

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

2.1.1. Pengertian Sepsis

Sepsis adalah respon sistemik pejamu terhadap infeksi dimana patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi (Endang, 2011). Pada tahun 1992, menurut *The American College of Chest Physician (ACCP)* dan *The Society for Critical Care Medicine (SCCM) Consensus Conference on Standardized Definitions of Sepsis*, telah mempublikasikan suatu konsensus dengan definisi baru dan kriteria diagnosis untuk sepsis dengan keadaan-keadaan yang berkaitan, serta menetapkan kriteria *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, sepsis berat dan syok sepsis sebagai berikut:

- a. SIRS (*Systemic Inflammatory Respons Syndrome*). Kriteria SIRS adalah:
 1. Suhu $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$
 2. Denyut jantung >90 kali/ menit
 3. Respirasi >20 kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
 4. Jumlah sel darah putih >12.000 sel/ μL , <4.000 sel/ μL atau batang $>10\%$
- b. Sepsis: Keadaan klinis sepsis yang berkaitan dengan infeksi dan manifestasi SIRS.

- c. Sepsis Berat: Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ, hipotensi atau hipoperfusi (keabnormalan hipoperfusi, termasuk didalamnya adalah asidosis laktat, oliguria, atau perubahan status mental akut).
- d. Syok Sepsis: Sepsis dengan hipotensi meskipun telah diberikan resusitasi cairan secara adekuat atau memerlukan vasopressor untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi organ.

2.1.2. Manifestasi Klinis Sepsis

Manifestasi klinis sepsis berdasarkan *International Sepsis Biomarkers* tahun 2015 diawali dengan gejala umum, antarlain; demam ($>38,3^{\circ}\text{C}$), hipotermia (suhu pusat tubuh $< 36^{\circ}\text{C}$), frekuensi jantung >90 /menit atau lebih dari dua standar deviasi diatas nilai normal usia, takipneu, adanya perubahan status mental, edema signifikan atau keseimbangan cairan positif (>20 mL/Kg lebih dari 24 jam), serta adanya tanda hiperglikemia (glukosa plasma $> 140\text{mg/dL}$ atau $7,7$ mmol/L) dan tidak diabetes. Demam terjadi pada $<60\%$ dari bayi dibawah 3 bulan dan pada orang dewasa diatas 65 tahun (Gossman & Plantz, 2008).

Kondisi inflamasi sepsis ditandai dengan; leukositosis (Hitung sel darah putih >12.000 μL), leukopeni (Hitung sel darah putih <4000 μL), Hitung sel darah putih normal $>10\%$ ditemukan bentuk imatur, C-reactive protein plasma lebih dari dua standar deviasi diatas nilai normal, serta nilai prokalsitonin plasma lebih dari dua standar deviasi diatas nilai normal. Kondisi infeksi dan inflamasi menjadi keluhan utama pada pasien sepsis (Hinds et.al, 2012).

Sepsis juga bisa ditandai dengan ketidakseimbangan hemodinamik dalam tubuh, yaitu hipotensi arteri (TD sistolik <90 mmHg, MAP <70 mmHg, atau TD

sistolik turun >40 mmHg pada dewasa atau lebih rendah dua standar deviasi dibawah nilai normal umur). Pada sepsis berat muncul dampak dari penurunan perfusi sehingga mempengaruhi fungsi organ. Tanda gejalanya antarlain; hipoksemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), oliguria akut (jumlah urin $<0,5$ mL/Kg/jam selama minimal 2 jam meskipun resusitasi cairan adekuat), peningkatan kreatinin $>0,5$ mg/dL atau $44,2$ $\mu\text{mol/L}$, koagulasi abnormal (INR $>1,5$ atau aPTT >60 s), ileus (tidak terdengar suara usus), trombositopeni (hitung trombosit <100.000 μL), serta hiperbilirubinemia (bilirubin plasma total >4 mg/dL atau 70 $\mu\text{mol/L}$). Pada kondisi syok sepsis dapat terjadi hipoperfusi atau disfungsi organ yang mengakibatkan meningkatkannya mortalitas pada pasien sepsis (Fontana, 2007).

2.1.3. Etiologi

Sepsis disebabkan oleh bakteri gram negatif (60%-70%), bakteri gram positif (20%-50%), jamur (5%-10%), virus (2%-8%), dan parasit (2%-10%). Bakteri gram positif penyebab sepsis antarlain *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, dan *Enterococcus sp.* Penyebab sepsis didominasi oleh bakteri gram negatif seperti, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp.*, dan *Neisseria meningitidis*.

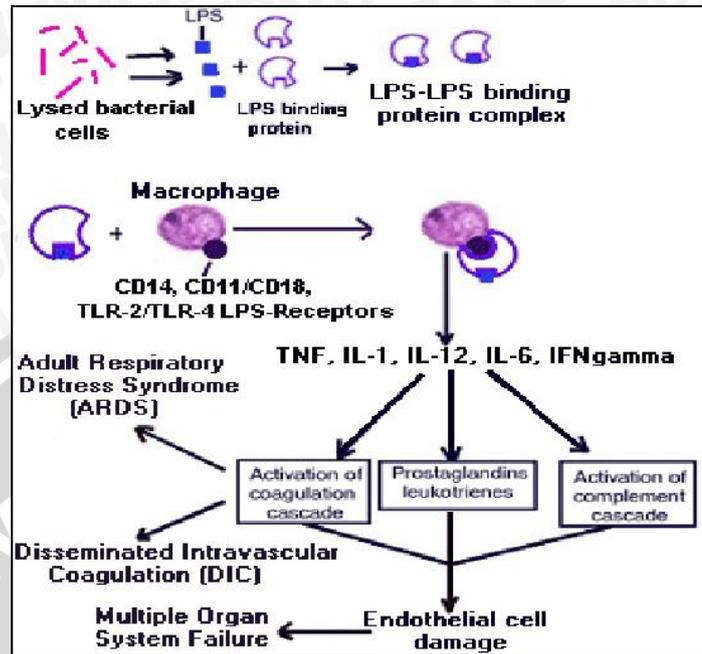
Bakteri gram negatif dan positif mampu menghasilkan berbagai macam produk yang dapat menstimulasi sel imun. Sel tersebut kemudian dipacu untuk melepaskan mediator inflamasi. Produk yang berperan penting dalam sepsis adalah lipopolisakarida (LPS). LPS berfungsi merangsang peradangan pada jaringan, demam, dan syok pada pasien yang terinfeksi (Hinds et.al, 2012).

2.1.4. Patofisiologi

Sepsis merupakan hasil interaksi kompleks, disebabkan karena interaksi antara proses infeksi kuman patogen, inflamasi, dan jalur koagulasi yang dikarakteristikan sebagai ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi (seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), Interferon- γ (IFN γ), interleukin-1 β (IL-1 β), dan IL-6) dengan sitokin anti-inflamasi (seperti IL-1RA, IL-4 dan IL-10) (Saphiro et.al, 2010).

Ketika jaringan terinfeksi, terjadi stimulasi pelepasan mediator-mediator inflamasi termasuk di antaranya sitokin. Sitokin terbagi menjadi sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. Sitokin yang termasuk pro-inflamasi seperti TNF, IL-1, dan interferon γ , bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menyebabkan infeksi. Sedangkan sitokin anti-inflamasi yaitu IL-1-reseptor antagonis (IL-1RA), IL-4, dan IL-10, bertugas untuk memodulasi, mengoordinasi atau merepresi terhadap respon yang berlebihan.

Keseimbangan dari kedua respon ini bertujuan untuk melindungi dan memperbaiki jaringan yang rusak dalam proses penyembuhan (Russel, 2012). Ketika keseimbangan tersebut hilang, maka respon pro-inflamasi akan meluas menjadi respon sistemik. Respon sistemik ini meliputi kerusakan endotelial, disfungsi mikrovaskuler, dan kerusakan jaringan akibat gangguan oksigenasi, serta kerusakan organ akibat gangguan sirkulasi. Sedangkan, konsekuensi dari kelebihan respon anti-inflamasi adalah alergi dan immunosupresi. Kedua proses ini dapat mengganggu satu sama lain sehingga menciptakan kondisi ketidakharmonisan imunologi yang dapat merusak sistem tubuh (Russel, 2012).



Gambar 2.1. Patogenesis Sepsis (Chamberlain, 2004)

Apabila respon inflamasi tubuh adekuat, maka infeksi dapat terkontrol dan teratasi. Apabila tubuh tidak dapat mengatur pengeluaran mediator tersebut dengan baik, maka akan terjadi kondisi sepsis. Sepsis terjadi ketika agen infeksi mengeluarkan toksin secara terus-menerus, akibatnya terjadi respon inflamasi yang menetap melalui aktivasi mediator inflamasi secara terus menerus, hipoksia seluler, kerusakan jaringan, syok, kegagalan organ, dan berpotensi mengakibatkan kematian (Bennett et al., 2015).

2.1.5. Pemeriksaan Diagnostik

Pada pasien sepsis dilakukan pemeriksaan laboratorium dalam menegakkan diagnosis. Pada tabel dibawah dijelaskan hal-hal yang menjadi indikator laboratorium pada penderita sepsis:

Tabel 2.1. Indikator Laboratorium Penderita Sepsis

Pemeriksaan Laboratorium	Temuan	Uraian
Hitung Leukosit	Leukositosis atau leukopenia	Endotoxemia menyebabkan leukopenia
Hitung Trombosit	Trombositosis atau trombositopenia	Peningkatan jumlahnya diawal menunjukkan respon fase akut; penurunan jumlah trombosit menunjukkan DIC
Kaskade koagulasi	Defisiensi protein C; defisiensi antitrombin; peningkatan D-dimer; pemanjangan PT dan PTT	Abnormalitas dapat diamati sebelum kegagalan organ dan tanpa pendarahan
Kreatinin	Peningkatan kreatinin	Indikasi gagal ginjal akut
Asam laktat	As.laktat > 4mmol/L (36 mg/dl)	Hipoksia jaringan
Enzim hati	Peningkatan alkaline phosphatase, AST, ALT, bilirubin	Gagal hepatoselular akut disebabkan hipoperfusi
Serum fosfat	Hipofosfatemia	Berhubungan dengan level <i>cytokin proinflammatory</i>
C-reaktif protein (CRP)	Meningkat	Respon fase akut
Procalcitonin (PCT)	Meningkat	Membedakan SIRS dengan atau tanpa infeksi

Dikutip dari: Prucha, Miroslav & Bellingan, Geoff. 2015. *Sepsis Biomarkers*. Clinical Chimica Acta (440): 97-103.

Salah satu parameter sepsis adalah hitung darah leukosit (sel darah putih). Leukosit berperan untuk mengenali dan melawan mikroorganisme pada reaksi imun dan untuk membantu proses peradangan dan penyembuhan (Chain, 2012). Hitung jumlah leukosit merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk menunjukkan adanya infeksi dan dapat juga untuk mengikuti perkembangan dari suatu penyakit tertentu.

Pada kondisi sepsis ada dua kemungkinan hasil hitung jumlah leukosit yaitu, leukositosis dan leukopenia. Leukositosis adalah peningkatan jumlah sel darah dalam sirkulasi (>12.000 sel/ μL), hal ini merupakan respons normal terhadap infeksi atau proses peradangan. Leukopenia adalah penurunan jumlah leukosit dibawah nilai normal (<4000 sel/ μL), hal ini dapat disebabkan oleh agen seperti infeksi virus, penyakit atau kerusakan sumsum tulang, radiasi atau kemoterapi.

Penatalaksanaan yang selama ini banyak dilakukan adalah dengan pemberian antibiotik, namun untuk upaya pencegahan sepsis didasarkan pada dukungan fungsi organ dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Anita, 2011). Salah satu upaya meningkatkan sistem kekebalan tubuh yang dapat digunakan untuk mencegah permasalahan sepsis adalah dengan pemberian probiotik.

2.2. Sel Darah Putih (Leukosit)

2.2.1. Pengertian

Sel darah putih (Leukosit) merupakan unit aktif dari sistem pertahanan imun tubuh. Imunitas adalah kemampuan tubuh menahan atau menyingkirkan benda asing yang berpotensi merugikan atau sel yang abnormal. Sel darah putih (Leukosit) dan turunan-turunannya, bersama dengan berbagai protein plasma, membentuk sistem imun, suatu sistem pertahanan internal yang mengenali dan menghancurkan atau menetralkan benda-benda asing dalam tubuh (Sherwood, 2012).

Leukosit sebagian besar diproduksi di sumsum tulang (granulosit, monosit dan sedikit limfosit) dan sebagian lagi di jaringan limfe (limfosit dan sel-sel

plasma). Setelah dibentuk, sel-sel ini diangkut dalam darah menuju berbagai bagian tubuh untuk digunakan. Manfaat sesungguhnya dari sel darah putih ialah sebagian besar diangkut secara khusus ke daerah yang terinfeksi dan mengalami peradangan serius. Jadi, sel-sel tersebut dapat menyediakan pertahanan yang cepat dan kuat terhadap agen-agen infeksius (Guyton dan Hall, 2007).

2.2.2. Jenis Sel Darah Putih

Berdasarkan ada atau tidaknya granula dalam sitoplasma hasil pewarnaan, leukosit dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu granulosit dan agranulosit (Colville & Bassert 2008).

a. Neutrofil

Neutrofil berupa sel bundar dengan diameter 12 μm , memiliki sitoplasma yang bergranula halus dan di tengah terdapat nukleus bersegmen. Menurut Junqueira dan Carneiro (2015), neutrofil dikenal sebagai garis pertahanan pertama (*first line of defense*). Neutrofil bersama dengan makrofag memiliki kemampuan fagositosis untuk menelan organisme patogen dan sel debris. Neutrofil merupakan sistem imun bawaan, dapat memfagositosis dan membunuh bakteri (Playfair, 2012).

b. Eosinofil

Menurut Weiss dan Wardrop (2010), sel ini memiliki kemampuan melawan parasit cacing, bersamaan dengan basofil atau sel mast sebagai mediator peradangan dan memiliki potensi untuk merusak jaringan inang. Eosinofil juga penting sebagai imunitas bawaan, pembentukan jaringan, dan perkembangan biologi. Eosinofil adalah sel multifungsi yang

memegang peranan fisiologis, dan melakukan fungsi fagositosis selektif terhadap kompleks antigen dan antibodi.

c. Basofil

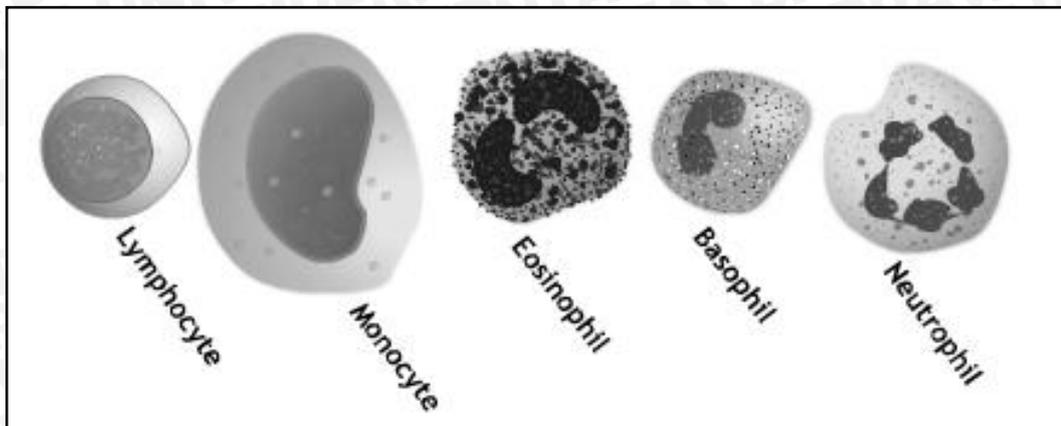
Sel mast dan basofil berperan pada beberapa tipe reaksi alergi, karena tipe antibodi yang menyebabkan reaksi alergi, yaitu Immunoglobulin E (IgE) mempunyai kecenderungan khusus untuk melekat pada sel mast dan basofil (Guyton 2008).

d. Limfosit

Limfosit adalah leukosit jenis agranulosit yang mempunyai ukuran dan bentuk yang bervariasi. Limfosit merupakan satu-satunya jenis leukosit yang tidak memiliki kemampuan fagositik. Limfosit memiliki fungsi utama yaitu, memproduksi antibodi sebagai respon terhadap benda asing yang difagosit oleh makrofag. Limfosit dapat digolongkan menjadi dua yaitu limfosit B dan limfosit T. Sel limfosit B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang berperan dalam respon imunitas humoral untuk memproduksi antibodi, sedangkan limfosit T akan berperan dalam respon imunitas seluler (Playfair, 2012).

e. Monosit

Monosit merupakan leukosit yang memiliki ukuran terbesar. Fungsi dari monosit antaralain; membersihkan sel debris yang dihasilkan dari proses peradangan atau infeksi, memproses beberapa antigen yang menempel pada membran sel limfosit menjadi lebih antigenik sehingga dapat mudah dicerna oleh monosit dan makrofag, serta menghancurkan zat asing yang masuk ke dalam tubuh (Colville & Bassert 2008).



Gambar 2.2. Jenis Sel Darah Putih (Dikutip dari *White Blood Cell Function*, Kempert P.H., University of California at Los Angeles)

2.2.3. Nilai Normal Sel Darah Putih

Terdapat enam macam sel darah putih yang secara normal ditemukan di dalam darah. Keenam sel tersebut adalah neutrofil polimorfonuklear, basofil polimorfonuklear, eosinofil polimorfonuklear, monosit, limfosit, dan sel plasma. Ketiga tipe pertama dari sel yaitu sel-sel polimorfonuklear, seluruhnya memiliki gambaran granular, sehingga sel-sel tersebut disebut granulosit (Guyton dan Hall, 2007). Pada manusia dewasa, leukosit dapat dijumpai sekitar 7000 sel permikroliter darah. Presentasi normal dari sel darah putih kira-kira sebagai berikut (Guyton dan Hall, 2007):

Tabel 2.2. Nilai Normal Sel Darah Putih

Sel	Sel / μ L (Rata-rata)	Nilai Normal
Sel darah putih total	9000	4000-11000 sel/ μ L
Neutrofil	5400	3000-6000 sel/ μ L
Eosinofil	275	150-300 sel/ μ L
Basofil	35	00-100 sel/ μ L
Limfosit	2750	1500-4000 sel/ μ L
Monosit	540	300-600 sel/ μ L

2.2.4. Faktor yang Memengaruhi Hitung Sel Darah Putih

Jumlah hitung sel darah putih normal adalah kisaran 4000-11000 μ L. Pada kondisi tertentu, hitung sel darah putih dapat mengalami peningkatan atau penurunan. Bila jumlah leukosit lebih dari nilai rujukan, maka keadaan tersebut disebut leukositosis. Leukositosis dapat terjadi secara fisiologik maupun patologik. Leukositosis yang fisiologik dijumpai pada kerja fisik yang berat, gangguan emosi, kejang, takikardi paroksismal, partus dan haid. Derajat peningkatan leukosit pada infeksi akut tergantung dari beratnya infeksi, usia, daya tahan tubuh, dan efisiensi sumsum tulang (Miale, 2012). Sedangkan kondisi klinis yang terjadi bila sumsum tulang memproduksi sangat sedikit sel darah putih sehingga tubuh tidak terlindung terhadap banyak bakteri dan agen-agen lain yang mungkin masuk mengenai jaringan disebut leukopenia (Guyton, 2010).

Leukositosis dan leukopenia dipengaruhi oleh berbagai macam faktor seperti; daya tahan tubuh individu, kondisi fisik dan patologik, usia, dan efisiensi sum-sum tulang (Miale, 2012). Daya tahan tubuh individu sangat dipengaruhi oleh nutrisi yang dicerna. Peran nutrisi sebagai regulator sistem imun telah dikenal sejak awal tahun 1800, yang akhirnya dapat mempengaruhi hasil hitung sel darah putih (Atika, 2011).

Banyak regulasi respon imun yang dipengaruhi oleh nutrien, disebutkan karena efeknya pada transduksi sinyal dan diekspresinya gen-gen imunoregulatori (Atika, 2011). Seperti contohnya, nutrisi yang bersifat aktioksidan yang berperan memelihara keseimbangan oksidan-antioksidan pada sel imun dan menjaganya dari stres oksidatif dan menjaga fungsinya agar tetap efektif.

Tanpa nutrisi yang adekuat, sistem imun akan kekurangan komponen-komponen yang dibutuhkan untuk meregenerasi respon imun yang efektif.

Karena ditemukannya efek baik nutrisi dalam memengaruhi hitung jumlah sel darah putih serta adanya bukti bahwa asupan nutrisi yang tidak cukup dapat menyebabkan penurunan sistem imun, oleh karena itu nutrisi menjadi salah satu alternatif dan strategi dalam usaha meningkatkan sistem imun atau immunomodulator (Atika, 2011).

2.3. Probiotik

2.3.1. Pengertian Probiotik

Probiotik didefinisikan sebagai suatu mikroorganisme dan substansi yang bertujuan memperbaiki keseimbangan mikroorganisme dalam usus. Pada perkembangan selanjutnya, probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup dalam bentuk makanan tambahan yang memberikan keuntungan melalui kemampuan memodulasi mukosa, aktivitas imun sistemik dan fungsi epitel (Jacobs, 2013). FAO (*the Food Agriculture Organization*) dan WHO (2006) mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup yang apabila diberikan dalam jumlah cukup akan bermanfaat memperbaiki kesehatan inang. Menurut Fuller (2001), terdapat tiga karakteristik dari probiotik yang efektif, antara lain:

- a. Meningkatkan resistensi kolonisasi bakteri patogen,
- b. Mengaktifkan aktivitas metabolik yang berguna bagi kesehatan host,
- c. Menstimulasi respon imun host.

Probiotik telah banyak dimanfaatkan untuk penanggulangan penyakit gastroenteritis seperti diare, menurunkan kadar kolesterol, penatalaksanaan alergi, menstimulasi sistem kekebalan tubuh (imunitas), serta pencegahan dan penanganan penyakit infeksi (Wolvers et al, 2010). Mikroorganisme asli atau koloni bakteri di usus telah ada sejak lahir, dan bertahan seumur hidup (WHO,

2006). Komponen probiotik yang diberikan dapat mengandung strain bakteri tunggal atau campuran, atau yeast (Cherry et al., 2014).

Bakteri aerob dan anerob, yeast, dan fungi hidup di traktus gastrointestinal yang memiliki luas permukaan lebih dari 400m². Lebih dari 2000 spesies bakteri komensal hidup dalam tubuh manusia, yang sebagian besar hidup di dalam usus. Distribusi mikroorganismenya mulai dari usus halus semakin meningkat kepadatannya sampai kolon. Bakteri anaerob memberi manfaat tubuh dengan melakukan fungsi metabolik yang meliputi fermentasi, menyediakan asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids*), menghasilkan vitamin, dan membantu meningkatkan sistem imun (Lannitti & Palmieri, 2010).

Mikroorganismenya yang digunakan sebagai probiotik antarlain *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Bacillus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, dan *Saccharomyces sp.*

Tabel 2.3 Mikroorganismenya yang Digunakan Sebagai Probiotik

BAL			Selain spesies
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Spesies BAL lain	BAL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus var.toyoi</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Enterococcus faechar</i>	<i>Eschericia coli strain nissle</i>
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus</i>	<i>Bifidobacterium lactis</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Lactobacillus gallmarum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>

<i>Lactobacillus</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>gasseri</i>	<i>thermophilus</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Sporolactobacillus</i>
<i>johnsonii</i>	<i>imulnis</i>
<i>Lactobacillus</i>	
<i>paracasei</i>	
<i>Lactobacillus</i>	
<i>plantarum</i>	
<i>Lactobacillus</i>	
<i>reuteri</i>	
<i>Lactobacillus</i>	
<i>rhamnosus</i>	

Dikutip dari: Toshihiro, A. Qadir. 2013. *Immune-Stimulatory Effects Of A Bacteria-Based Probiotic On Peripheral Leukocyte Subpopulations And Cytokine Mrna Expression Levels In Scouring Holstein Calves*. J.Vet.Med. Sci. 76 (5): 677-684.

2.3.2. *Lactobacillus spp*

Lactobacillus adalah bakteri endogenous yang terdapat pada rongga mulut dan saluran pencernaan. Genus *Lactobacillus* merupakan kuman yang mampu memproduksi sejumlah asam laktat dari karbohidrat sederhana, dengan demikian menciptakan suasana asam yang mematikan kuman lain yang tidak berspora (Sulistiyanto, 2012).

Studi yang dilakukan oleh Nikolaos et al (2014) menyebutkan bahwa pemberian probiotik yang mengandung *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii* dan *Bifidobacterium lactis* pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat menstimulasi sistem pertahanan non-spesifik dan probiotik tersebut dapat meningkatkan kapasitas sel makrofag dan sel leukosit polimorfonuklear (PMN).

Lactobacillus spp merupakan salah satu spesies bakteri asam laktat yang telah banyak dimanfaatkan sebagai probiotik. Keunggulan dari *Lactobacillus spp* sebagai probiotik diantaranya:

- a. Membantu aktifitas Bifidobacteria dan bakteri lain
- b. Menyerap bahan berbahaya dalam sistem pencernaan
- c. Mempunyai efek antagonis dengan membunuh bakteri patogen
- d. Mempunyai efek protektif dengan mampu berkompetisi dengan patogen terhadap kebutuhan nutrisi dan lokasi adhesi patogen
- e. Mempunyai efek klinis dalam pengobatan berbagai penyakit

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa probiotik *Lactobacillus spp* sangat berguna dalam mengurangi *Irritable bowel syndrome* dan sejumlah bakteri gram negatif seperti *Eschericia coli* (Vivekananda, 2010). Bakteri probiotik pada umumnya dianggap aman dan dapat mendukung sistem imunitas tubuh dalam beraksi terhadap patogen.

Studi yang dilakukan oleh Dr.Ahmedi Ambrin (2015) membuktikan adanya reduksi bakteri enterokolitis dan sepsis yang signifikan pada pasien yang diterapi dengan *L.rhamnosus* dan *L.acidophilus* dibandingkan dengan kelompok kontrol. *Lactobacillus spp* efektif dalam mereduksi bakteri pada kondisi sepsis dan terbukti mampu berinteraksi dengan sel imun dalam tubuh untuk meningkatkan aktifitas fagositosis sel darah putih terhadap patogen. *Lactobacillus spp* dapat menjadi alternatif yang berguna dalam meningkatkan sistem daya tahan tubuh pada pasien sepsis.

2.4. Mekanisme Probiotik dalam Mencegah Sepsis

Mekanisme tentang bagaimana probiotik mencegah sepsis belum sepenuhnya dapat dipastikan. Terdapat beberapa studi yang menjelaskan mekanisme tersebut, antarlain:

1. Penelitian Djunaedi (2007) menjelaskan bahwa probiotik mampu berkompetisi dengan patogen dalam mendapatkan tempat melekat (adhesi). Banyak organisme patogen yang harus melekat dengan epitel traktus gastrointestinal agar berkoloni secara efektif. Beberapa strain *Lactobacilli* dapat melekat pada epitel dan bertindak sebagai dinding terhadap patogen (*colonization barriers*) dengan cara mencegah patogen melekat pada mukosa gastrointestinal. *Lactobacillus* menunjukkan kemampuan menghambat perlekatan *E. coli* pada sel-sel kolon manusia.
2. Penelitian yang dilakukan oleh Zhang (2006) menjelaskan bahwa pemberian probiotik mampu mencegah tikus dalam status imunodefisiensi dari serangan *Candidiasis* dan pemberian *Lactobacillus spp* mampu menghambat adesi *E. coli* pada dinding usus penderita (in vivo) maupun pada media in vitro.
3. Jacobs (2013) menjelaskan bahwa penggunaan probiotik (*S. thermophilus*) terbukti menurunkan patogen NEC (*Necrotizing enterocolitis*) secara signifikan. Probiotik dapat meningkatkan produksi dan sekresi mukus pada sel epitel usus manusia sehingga stabilitas dinding usus meningkat.
4. Probiotik mampu mempengaruhi pH usus. Jacobs (2013) dalam penelitiannya juga membuktikan bahwa probiotik dapat merubah kondisi

lingkungan lumen usus dengan menghasilkan efek antimikrobal terhadap organisme patogen. Asam laktat dan asam asetat yang dihasilkan probiotik menurunkan pH luminal yang menghasilkan lingkungan kurang kondusif bagi organisme patogen. Penelitian secara in vitro menunjukkan pertumbuhan bakteri menurun pada lingkungan yang pH nya dipengaruhi oleh *Lactobacillus spp.*

5. Penelitian oleh Ambrin (2015) menjelaskan bahwa probiotik bekerja sebagai immunomodulator, yang mampu merangsang respon imun. Probiotik diketahui dapat merangsang respon imun dengan meningkatkan sekresi immunoglobulin-A (IgA), meningkatkan jumlah sel natural killer (NK), atau meningkatkan aktivitas fagosit makrofag. Peningkatan sekresi IgA dapat menurunkan jumlah organisme patogen di usus sehingga meningkatkan komposisi mikroflora yang akan memberikan lingkungan yang kondusif.
6. Penelitian Amalia (2013) membuktikan bahwa penggunaan probiotik *Lactobacillus plantarum* mampu mempengaruhi fungsi barier epitel usus sehingga mencegah translokasi bakteri. Mekanisme probiotik dalam mencegah translokasi bakteri adalah mencegah adhesi bakteri patogen pada sel epitel usus, memperbaiki fungsi barier usus dengan menurunkan permeabilitas epitel usus, menghambat sekresi sitokin pro-inflamasi, dan menginduksi Ig-A.

2.5. Pembuatan Model Sepsis

2.5.1. Penggunaan Tikus Putih

Hewan laboratorium atau hewan coba adalah hewan yang sengaja dipelihara dan ditenakkan untuk dipakai sebagai hewan model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorium. Terdapat tiga jenis galur tikus putih yang memiliki kekhususan untuk digunakan sebagai hewan percobaan antarlain Wistar, Long Evans, dan Sprague Dawly. Tikus putih (*Rattus norvegicus* galur wistar) banyak digunakan sebagai hewan percobaan pada berbagai penelitian (Widiarti, 2013).

Tikus putih jantan digunakan sebagai binatang percobaan karena tikus jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Jenis tikus jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Karimah, 2010). Adapun taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Divisi	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> L.



Gambar 2.3 Tikus putih galur wistar (Dikutip dari wikipedia.com)

Tikus putih atau yang lebih dikenal dengan tikus wistar ini lebih banyak dipilih untuk penelitian karena memiliki tingkat kemiripan genetik yang besar, yaitu 98% (Garcia, 2012). Tikus putih memiliki nilai normal sel darah putih (leukosit) yaitu $5,10^3 - 25,10^3$ sel/ μ L (Aboderindan Oyetayu, 2006).

2.5.2. Pembuatan Tikus Putih Model Sepsis

Penelitian ini menggunakan subjek hewan coba yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi endotoksin lipopolisakarida (LPS) *E. coli*. LPS merupakan komponen membran luar bakteri gram negatif yang berperan dalam patogenesis sepsis, dan telah digunakan secara luas dalam penelitian. LPS merupakan senyawa stabil yang dapat disimpan dalam bentuk *lyophilized*. LPS dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, dan intratekal sehingga menghasilkan model sepsis. Induksi sepsis dapat menggunakan LPS *E. coli* dosis 0,1 mg/kgBB – 40mg/kgBB. Pada penggunaan dosis rendah, efek sepsis bertahan sementara yaitu hingga 48 jam. Pemberian dosis per oral sejumlah 1mg/kgBB akan menimbulkan respon imun maksimal dalam waktu 24 jam setelah paparan (Couper, Blount, & Riley, 2008; Popov & Pavlov, 2013).