Hipotiroidisme, dan Hipertiroidisme

“Tiada Gading yang Tak Retak”. Sebagai tim penulis, dengan segala tantangan dan keterbatasan kami menyadari bahwa dalam tulisan ini masih terdapat kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Sehingga dengan senang hati kami menghargai saran dan masukan konstruktif yang diberikan, untuk semakin meningkatkan kualitas karya-karya kami berikutnya.

Terima kasih tak terhingga kepada semua pihak, kerabat, keluarga, rekan kerja yang telah memberikan masukan, apresiasi dan dukungan tanpa henti, selama proses penyusunan dan penerbitan buku ini. Dengan kontribusi berharga yang diberikan dan doa restu dari semua pihak, kami bersyukur karya tulis ini telah berhasil diterbitkan. Terima kasih kepada Penerbit Eureka Media Aksara sebagai inisiator penyusunan buku ini. Semoga buku ini membawa berkat dan manfaat bagi berbagai pihak dan para pembaca sekalian. Selamat membaca.

Jakarta, 17 November 2023

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
BAB 1 MEKANISME INFLAMASI/PERADANGAN	1
A. Gambaran Umum Peradangan	1
B. Penyebab Peradangan	7
C. Peradangan Akut	10
D. Peradangan Kronis.....	17
E. Efek Sistemik dari Peradangan	20
DAFTAR PUSTAKA.....	22
BAB 2 HIPERTENSI DAN HIPOTENSI	23
A. Hipertensi.....	23
B. Hipotensi	30
DAFTAR PUSTAKA.....	36
BAB 3 JANTUNG KORONER DAN STROKE	39
A. Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner.....	39
B. Patofisiologi Stroke	48
Daftar Pustaka	54
BAB 4 SHOCK	56
A. Definisi.....	56
B. Regulasi Tingkat Sel Akibat Syok	57
C. Suplai Oksigen ke Jaringan.....	59
D. Kategori Syok.....	60
E. Tahapan/ Fase Syok	63
F. Tanda Klinis yang Berhubungan dengan Syok.....	69
G. Respon terhadap Penyebab Syok.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	77
BAB 5 PNEUMONIA	79
A. Pendahuluan.....	79
B. Pneumonia	80
C. Prevalensi Pneumonia	81
D. Patogenesis Pneumonia.....	82
E. Patofisiologi Pneumonia	84
F. Tanda dan Gejala Pneumonia.....	85
G. Pemeriksaan Penunjang Pneumonia	86
H. Faktor Resiko	87

I. Klasifikasi Pneumonia.....	91
J. Komplikasi.....	92
Daftar Pustaka.....	93
BAB 6 ASMA	96
A. Pendahuluan.....	96
B. Peradangan Saluran Nafas	97
C. Hiperresponsif Bronkus	99
D. Obstruksi Aliran Napas Yang Reversibel	100
E. Tipe Klinis Penyakit Asma	103
F. Klasifikasi Asma.....	107
G. Penatalaksanaan Asma	108
DAFTAR PUSTAKA	110
BAB 7 DEHIDRASI DAN OEDEMA.....	112
A. Pendahuluan.....	112
B. Dehidrasi.....	114
C. Oedema	119
DAFTAR PUSTAKA	124
BAB 8 ASIDOSIS DAN ALKALOSIS	125
A. Pendahuluan.....	125
B. Asidosis	126
C. Alkalosis.....	127
D. Perbedaan dan Persamaan Peristiwa Asidosis dan Alkalosis	127
E. Pencegahan Asidosis dan Alkalosis	128
BAB 9 GASTRITIS	129
A. Pendahuluan.....	129
B. Klasifikasi gastritis.....	130
C. Tanda dan Gejala	132
D. Etiologi	135
E. Penyebab Gastritis	137
F. Patofisiologi	137
DAFTAR PUSTAKA	140
BAB 10 GASTROENTERITIS	141
A. Pendahuluan Definisi Gastroenteritis	141
B. Klasifikasi.....	142
C. Patofisiologi	143

D. Manifestasi Klinik	145
E. Etiologi.....	146
F. Epidemiologi.....	148
G. Pemeriksaan Diagnostik.....	148
H. Penatalaksanaan	149
DAFTAR PUSTAKA.....	151
BAB 11 KOLELITIASIS, KOLESISTITIS, DAN	
PANKREATITIS	153
A. Anatomi Kandung Empedu/Galbladder	153
B. Fisiologi kandung empedu	154
C. Kolelitiasis	155
D. Kolesistitis	160
E. Pankreatitis.....	161
DAFTAR PUSTAKA.....	165
BAB 12 NEFRITIS, SISTITIS, GLOMERULONEFRITIS, DAN	
URETRITIS	166
A. Nefritis dan Glomerulonefritis	166
B. Sistitis	172
C. Uretritis.....	174
DAFTAR PUSTAKA.....	178
BAB 13 BATU GINJAL, DAN GAGAL GINJAL	180
D. Patofisiologi Gagal Ginjal.....	192
DAFTAR PUSTAKA.....	201
BAB 14 IKTERUS, HEPATITIS, DAN SIROSIS.....	202
A. Pendahuluan	202
B. Ikterus	203
C. Hepatitis	205
D. Sirosis	208
DAFTAR PUSTAKA.....	210
BAB 15 HIPOTIROIDISME, DAN HIPERTIROIDISME	211
A. Pendahuluan	211
B. Anatomi, Histologi, dan Fisiologi Tiroid	212
C. Regulasi Hormon Tiroid	216
D. Pemeriksaan Tiroid	217
E. Hipotiroidisme	220
F. Hipertiroidisme	227
DAFTAR PUSTAKA.....	234

TENTANG PENULIS.....235

BAB 1

MEKANISME INFLAMASI/ PERADANGAN

dr. Marlina Nurprilinda, Sp.P.A., M.H.

A. Gambaran Umum Peradangan

Peradangan adalah respons jaringan yang mengalami vaskularisasi terhadap infeksi dan jaringan rusak yang membawa sel dan molekul pertahanan tubuh dari sirkulasi ke tempat yang membutuhkannya, guna menghilangkan agen penyebab. Meskipun dalam istilah medis dan awam, peradangan menunjukkan reaksi yang merugikan, sebenarnya peradangan merupakan respons perlindungan yang penting untuk kelangsungan hidup. Ini berfungsi untuk membersihkan inang dari penyebab awal kerusakan sel (misalnya mikroba, racun) dan akibat dari kerusakan tersebut (misalnya sel dan jaringan nekrotik). Mediator pertahanan meliputi leukosit fagositik, antibodi, dan protein komplemen. Kebanyakan dari zat-zat ini biasanya bersirkulasi di dalam darah, dan dari sana mereka dapat dengan cepat direkrut ke bagian mana pun di dalam tubuh; beberapa sel juga berada di jaringan. Proses peradangan mengantarkan sel-sel dan protein-protein ini ke jaringan-jaringan yang rusak atau nekrotik dan penyerang asing, seperti mikroba, dan mengaktifkan sel-sel dan molekul-molekul yang direkrut, yang kemudian berfungsi untuk membuang zat-zat berbahaya atau tidak diinginkan. Tanpa peradangan, infeksi tidak akan terkendali, luka tidak akan pernah sembuh, dan jaringan yang terluka mungkin akan tetap

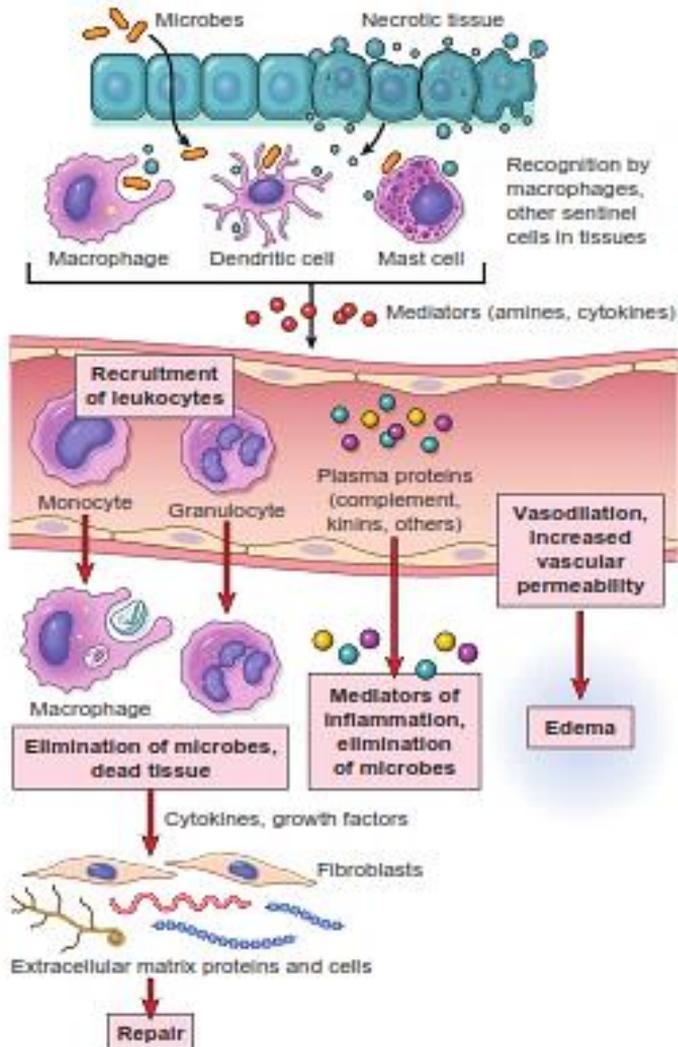
menjadi luka bernanah permanen. Selain sel inflamasi, komponen imunitas bawaan juga mencakup sel lain, seperti sel pembunuh alami, sel dendritik, dan sel epitel, serta faktor terlarut seperti protein sistem komplemen.

Bersama-sama, komponen imunitas bawaan ini berfungsi sebagai respons pertama terhadap infeksi. Mereka juga berfungsi untuk menghilangkan sel-sel yang rusak dan benda asing. Reaksi inflamasi yang khas berkembang melalui serangkaian langkah berurutan: 1. Agen penyebab, yang terletak di jaringan ekstrasvaskuler, dikenali oleh sel dan molekul inang. 2. Leukosit dan protein plasma direkrut dari sirkulasi ke tempat dimana agen penyebab berada. 3. Leukosit dan protein diaktifkan dan bekerja sama untuk menghancurkan dan menghilangkan zat penyebab. 4. Reaksi dikendalikan dan dihentikan. 5. Jaringan yang rusak diperbaiki.

Sebelum membahas mekanisme, fungsi, dan patologi respon inflamasi, ada baiknya kita meninjau beberapa sifat mendasarnya.

1. Komponen respon inflamasi. Partisipan utama dalam reaksi inflamasi pada jaringan adalah pembuluh darah dan leukosit (Gambar 1). Pembuluh darah membesar untuk memperlambat aliran darah, dan dengan meningkatkan permeabilitasnya, pembuluh darah tersebut memungkinkan protein sirkulasi tertentu memasuki tempat infeksi atau kerusakan jaringan. Karakteristik lapisan endotel pembuluh darah juga berubah, sehingga sirkulasi leukosit terhenti dan kemudian bermigrasi ke jaringan. Leukosit, setelah direkrut, diaktifkan dan memperoleh kemampuan untuk menelan dan menghancurkan mikroba dan sel-sel mati, serta benda asing dan bahan yang tidak diinginkan lainnya di jaringan.
2. Konsekuensi berbahaya dari peradangan. Reaksi inflamasi protektif terhadap infeksi seringkali disertai dengan kerusakan jaringan lokal serta tanda dan gejala yang terkait (misalnya nyeri dan gangguan fungsional). Namun, biasanya dampak berbahaya ini akan hilang dengan sendirinya dan hilang seiring dengan meredanya peradangan, sehingga

hanya menyisakan sedikit atau tidak ada kerusakan permanen. Sebaliknya, ada banyak penyakit yang reaksi inflamasinya salah arah (misalnya terhadap jaringan tubuh pada penyakit autoimun), terjadi terhadap zat lingkungan yang biasanya tidak berbahaya (misalnya pada alergi), atau tidak terkontrol secara memadai. Dalam kasus ini, reaksi inflamasi yang biasanya bersifat protektif menjadi penyebab penyakit, dan kerusakan yang ditimbulkannya merupakan gambaran yang dominan. Dalam pengobatan klinis, perhatian besar diberikan pada dampak buruk peradangan. Reaksi peradangan mendasari penyakit kronis yang umum, seperti artritis reumatoid, aterosklerosis, dan fibrosis paru, serta reaksi hipersensitivitas yang mengancam jiwa terhadap gigitan serangga, obat-obatan, dan racun. Oleh karena itu, apotek kami menyediakan banyak obat antiinflamasi, yang idealnya dapat mengendalikan gejala sisa peradangan yang berbahaya namun tidak mengganggu efek menguntungkanannya. Faktanya, peradangan dapat menyebabkan berbagai penyakit yang dianggap terutama disebabkan oleh kelainan metabolik, degeneratif, atau genetik, seperti diabetes tipe 2, penyakit Alzheimer, dan kanker. Menyadari dampak buruk yang luas dari peradangan, pers awam secara melodramatis menyebutnya sebagai “pembunuh diam-diam”.



Gambar 1. 1 Rangkaian peristiwa pada reaksi peradangan.

Makrofag dan sel-sel lain di jaringan mengenali mikroba dan sel yang rusak dan melepaskan mediator, yang memicu reaksi peradangan seluler dan vaskuler. (Robbins and Cotran, Pathology Basic of Diseases 9ed-2014)

3. Peradangan lokal dan sistemik. Sebagian besar diskusi mengenai peradangan berfokus pada reaksi jaringan yang merupakan respons lokal terhadap infeksi atau kerusakan

lokal. Meskipun reaksi lokal tersebut dapat memiliki beberapa manifestasi sistemik (misalnya demam akibat faringitis bakteri atau virus), sebagian besar reaksinya terbatas pada tempat infeksi atau kerusakan. Dalam situasi yang jarang terjadi, seperti beberapa infeksi bakteri yang menyebar, reaksi inflamasi bersifat sistemik dan menyebabkan kelainan patologis yang luas. Reaksi ini disebut sepsis, yang merupakan salah satu bentuk sindrom respon inflamasi sistemik.

4. Mediator peradangan. Reaksi inflamasi vaskular dan seluler dipicu oleh faktor larut yang diproduksi oleh berbagai sel atau berasal dari protein plasma dan dihasilkan atau diaktifkan sebagai respons terhadap stimulus inflamasi. Mikroba, sel nekrotik (apapun penyebab kematian sel), dan bahkan hipoksia dapat memicu pengembangan mediator inflamasi sehingga menimbulkan inflamasi. Mediator tersebut menginisiasi dan memperkuat respon inflamasi dan menentukan pola, tingkat keparahan, serta manifestasi klinis dan patologisnya.
5. Peradangan akut dan kronis. Respon awal yang cepat terhadap infeksi dan kerusakan jaringan disebut peradangan akut. Biasanya berkembang dalam beberapa menit atau jam dan durasinya singkat, berlangsung selama beberapa jam atau beberapa hari; ciri utamanya adalah eksudasi protein cairan dan plasma (edema) dan emigrasi leukosit, terutama neutrofil (juga disebut leukosit polimorfonuklear). Ketika peradangan akut mencapai tujuan yang diinginkan untuk menghilangkan penyebab, reaksinya mereda, tetapi jika respons gagal menghilangkan stimulus, reaksi dapat berlanjut ke fase berkepanjangan yang disebut peradangan kronis. Peradangan kronis memiliki durasi yang lebih lama dan berhubungan dengan lebih banyak kerusakan jaringan, keberadaan limfosit dan makrofag, proliferasi pembuluh darah, dan pengendapan jaringan ikat. Peradangan kronis akan dibahas kemudian dalam bab ini. Peradangan akut merupakan salah satu reaksi dari jenis pertahanan tubuh

yang dikenal sebagai imunitas bawaan, dan peradangan kronis lebih menonjol pada reaksi imunitas adaptif.

6. Penghentian peradangan dan inisiasi perbaikan jaringan. Peradangan berhenti ketika agen penyebab dihilangkan. Reaksi ini teratasi karena mediator dipecah dan dihilangkan, dan leukosit mempunyai masa hidup yang pendek di jaringan. Selain itu, mekanisme antiinflamasi diaktifkan, berfungsi untuk mengontrol respons dan mencegahnya menyebabkan kerusakan berlebihan pada inang. Setelah peradangan mencapai tujuannya untuk menghilangkan agen penyebab, proses perbaikan jaringan juga dimulai. Perbaikan terdiri dari serangkaian peristiwa yang menyembuhkan jaringan yang rusak. Dalam proses ini, jaringan yang terluka diganti melalui regenerasi sel-sel yang masih hidup dan pengisian sisa kerusakan dengan jaringan ikat (jaringan parut).

Sorotan Sejarah

Meskipun gambaran klinis peradangan dijelaskan dalam papirus Mesir bertanggal sekitar 3000 SM, Celsus, seorang penulis Romawi abad pertama M, pertama kali membuat daftar empat tanda utama peradangan: rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (panas), dan dolor (nyeri). Tanda-tanda ini merupakan ciri peradangan akut. Tanda klinis kelima, hilangnya fungsi (*functio laesa*), ditambahkan oleh Rudolf Virchow pada abad ke-19. Pada tahun 1793, ahli bedah Skotlandia John Hunter mencatat apa yang sekarang dianggap sebagai fakta yang jelas: peradangan bukanlah suatu penyakit melainkan respons stereotip yang memiliki efek bermanfaat pada inangnya. Pada tahun 1880-an, ahli biologi Rusia Elie Metchnikoff menemukan proses fagositosis dengan mengamati konsumsi duri mawar oleh amebosit larva bintang laut dan bakteri oleh leukosit mamalia. Dia menyimpulkan bahwa tujuan peradangan adalah membawa sel fagosit ke area luka untuk menelan bakteri yang menyerang. Konsep ini disindir oleh George Bernard Shaw dalam dramanya "Dilema Dokter," yang mana obat yang bisa menyembuhkan semua penyakit adalah

dengan “merangsang fagosit!” Sir Thomas Lewis, yang mempelajari respons peradangan pada kulit, menetapkan konsep bahwa zat kimia, seperti histamin (diproduksi secara lokal sebagai respons terhadap cedera), memediasi perubahan peradangan pada pembuluh darah. Konsep dasar ini mendasari penemuan penting mediator kimia inflamasi dan penggunaan obat antiinflamasi dalam pengobatan klinis.

B. Penyebab Peradangan

1. Infeksi (bakteri, virus, jamur, parasit) dan racun mikroba merupakan penyebab peradangan yang paling umum dan penting secara medis. Patogen infeksius yang berbeda menimbulkan respons inflamasi yang bervariasi, mulai dari inflamasi akut ringan yang hanya menyebabkan sedikit atau tidak ada kerusakan permanen dan berhasil memberantas infeksi, hingga reaksi sistemik berat yang dapat berakibat fatal, hingga reaksi kronik berkepanjangan yang menyebabkan cedera jaringan luas. Hasil yang diperoleh sebagian besar ditentukan oleh jenis patogen dan, sampai batas tertentu, oleh karakteristik inang yang masih kurang jelas.
2. Nekrosis jaringan menimbulkan peradangan, apapun penyebab kematiannya, yang mungkin termasuk iskemia (penurunan aliran darah, penyebab infark miokard), trauma, dan cedera fisik dan kimia (misalnya cedera termal, seperti luka bakar atau radang dingin; iradiasi; paparan beberapa bahan kimia lingkungan). Beberapa molekul yang dilepaskan dari sel nekrotik diketahui memicu peradangan; beberapa di antaranya dijelaskan di bawah ini.
3. Benda asing (serpihan, kotoran, jahitan) dapat menimbulkan peradangan sendiri atau karena menyebabkan cedera jaringan traumatis atau membawa mikroba. Bahkan beberapa zat endogen dapat dianggap berpotensi berbahaya jika disimpan dalam jumlah besar di jaringan; zat tersebut antara lain kristal urat (pada penyakit asam urat), kristal

kolesterol (pada aterosklerosis), dan lipid (pada sindrom metabolik terkait obesitas).

4. Reaksi imun (disebut juga hipersensitivitas) adalah reaksi dimana sistem imun yang biasanya protektif merusak jaringan tubuh seseorang. Respons imun yang merugikan mungkin diarahkan terhadap antigen diri sendiri, menyebabkan penyakit autoimun, atau mungkin merupakan reaksi yang tidak sesuai terhadap zat-zat lingkungan, seperti pada alergi, atau terhadap mikroba. Peradangan adalah penyebab utama cedera jaringan pada penyakit ini. Karena rangsangan terhadap respon inflamasi (misalnya antigen diri dan lingkungan) tidak dapat dihilangkan, reaksi autoimun dan alergi cenderung menetap dan sulit disembuhkan, sering dikaitkan dengan peradangan kronis, dan merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas. Peradangan disebabkan oleh sitokin yang diproduksi oleh limfosit T dan sel lain dari sistem kekebalan tubuh.

Pengenalan Mikroba dan Sel Rusak

Pengenalan agen penyebab adalah langkah pertama dalam semua reaksi inflamasi. Sel dan reseptor yang menjalankan fungsi mengenali penyerang berevolusi sebagai adaptasi organisme multiseluler terhadap keberadaan mikroba di lingkungan, dan respons yang dipicunya sangat penting untuk kelangsungan hidup organisme. Beberapa reseptor seluler dan protein yang bersirkulasi mampu mengenali mikroba dan produk kerusakan sel serta memicu peradangan.

1. Reseptor seluler untuk mikroba. Sel mengekspresikan reseptor di membran plasma (untuk mikroba ekstraseluler), endosom (untuk mikroba yang tertelan), dan sitosol (untuk mikroba intraseluler) yang memungkinkan sel merasakan keberadaan benda asing di kompartemen seluler mana pun. Definisi terbaik dari reseptor ini termasuk dalam keluarga reseptor mirip Tol (TLR). Reseptor diekspresikan pada banyak jenis sel, termasuk sel epitel (tempat masuknya mikroba dari lingkungan luar), sel dendritik, makrofag, dan leukosit lainnya (yang mungkin bertemu dengan mikroba di

berbagai jaringan). Keterlibatan reseptor ini memicu produksi molekul yang terlibat dalam peradangan, termasuk molekul adhesi pada sel endotel, sitokin, dan mediator lainnya.

2. Sensor kerusakan sel. Semua sel memiliki reseptor sitosol yang mengenali beragam molekul yang dibebaskan atau diubah sebagai akibat dari kerusakan sel. Molekul-molekul ini termasuk asam urat (produk pemecahan DNA), ATP (dilepaskan dari mitokondria yang rusak), penurunan konsentrasi K^+ intraseluler (mencerminkan hilangnya ion karena kerusakan membran plasma), bahkan DNA ketika dilepaskan ke sitoplasma dan tidak diasingkan di dalam sel. inti, sebagaimana mestinya, dan banyak lainnya. Reseptor ini mengaktifkan kompleks sitosol multiprotein yang disebut inflammasome (Bab 6), yang menginduksi produksi sitokin interleukin-1 (IL-1). IL-1 merekrut leukosit dan dengan demikian menginduksi peradangan. Mutasi peningkatan fungsi pada sensor adalah penyebab penyakit langka yang dikenal sebagai sindrom autoinflamasi yang ditandai dengan peradangan spontan; Antagonis IL-1 adalah pengobatan yang efektif untuk gangguan ini. Inflammasome juga terlibat dalam reaksi inflamasi terhadap kristal urat (penyebab asam urat), lipid (pada sindrom metabolik), kristal kolesterol (pada aterosklerosis), dan bahkan endapan amiloid di otak (pada penyakit Alzheimer). Gangguan ini akan dibahas kemudian dalam bab ini dan bab lainnya.
3. Reseptor seluler lain yang terlibat dalam peradangan. Selain mengenali mikroba secara langsung, banyak leukosit mengekspresikan reseptor untuk ekor Fc antibodi dan protein komplemen. Reseptor ini mengenali mikroba yang dilapisi dengan antibodi dan komplemen (proses pelapisan disebut opsonisasi) dan mendorong konsumsi dan penghancuran mikroba serta peradangan.
4. Sirkulasi protein. Sistem komplemen bereaksi melawan mikroba dan menghasilkan mediator inflamasi. Protein yang bersirkulasi yang disebut lektin pengikat manosa mengenali

gula mikroba dan mendorong konsumsi mikroba serta aktivasi sistem komplemen. Protein lain yang disebut kolektin juga mengikat dan melawan mikroba.

C. Peradangan Akut

Peradangan akut memiliki tiga komponen utama: (1) pelebaran pembuluh darah kecil yang menyebabkan peningkatan aliran darah, (2) peningkatan permeabilitas mikrovaskular yang memungkinkan protein plasma dan leukosit meninggalkan sirkulasi, dan (3) emigrasi leukosit. dari mikrosirkulasi, akumulasinya pada fokus cedera, dan aktivasinya untuk menghilangkan agen penyebab. Ketika seseorang bertemu dengan agen yang merugikan, seperti mikroba menular atau sel mati, fagosit yang berada di semua jaringan mencoba menghilangkan agen tersebut. Pada saat yang sama, fagosit dan sel sentinel lainnya di jaringan mengenali keberadaan zat asing atau zat abnormal dan bereaksi dengan melepaskan sitokin, pembawa pesan lipid, dan mediator inflamasi lainnya. Beberapa mediator ini bekerja pada pembuluh darah kecil di sekitarnya dan mendorong keluarnya plasma dan rekrutmen leukosit yang bersirkulasi ke tempat di mana agen penyebab berada.

1. Reaksi Pembuluh Darah pada Peradangan Akut

Reaksi vaskular pada peradangan akut terdiri dari perubahan aliran darah dan permeabilitas pembuluh darah, keduanya dirancang untuk memaksimalkan pergerakan protein plasma dan leukosit keluar dari sirkulasi dan masuk ke tempat infeksi atau cedera. Keluarnya cairan, protein, dan sel darah dari sistem pembuluh darah ke jaringan interstitial atau rongga tubuh disebut eksudasi. Eksudat adalah cairan ekstrasvaskular yang memiliki konsentrasi protein tinggi dan mengandung sisa-sisa sel. Kehadirannya menyiratkan adanya peningkatan permeabilitas pembuluh darah kecil yang dipicu oleh semacam cedera jaringan dan reaksi inflamasi yang berkelanjutan. Sebaliknya, transudat adalah cairan dengan kandungan protein rendah (sebagian besar

adalah albumin), sedikit atau tanpa bahan seluler, dan berat jenis rendah. Ini pada dasarnya adalah ultrafiltrat plasma darah yang diproduksi sebagai akibat dari ketidakseimbangan osmotik atau hidrostatis di dinding pembuluh darah tanpa peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Edema menunjukkan kelebihan cairan di jaringan interstisial atau rongga serosa; itu bisa berupa eksudat atau transudat. Nanah, suatu eksudat purulen, adalah eksudat inflamasi yang kaya akan leukosit (kebanyakan neutrofil), sisa-sisa sel mati dan, dalam banyak kasus, mikroba.

2. Perubahan Aliran dan Kaliber Pembuluh Darah

Perubahan aliran dan kaliber pembuluh darah dimulai sejak awal setelah cedera dan terdiri dari hal-hal berikut.

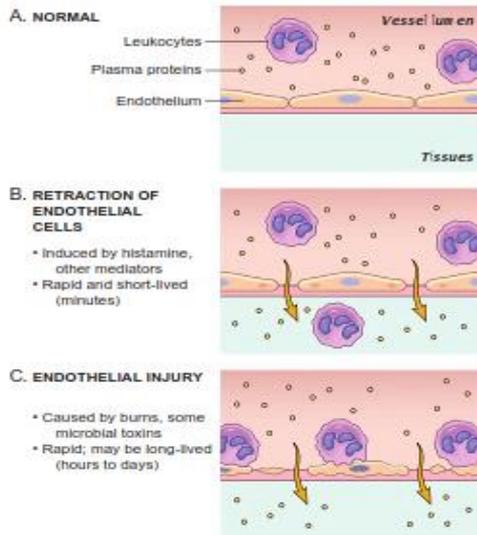
- a. Vasodilatasi disebabkan oleh kerja beberapa mediator, terutama histamin, pada otot polos pembuluh darah. Ini adalah salah satu manifestasi paling awal dari peradangan akut. Vasodilatasi pertama-tama melibatkan arteriol dan kemudian mengarah pada pembukaan kapiler baru di area tersebut. Akibatnya terjadi peningkatan aliran darah yang menyebabkan rasa panas dan kemerahan (eritema) di tempat peradangan.
- b. Vasodilatasi dengan cepat diikuti dengan peningkatan permeabilitas mikrovaskular, dengan keluarnya cairan kaya protein ke dalam jaringan ekstrasvaskular; proses ini dijelaskan secara rinci di bawah ini.
- c. Hilangnya cairan dan peningkatan diameter pembuluh darah menyebabkan aliran darah melambat, konsentrasi sel darah merah di pembuluh darah kecil, dan peningkatan kekentalan darah. Perubahan ini mengakibatkan pembengkakan pembuluh darah kecil dengan sel darah merah yang bergerak lambat, suatu kondisi yang disebut statis, yang terlihat sebagai kemacetan pembuluh darah dan kemerahan lokal pada jaringan yang terkena.
- d. Ketika stasis berkembang, leukosit darah, terutama neutrofil, terakumulasi di sepanjang endotel vaskular.

Pada saat yang sama, sel-sel endotel diaktifkan oleh mediator yang diproduksi di tempat infeksi dan merusak jaringan, dan mengekspresikan peningkatan kadar molekul adhesi. Leukosit kemudian menempel pada endotelium, dan segera setelah itu bermigrasi melalui dinding pembuluh darah ke jaringan interstisial, dalam urutan yang akan dijelaskan kemudian.

3. Peningkatan Permeabilitas Vaskular (Kebocoran Vaskular)

Beberapa mekanisme bertanggung jawab atas peningkatan permeabilitas venula pascakapiler, suatu ciri peradangan akut (Gambar 2) :

- a. Kontraksi sel endotel yang mengakibatkan peningkatan ruang interendotel merupakan mekanisme kebocoran vaskular yang paling umum. Hal ini ditimbulkan oleh histamin, bradikinin, leukotrien, dan mediator kimia lainnya. Hal ini disebut respon sementara cepat (immediate transient respon) karena terjadi dengan cepat setelah paparan terhadap mediator dan biasanya berlangsung singkat (15 sampai 30 menit). Dalam beberapa bentuk cedera ringan (misalnya, setelah luka bakar, penyinaran atau radiasi ultraviolet, dan paparan racun bakteri tertentu), kebocoran pembuluh darah dimulai setelah penundaan 2 hingga 12 jam dan berlangsung selama beberapa jam atau bahkan berhari-hari; kebocoran berkepanjangan yang tertunda ini mungkin disebabkan oleh kontraksi sel endotel atau kerusakan endotel ringan. Luka bakar akibat sinar matahari yang muncul terlambat adalah contoh yang baik dari jenis kebocoran ini.



Gambar 1. 2 Prinsip mekanisme peningkatan permeabilitas vaskuler pada peradangan, skema gambaran dan penyebabnya. (Robbins and Cotran, Pathology Basic of Diseases 9ed-2014)

- b. Cedera endotel, mengakibatkan nekrosis dan pelepasan sel endotel. Kerusakan langsung pada endotel terjadi pada cedera parah, misalnya luka bakar, atau disebabkan oleh tindakan mikroba dan racun mikroba yang menargetkan sel endotel. Neutrofil yang menempel pada endotel selama inflamasi juga dapat melukai sel endotel sehingga memperkuat reaksi. Dalam kebanyakan kasus, kebocoran dimulai segera setelah cedera dan berlangsung selama beberapa jam sampai pembuluh darah yang rusak mengalami trombosis atau diperbaiki.
- c. Peningkatan transpor cairan dan protein, yang disebut transcytosis, melalui sel endotel. Proses ini mungkin melibatkan saluran intraseluler yang mungkin dirangsang oleh faktor-faktor tertentu, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang menyebabkan kebocoran pembuluh darah. Namun,

kontribusi proses ini terhadap permeabilitas vaskular pada peradangan akut masih belum pasti.

Meskipun mekanisme peningkatan permeabilitas pembuluh darah ini dijelaskan secara terpisah, semuanya mungkin berkontribusi dalam tingkat yang berbeda-beda dalam respons terhadap sebagian besar rangsangan. Misalnya, pada berbagai tahap luka bakar termal, kebocoran terjadi akibat kontraksi endotel yang dimediasi secara kimia dan cedera endotel yang bergantung langsung dan bergantung pada leukosit. Kebocoran pembuluh darah yang disebabkan oleh mekanisme ini dapat menyebabkan hilangnya cairan yang mengancam jiwa pada pasien luka bakar parah.

4. Respons Pembuluh Limfatik dan Kelenjar Getah Bening

Selain pembuluh darah, pembuluh limfatik juga ikut berperan dalam peradangan akut. Sistem limfatik dan kelenjar getah bening menyaring dan mengatur cairan ekstrasvaskular. Sistem limfatik biasanya mengalirkan sejumlah kecil cairan ekstrasvaskular yang merembes keluar dari kapiler. Pada peradangan, aliran getah bening meningkat dan membantu mengalirkan cairan edema yang menumpuk karena peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Selain cairan, leukosit dan sisa-sisa sel, serta mikroba, mungkin menemukan jalannya ke dalam getah bening. Pembuluh limfatik, seperti pembuluh darah, berkembang biak selama reaksi inflamasi untuk menangani peningkatan beban. Sistem limfatik dapat mengalami peradangan sekunder (limfangitis), demikian juga dengan kelenjar getah bening yang mengalir (limfadenitis). Kelenjar getah bening yang meradang sering kali membesar karena hiperplasia folikel limfoid dan peningkatan jumlah limfosit dan makrofag. Kumpulan perubahan patologis ini disebut limfadenitis reaktif atau inflamasi. Bagi dokter, adanya garis-garis merah di dekat luka kulit merupakan tanda adanya infeksi pada luka tersebut. Goresan ini mengikuti jalannya saluran limfatik dan merupakan diagnosis limfangitis; hal ini

mungkin disertai dengan pembesaran kelenjar getah bening yang menyakitkan, yang mengindikasikan limfadenitis.

5. Perekrutan Leukosit ke Tempat Peradangan

Perubahan aliran darah dan permeabilitas pembuluh darah dengan cepat diikuti oleh masuknya leukosit ke dalam jaringan. Leukosit ini melakukan fungsi utama dalam menghilangkan agen penyebab. Leukosit yang paling penting dalam reaksi inflamasi tipikal adalah yang mampu melakukan fagositosis, yaitu neutrofil dan makrofag.

Leukosit ini menelan dan menghancurkan bakteri dan mikroba lainnya, serta jaringan nekrotik dan zat asing. Leukosit juga menghasilkan faktor pertumbuhan yang membantu perbaikan. Harga yang harus dibayar untuk potensi pertahanan leukosit adalah, bila diaktifkan dengan kuat, leukosit dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan memperpanjang peradangan, karena produk leukosit yang menghancurkan mikroba dan membantu “membersihkan” jaringan nekrotik juga dapat melukai jaringan normal inang.

Perjalanan leukosit dari lumen pembuluh darah ke jaringan merupakan proses multistep yang dimediasi dan dikendalikan oleh molekul adhesi dan sitokin yang disebut kemokin. Proses ini dapat dibagi menjadi beberapa fase berurutan:

- a. Di dalam lumen: marginasi, penggulungan, dan adhesi pada endotel. Endotelium vaskular dalam keadaan normal dan tidak aktif tidak mengikat sel-sel yang bersirkulasi atau menghalangi perjalanannya. Pada peradangan, endotel diaktifkan dan dapat mengikat leukosit sebagai awal keluarnya mereka dari pembuluh darah.
- b. Migrasi melintasi endotel dan dinding pembuluh darah
- c. Migrasi jaringan menuju stimulus kemotaktik

Rangkuman Perekrutan Leukosit ke Tempat Peradangan

- a. Leukosit direkrut dari darah ke dalam jaringan ekstravaskular dimana patogen infeksius atau jaringan yang rusak mungkin berada, bermigrasi ke tempat infeksi

atau cedera jaringan, dan diaktifkan untuk menjalankan fungsinya.

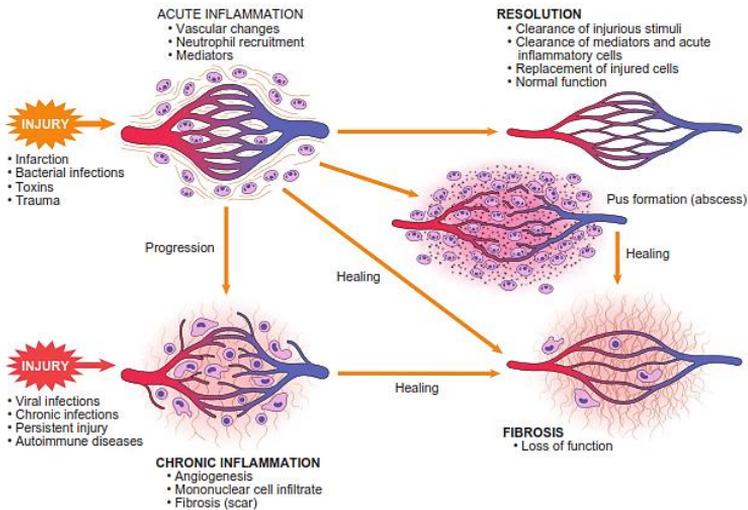
- b. Rekrutmen leukosit merupakan proses bertahap yang terdiri dari perlekatan longgar dan penggulungan pada endotelium (dimediasi oleh selektin); keterikatan yang kuat pada endotelium (dimediasi oleh integrin); dan migrasi melalui ruang interendotel.
- c. Berbagai sitokin mendorong ekspresi selektin dan ligan integrin pada endotelium (TNF, IL-1), meningkatkan aviditas integrin terhadap ligannya (kemokin), dan mendorong migrasi leukosit (juga kemokin); banyak dari sitokin ini diproduksi oleh makrofag jaringan dan sel lain yang merespons patogen atau jaringan yang rusak.
- d. Neutrofil mendominasi pada awal infiltrasi inflamasi dan kemudian digantikan oleh monosit dan makrofag.

6. Hasil Peradangan Akut

Meskipun, seperti yang diharapkan, banyak variabel yang dapat mengubah proses dasar inflamasi, termasuk sifat dan intensitas cedera, lokasi dan jaringan yang terkena, serta respons tubuh, semua reaksi inflamasi akut biasanya mempunyai salah satu dari tiga hasil (Gambar 1.3):

- a. Resolusi lengkap. Pada kondisi ideal, semua reaksi peradangan, setelah berhasil menghilangkan agen penyebabnya, harus diakhiri dengan pemulihan tempat peradangan akut menjadi normal. Hal ini disebut resolusi dan merupakan hasil yang biasa terjadi jika cedera hanya terjadi sebentar atau hanya terjadi sebentar, atau jika kerusakan jaringan hanya sedikit dan sel parenkim yang rusak dapat beregenerasi. Resolusi melibatkan pembuangan sisa-sisa sel dan mikroba oleh makrofag, dan resorpsi cairan edema oleh limfatik.
- b. Penyembuhan dengan penggantian jaringan ikat (jaringan parut, atau fibrosis). Hal ini terjadi setelah kerusakan jaringan yang cukup besar, ketika cedera inflamasi melibatkan jaringan yang tidak mampu beregenerasi, atau ketika terdapat eksudasi fibrin yang

melimpah di jaringan atau di rongga serosa (pleura, peritoneum) yang tidak dapat dibersihkan secara memadai. Dalam semua situasi ini, jaringan ikat tumbuh ke area kerusakan atau eksudat, mengubahnya menjadi massa jaringan fibrosa, suatu proses yang disebut juga pengorganisasian.



Gambar 1. 3 Hasil peradangan akut : pemulihan berupa fibrosis, atau peradangan kronik. (Robbins and Cotran, Pathology Basic of Diseases 9ed-2014)

- c. Perkembangan respons terhadap peradangan kronis. Transisi akut ke kronis terjadi ketika respon inflamasi akut tidak dapat diatasi, baik sebagai akibat dari agen pencedera yang menetap atau adanya gangguan pada proses penyembuhan normal.

D. Peradangan Kronis

Peradangan kronis adalah respons yang berlangsung lama (berminggu-minggu atau berbulan-bulan) di mana peradangan, cedera jaringan, dan upaya perbaikan terjadi bersamaan, dalam berbagai kombinasi. Hal ini mungkin terjadi setelah peradangan akut, seperti dijelaskan sebelumnya, atau peradangan kronis mungkin dimulai secara diam-diam, sebagai

respons ringan dan membara tanpa manifestasi apa pun dari reaksi akut sebelumnya.

1. Penyebab Peradangan Kronis

Peradangan kronis muncul dalam keadaan berikut:

- a. Infeksi persisten oleh mikroorganisme yang sulit diberantas, seperti mikobakteri dan virus, jamur, dan parasit tertentu. Organisme ini sering menimbulkan reaksi imun yang disebut hipersensitivitas tipe tertunda. Respon inflamasi terkadang mengambil pola tertentu yang disebut reaksi granulomatosa. Dalam kasus lain, peradangan akut yang tidak terselesaikan dapat berkembang menjadi peradangan kronis, seperti yang mungkin terjadi pada infeksi bakteri akut pada paru-paru yang berkembang menjadi abses paru-paru kronis.
- b. Penyakit hipersensitivitas. Peradangan kronis berperan penting dalam sekelompok penyakit yang disebabkan oleh aktivasi sistem kekebalan tubuh yang berlebihan dan tidak tepat. Dalam kondisi tertentu, reaksi imun berkembang melawan jaringan tubuh seseorang sehingga menyebabkan penyakit autoimun (Bab 6). Pada penyakit-penyakit ini, autoantigen membangkitkan reaksi kekebalan yang mengakibatkan kerusakan jaringan kronis dan peradangan; contoh penyakit tersebut adalah rheumatoid arthritis dan multiple sclerosis. Dalam kasus lain, peradangan kronis adalah akibat dari respons imun yang tidak diatur terhadap mikroba, seperti pada penyakit radang usus. Respon imun terhadap zat lingkungan umum merupakan penyebab penyakit alergi, seperti asma bronkial. Karena reaksi autoimun dan alergi ini dipicu secara tidak tepat terhadap antigen yang biasanya tidak berbahaya, reaksi tersebut tidak berguna dan hanya menyebabkan penyakit. Penyakit-penyakit tersebut mungkin menunjukkan pola morfologi campuran peradangan akut dan kronis karena penyakit-penyakit tersebut ditandai dengan serangan peradangan

yang berulang. Fibrosis mungkin mendominasi tahap akhir.

- c. Paparan berkepanjangan terhadap agen yang berpotensi toksik, baik eksogen maupun endogen. Contoh bahan eksogen adalah silika partikulat, yaitu bahan mati yang tidak dapat terdegradasi dan jika terhirup dalam jangka waktu lama, akan menyebabkan penyakit peradangan paru-paru yang disebut silikosis. Aterosklerosis dianggap sebagai proses inflamasi kronis pada dinding arteri yang disebabkan, setidaknya sebagian, oleh produksi berlebihan dan deposisi jaringan kolesterol endogen dan lipid lainnya.
- d. Beberapa bentuk peradangan kronis mungkin penting dalam patogenesis penyakit yang secara konvensional tidak dianggap sebagai gangguan peradangan. Ini termasuk penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer, sindrom metabolik dan diabetes tipe 2 yang terkait, dan kanker tertentu di mana reaksi inflamasi mendorong perkembangan tumor.
- e. Berbeda dengan peradangan akut, yang dimanifestasikan oleh perubahan vaskular, edema, dan sebagian besar infiltrasi neutrofil, secara morfologi peradangan kronis ditandai dengan:
 - f. Infiltrasi sel mononuklear, yang meliputi makrofag, limfosit, dan sel plasma (Gbr. 3-18)
 - g. Kerusakan jaringan, disebabkan oleh agen penyebab yang persisten atau oleh sel inflamasi
 - h. Upaya penyembuhan dengan penggantian jaringan ikat dari jaringan yang rusak, dilakukan melalui angiogenesis (proliferasi pembuluh darah kecil) dan, khususnya, fibrosis.

2. Sel dan Mediator Peradangan Kronis

Kombinasi infiltrasi leukosit, kerusakan jaringan, dan fibrosis yang menjadi ciri peradangan kronis merupakan hasil aktivasi lokal beberapa jenis sel dan produksi mediator.

Peradangan kronis adalah respons tubuh yang berkepanjangan terhadap rangsangan yang terus-menerus. Hal ini disebabkan oleh mikroba yang menolak eliminasi, respon imun terhadap antigen diri dan lingkungan, dan beberapa zat beracun (misalnya silika); mendasari banyak penyakit yang penting secara medis. Penyakit ini ditandai dengan adanya peradangan, cedera jaringan, upaya perbaikan melalui jaringan parut, dan respons imun.

Infiltrat seluler terdiri dari makrofag, limfosit, sel plasma, dan leukosit lainnya. Hal ini dimediasi oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit (terutama limfosit T); interaksi dua arah antara sel-sel ini cenderung memperkuat dan memperpanjang reaksi inflamasi.

Peradangan granulomatosa adalah pola peradangan kronis yang disebabkan oleh aktivasi sel T dan makrofag sebagai respons terhadap agen yang resisten terhadap pemberantasan.

E. Efek Sistemik dari Peradangan

Peradangan, meskipun terlokalisasi, berhubungan dengan reaksi sistemik yang diinduksi sitokin yang secara kolektif disebut respons fase akut. Siapapun yang menderita penyakit virus yang parah (misalnya influenza) pernah mengalami manifestasi sistemik dari peradangan akut. Perubahan ini merupakan reaksi terhadap sitokin yang produksinya dirangsang oleh produk bakteri seperti LPS dan rangsangan inflamasi lainnya. Sitokin TNF, IL-1, dan IL-6 merupakan mediator penting dari reaksi fase akut; sitokin lain, terutama interferon tipe I, juga berkontribusi terhadap reaksi.

1. Demam: sitokin (TNF, IL-1) merangsang produksi prostaglandin di hipotalamus
2. Produksi protein fase akut: protein C-reaktif, lainnya; sintesis dirangsang oleh sitokin (IL-6, lainnya) yang bekerja pada hati
3. Leukositosis: sitokin (faktor perangsang koloni) merangsang produksi leukosit dari prekursor di sumsum tulang

4. Pada beberapa infeksi berat, syok septik: penurunan tekanan darah, koagulasi intravaskular diseminata, kelainan metabolik; disebabkan oleh tingginya kadar TNF dan sitokin lainnya

DAFTAR PUSTAKA

- Price, Sylvia A., Wilson, Lorraine M. (2002). *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes*. 6th Ed. (Terj. Brahm U Pedit, dkk). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Robbins. dkk. (2007). *Buku Ajar Patologi*. ed 7. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran (EGC)
- Robbins, Stanley L., Cotran, Ramzi S., and Kumar, Vinay. *Pathologic Basis of Disease* 9ed (Elsevier 2015).
- Pathologic Basis of Disease*. 5th Ed. (Terj. Achmad Tjarta, dkk). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Satari, H.I. (2004). *Demam Berdarah*. Jakarta : Puspa Swara
- Sloane, Ethel. 1995. *Anatomi dan Fisiologi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Underwood, J.C.E. 1994. *Patologi Umum dan Sistemik*. Edisi 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.