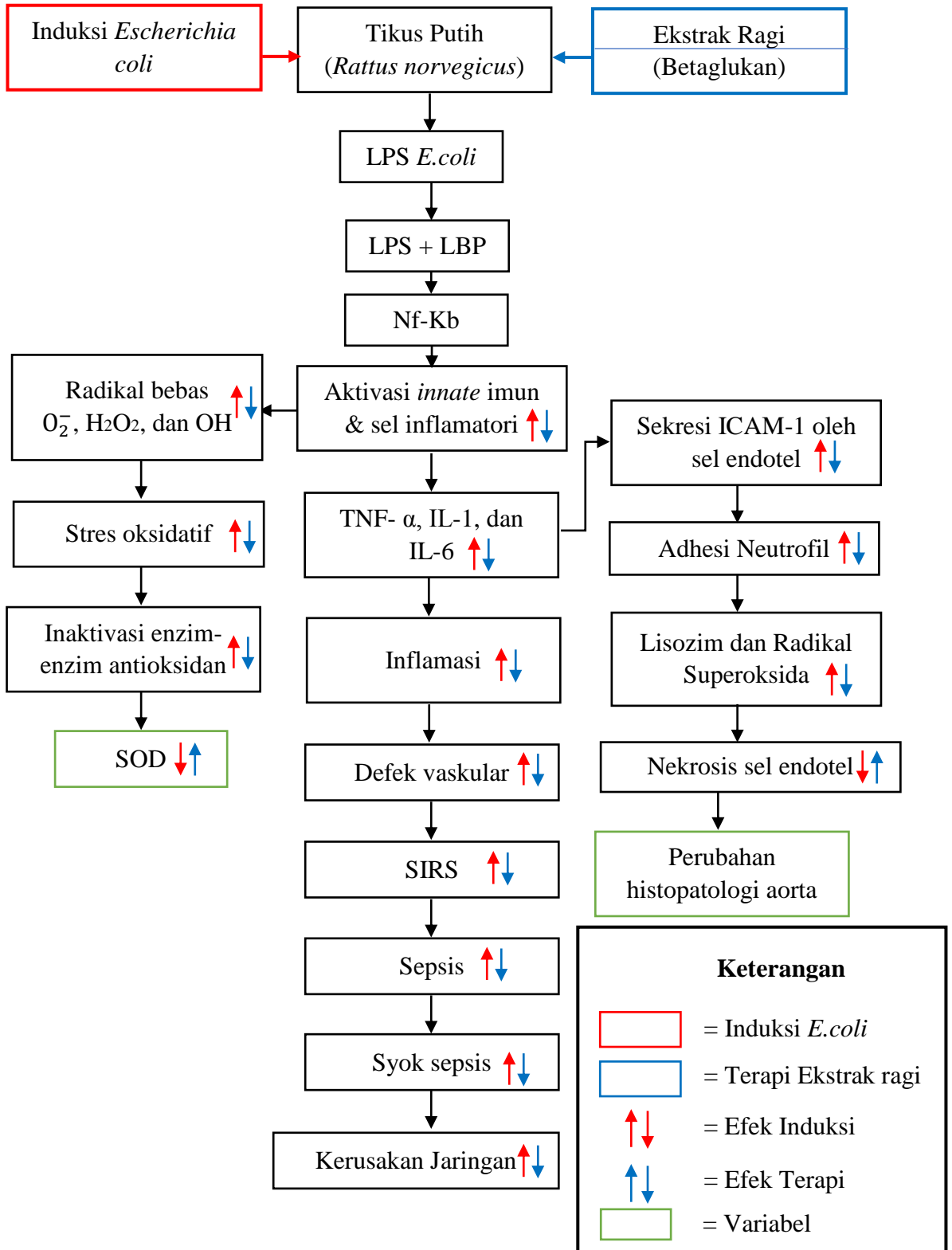


BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Berdasarkan kerangka konsep, sepsis pada hewan coba diinduksi dengan menginjeksikan *Escherichia coli* secara intraperitoneal. Bakteri yang masuk ke dalam rongga peritoneal akan menstimulasi respon imun, secara umum di mediasi melalui sel-sel inflamatori pada sirkulasi dan jaringan, seperti monosit atau makrofag dan neutrofil. Dalam kondisi normal, sel-sel ini dapat ditemukan baik di dalam sirkulasi maupun jaringan yang secara cepat teraktivasi sebagai respon terhadap bakteri. Sel-sel inflamatori akan menghasilkan mediator-mediator inflamasi, sehingga dapat melakukan fungsi fagosit dan menghasilkan radikal bebas untuk mengeliminasi bakteri, sel-sel tersebut juga turut berperan dalam menimbulkan kerusakan pada jaringan yang disebabkan oleh mediator-mediator inflamasi yang dihasilkan oleh sitokin, serta kerusakan akibat radikal bebas (Radin, 2015). Mekanisme fagositosis dan pelepasan radikal bebas berfungsi sebagai pertahanan awal terhadap infeksi bakteri yang menjadi etiologi awal terjadi peritonitis yang akan berlanjut ke sepsis.

Escherichia coli merupakan bakteri gram negatif dan memiliki LPS pada membran sel. Lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin akan disekresikan oleh *Escherichia coli* ketika bakteri tersebut lisis. Lipopolisakarida (LPS) kemudian akan berikatan dengan LBP membentuk kompleks LPS-LPB. Lipopolisakarida terikat pada spesifik reseptor CD14 dan TLR4 pada makrofag. Kompleks LPS-LPB mentransfer LPS ke CD14 yang terdapat di permukaan sel makrofag. Setelah berikatan dengan LPS, CD14 akan berinteraksi dengan TLR4 menyebabkan aktivasi dari NF- κ B (Hongwei *et. al.*, 2005). *Nuclear Factor- κ B* (NF- κ B) merupakan salah satu faktor transkripsi pada makrofag yang akan meningkatkan

produksi dari sitokin dan mediator inflamasi. *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) merupakan faktor transkripsi yang penting bagi fungsi normal sel imun. *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) mengatur aktivasi dari gen-gen yang diperlukan untuk menghasilkan respon yang dibutuhkan secara cepat. Namun, peningkatan dan durasi aktivasi yang memanjang dari NF-kB ini akan menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari protein mediator dan akan menghasilkan efek yang merusak selama periode sepsis (Radin, 2015).

Mekanisme nekrosis sel endotel diawali dari peningkatan produksi sitokin atau mediator inflamasi seperti TNF α , IL-1, dan IL-6 oleh makrofag. Makrofag diinduksi oleh NF-kB untuk meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi. Peningkatan TNF α , IL-1, dan IL-6 akan menyebabkan penarikan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi dengan cara menginduksi sel endotelial untuk mensekresikan *Intracellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1). Neutrofil melakukan adhesi ke endotel dan mengeluarkan lisozim yang menyebabkan dinding sel endotel lisis, sehingga menyebabkan nekrosis sel endotel. Makrofag dan neutrofil juga menghasilkan molekul radikal superoksida. Molekul radikal berikatan dengan lipid yang terdapat pada membran sel menyebabkan gangguan permeabilitas sel, gangguan permeabilitas menyebabkan sel endotel lisis (Guntur, 2008).

Radikal bebas yang terbentuk berperan dalam eliminasi bakteri. Pada kondisi fisiologis, selalu terdapat keseimbangan antara radikal bebas atau SOR dengan antioksidan. Pada saat sepsis, terjadi aktivasi berbagai macam sel seperti makrofag, neutrofil, sel endotel maupun epitelial yang akan melepaskan sejumlah

mediator, termasuk antara lain sitokin, kemokin, PAF, interferon- γ , komplemen prostanoid, leukotriene, dan protease. Kejadian ini akan menyebabkan aktivasi dari sel imun yang disertai dengan pelepasan SOR. Namun, keseimbangan tersebut akan terganggu oleh produksi SOR berlebih. Produksi SOR tersebut tidak diikuti oleh peningkatan adekuat dari zat-zat antioksidan, sehingga menyebabkan terjadi stress oksidatif. Ketika terjadi stress oksidatif, akan terjadi inaktivasi enzim-enzim antioksidan, sehingga terjadi penurunan antioksidan endogen seperti SOD (Radin, 2015).

Kerusakan vaskuler akibat inflamasi akan meningkatkan potensi bakterimia. Bakteri yang masuk kedalam sistem sirkulasi akan melepaskan LPS dalam jumlah yang besar. Lipopolisakarida (LPS) dalam jumlah yang besar didalam sistem sirkulasi akan menginduksi *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) (Guntur, 2008). *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) adalah reaksi inflamasi masif yang diakibatkan oleh pelepasan berbagai mediator dan sitokin proinflamasi secara sistemik. Tahapan setelah terjadi SIRS adalah sepsis. Sepsis merupakan reaksi inflamasi masif yang ditandai dengan keberadaan mikroorganisme penyebab sepsis didalam sistem sirkulasi. Keberadaan mikroorganisme dibuktikan dengan kultur darah yang memberikan hasil positif. Tahap lebih lanjut setelah sepsis adalah *severe sepsis* (sepsis parah) yang ditandai dengan disfungsi organ, hipotensi, dan hipoperfusi. Tahap akhir adalah syok sepsis yang dapat diikuti oleh kematian penderita sepsis (Russel, 2006)

Betaglukan yang terkandung didalam ekstrak ragi, diharapkan dapat mengurangi resiko sepsis melauai efek antiinflamasi dan antioksidan yang dimiliki, sehingga dapat menekan derajat inflamasi dan mengurangi jumlah radikal bebas yang dihasilkan pada kondisi sepsis. Betaglukan memiliki reseptor spesifik *dectin-1* yang terdapat di makrofag. Ikatan antara betaglukan dengan reseptor spesifik *dectin-1* akan memodulasi makrofag dalam meningkatkan sekresi sitokin antiinflamasi, sehingga terjadi penurunan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1, IL-6, dan IL-12 (Du *et. al.*, 2014). Betaglukan juga memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menangkap molekul radikal bebas menggunakan atom hidrogen yang berasal dari gugus hidroksil. Atom hidrogen berperan sebagai elektron donor dan mengubah molekul radikal menjadi molekul yang lebih stabil. Betaglukan juga melakukan fungsi proteksi sel dari molekul radikal dengan meningkatkan aktivitas enzim-enzim antioksidan seperti, SOD, GPx, dan CAT (Andriani, 2007). Dengan aktivitas antiinflamasi dan antioksidan tersebut, diharapkan pemberian terapi ekstrak ragi (*Saccharomyces cereviseae*) dapat menurunkan derajat inflamasi parah, akibat sepsis, sehingga angka mortalitas akibat sepsis dapat diminimalisir.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep diatas, maka hipotesis yang dapat diajukan adalah:

1. Ekstrak ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) dapat digunakan sebagai terapi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model sepsis yang diinduksi oleh *Escherichia coli* berdasarkan peningkatan kadar SOD plasma.
2. Ekstrak ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) dapat digunakan sebagai terapi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model sepsis yang diinduksi oleh *Escherichia coli* berdasarkan penurunan nekrosis sel endotel aorta abdominal.