

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Mekanisme Pengaturan Suhu Tubuh

Fungsi tubuh bergantung pada suhu yang relatif konstan, karena kecepatan reaksi kimia dalam tubuh bervariasi sesuai dengan suhu dan sistem enzim dalam tubuh juga memiliki rentang suhu normal yang sempit agar berfungsi optimal (Ganong, 2005). Oleh karena itu, pada manusia temperatur tubuh dipertahankan sekitar 37°C, kisaran normalnya 36.2°-37.7°C, tetapi tidak semua bagian tubuh memiliki suhu yang sama. Sebagai contoh, suhu ekstremitas lebih rendah dari suhu badan. Suhu internal tubuh berubah berdasarkan respon terhadap aktivitas, suhu lingkungan, dan fluktuasi harian dari ritme sirkadian (McCance *et al.*, 2009). Berdasarkan hasil studi terhadap pria berusia 18-40 tahun, rata-rata temperatur oral berkisar 38,8±0.4°C, temperatur maksimal yang normal pada pukul 6 pagi adalah 37.2°C dan 37.7°C pada pukul 4 sore. Bisa disimpulkan jika suhu tubuh pada pagi hari >37.2°C dan pada malam hari >37.7°C diindikasikan sebagai demam (Longo *et al.*, 2011).

Dalam mempertahankan suhu tubuh, diperlukan keseimbangan antara pembentukan dan pelepasan panas (Ganong, 2005). Pembentukan panas adalah produk utama metabolisme, panas yang dihasilkan didistribusikan oleh sistem sirkulasi (Guyton and Hall, 2006; McCance *et al.*, 2009). Faktor-faktor yang paling penting dalam menentukan laju pembentukan panas adalah (1) laju metabolisme basal semua sel tubuh; (2) laju metabolisme tambahan yang disebabkan oleh aktivitas otot, termasuk kontraksi otot yang disebabkan oleh menggigil; (3) metabolisme tambahan yang disebabkan oleh pengaruh tiroksin (dan sebagian kecil hormon lain, seperti hormon pertumbuhan dan testosteron)

terhadap sel; (4) metabolisme tambahan yang disebabkan oleh pengaruh epinefrin, norepinefrin, dan perangsangan simpatis terhadap sel; (5) metabolisme tambahan yang disebabkan oleh meningkatnya aktivitas kimiawi di dalam sel, terutama bila suhu di dalam sel meningkat; (6) metabolisme tambahan yang diperlukan untuk pencernaan, absorpsi, dan penyimpanan makanan (efek termogenik makanan) (Guyton and Hall, 2006).

Sedangkan, laju hilangnya panas terjadi melalui berbagai mekanisme sebagai berikut (1) radiasi yaitu hilangnya panas melalui gelombang elektromagnetik; (2) konduksi; (3) konveksi ;(4) vasodilatasi; (5) menurunnya tonus otot; (6) evaporasi; (7) meningkatnya intensitas respirasi; (8) mekanisme yang disadari adaptasi terhadap iklim yang lebih panas (McCance *et al.*, 2009). Namun, laju hilangnya panas hampir seluruhnya ditentukan oleh dua faktor yaitu seberapa cepat panas dapat dikonduksi dari dalam inti tubuh ke kulit dan seberapa cepat panas kemudian dapat dihantarkan dari kulit ke lingkungan (Guyton and Hall, 2006). Mekanisme konservasi panas terdapat dua mekanisme yaitu vasokonstriksi yang bersifat involunter dan meknisme gerak yang dilakukan secara volunter (McCance *et al.*, 2009).

Mekanisme kesetimbangan suhu tubuh ini dikontrol oleh hipotalamus. Jika suhu tubuh menjadi rendah atau tinggi, hipotalamus merespon dengan mencetuskan produksi panas, konservasi panas, ataupun mekanisme pengeluaran panas (McCance *et al.*, 2009). Mekanisme kontrol suhu tubuh dilakukan oleh neuron di hipotalamus preoptik anterior yang berfungsi sebagai termostatik pusat pengaturan suhu tubuh yang menerima input somatosensoris dari kulit dan reseptor suhu spinal, dengan cara ini neuron preoptik membandingkan dan mengintegrasikan informasi suhu di perifer dan pusat

(Boulant, 2006; Guyton and Hall, 2006; Longo et al., 2011). Pada hipotalamus posterior, sinyal dari reseptor saraf perifer dan sinyal dari reseptor area preoptik dikombinasikan untuk mengatur reaksi pembentukan panas ataupun reaksi penyimpanan panas di dalam tubuh. Reseptor-reseptor suhu perifer ini banyak terdapat pada kulit, organ dalam abdomen, di dalam dan sekitar vena-vena besar di abdomen bagian atas dan rongga dada; reseptor pada sistem saraf pusat terdapat pada medula spinalis (Guyton and Hall, 2006).

Penurunan suhu di area preoptik-hipotalamus anterior meningkatkan pembentukan hormon neuro-sekretorik *thyrotropin-releasing hormone* atau TSH-RH (*thyroid stimulating hormone-releasing hormone*) oleh hipotalamus. Hormon ini diangkut melalui vena porta hipotalamus ke kelenjar hipofisis anterior, tempat hormon merangsang sekresi TSH (*thyroid-stimulating hormone*), yang kemudian bereaksi terhadap kelenjar tiroid untuk merilis tiroksin ( $T_4$ ) yang mana hormon ini bekerja pada medula adrenal untuk merilis epinefrin yang menstimulasi vasokonstriksi, glikolisis, dan meningkatkan laju metabolisme, sehingga terjadi peningkatan pembentukan panas (Guyton and Hall, 2006; McCance *et al.*, 2009). Sistem saraf simpatis juga mempengaruhi mekanisme konservasi panas tubuh melalui stimulasi terhadap korteks kelenjar adrenal, meningkatkan tonus otot rangka yang menginisiasi proses menggigil dan vasokonstriksi. Sebagai tambahan, hipotalamus juga meningkatkan pembentukan panas dengan cara *me-relay* informasi ke korteks serebral. Sedangkan untuk proses pelepasan panas, dilakukan dengan mekanisme yang terbalik dari proses pembentukan panas yaitu dengan menghentikan pelepasan TSH-RH. Kemudian, jalur simpatis mulai memberikan efek vasodilatasi subkutan, menurunkan tonus otot, dan meningkatnya proses produksi keringat. Hipotalamus juga menstimulasi korteks

serebral untuk menginisiasi gerakan volunteer untuk pelepasan panas (McCance *et al.*, 2009).

Sebagai tambahan, regulasi temperatur tubuh dilakukan oleh hipotalamus secara proposional dengan *adjustable set point* (Hammel *et al.*, 1963). Pada suhu tubuh di atas nilai set point, kecepatan kehilangan panas lebih besar dari kecepatan pembentukan panas, sehingga suhu tubuh turun dan mendekati nilai set point sekitar 37.1°C. Pada suhu di bawah nilai set point, kecepatan pembentukan panas lebih besar dari kecepatan kehilangan panas, sehingga suhu tubuh kini meningkat dan sekali lagi mendekati nilai set point yaitu sekitar 37.1°C (Guyton and Hall, 2006).

## 2.2 Demam

### 2.2.1 Patogenesis Demam Dalam Kaitannya Dengan Peningkatan Pada Produksi Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)

Demam merupakan fase akut terhadap infeksi dan inflamasi yang ditandai dengan peningkatan suhu tubuh yang melebihi variasi harian normal tubuh dan terkait dengan peningkatan set point hipotalamus dari 37°C ke 39°C (McCance *et al.*, 2009; Longo *et al.*, 2011). Terdapat pula demam dengan suhu di atas 41.5°C yang disebut sebagai *hyperpyrexia*, demam ini bisa terjadi pada kasus pasien dengan infeksi berat, tetapi biasanya terjadi pada kasus pendarahan di CNS (Longo *et al.*, 2009). Demam merupakan proses yang kompleks yang terintegrasi dari respon perilaku, sistem saraf dan endokrin terhadap mekanisme imunitas yang dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak atau oleh bahan-bahan toksik yang dapat mempengaruhi pusat pengaturan suhu (Guyton and Hall, 2006; Mc Cance *et al.*, 2009).

Patofisiologi demam dimulai dari masuknya pirogen eksogen yang dapat

berasal dari dari protein, hasil pemecahan protein, dan beberapa zat tertentu lainnya, terutama toksin liposakarida yang dilepaskan oleh dinding sel bakteri gram positif dan virus, serta endotoksin dari bakteri gram negatif atau dapat pula merupakan suatu reaksi imunologik yang tidak berdasarkan suatu infeksi (Guyton and Hall, 2006; McCance *et al.*, 2009; Sudoyo *dkk*, 2009). Sebagai tambahan, endotoksin sangatlah pirogenik terhadap manusia. Ketika diinjeksikan secara intravena pada sukarelawan, dengan dosis 2-3 ng/kg menyebabkan demam, leukositosis, fase akut protein, dan tanda-tanda malaise (Longo *et al.*, 2011).

Pirogen endogen atau sekarang sering disebut sebagai sitokin pirogen terdiri dari *interleukin-1* (IL-1), IL-6, *ciliary neurotropic factor* (CTNF), *interferon* (IFN)  $\alpha$  dan  $\gamma$ , dan *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  dan  $\beta$ . Tetapi, diperkirakan TNF- $\alpha$  bertindak sebagai regulator utama dari demam, serta ada kemungkinan keberadaan sitokin pirogen lainnya (Leon, 2002; McCance *et al.*, 2009; Longo *et al.*, 2011). Terdapat pula IL-8 yang masih anggota dari kelompok IL-1, namun tidak menunjukkan sifat sebagai pirogen. Sebagai tambahan, setiap sitokin di kode oleh gen yang berbeda, dan menurut uji laboratorium setiap sitokin pirogen telah terbukti sebagai penyebab demam pada hewan dan manusia. Ketika diinjeksikan pada manusia IL-1 dan TNF mampu memberi efek demam pada dosis 10-100 ng/kg, sedangkan IL-6 memberikan efek demam pada dosis 1-10 ug/kg (Longo *et al.*, 2011).

Spektrum luas dari bakteri, produk dari jamur, dan virus mampu menginduksi perilsan sitokin pirogen melalui leukosit dan jenis sel lainnya (Kumar *et al.*, 2003; Longo *et al.*, 2011). Namun, demam dapat merupakan manifestasi dari penyakit yang tidak ada hubungannya dengan infeksi. Sebagai contoh, proses

inflamasi, trauma, nekrosis jaringan, dan kompleks antigen-antibodi juga dapat menginduksi produksi dari IL-1, TNF, dan/atau IL-6 baik tunggal maupun terkombinasi memicu hipotalamus untuk meningkatkan set point ke level demam (Longo *et al.*, 2011). Dapat disimpulkan demam terjadi karena pelepasan pirogen dari dalam leukosit yang sebelumnya telah terangsang oleh pirogen eksogen atau merupakan suatu reaksi imunologik yang tidak berdasarkan suatu infeksi (Sudoyo *dkk*, 2009).

Selama proses peradangan, TNF akan menginduksi produksi IL-1 yang selanjutnya merangsang produksi IL-6. Walaupun terdapat beberapa perbedaan, TNF dan IL-1 menyebabkan efek serupa, yaitu bekerja pada termoregulator hipotalamus melalui produksi PGE lokal untuk menginduksi demam (Kumar *et al.*, 2003). Sedangkan IL-6 tidak banyak berperan dalam induksi produksi PGE, ada kemungkinan IL-6 mencegah respon antipiretik pada aktivitas imun di perifer, dimana tidak adanya IL-6 melemahkan proses demam. Namun, seperti yang ditunjukkan pada hasil penelitian terkini, jika mekanisme ini benar, bisa merupakan mekanisme yang tergantung pada COX-2. Kemungkinan kedua, IL-6 ikut berperan pada proses transportasi PGE<sub>2</sub> menuju ke otak, jadi meskipun terjadi sintesis PGE<sub>2</sub>, pada kasus absennya IL-6, PGE<sub>2</sub> tidak menunjukkan konsentrasi yang mencukupi untuk menginisiasi demam (Nilsberth *et al.*, 2009).

Kunci dari proses demam yaitu terjadi perilsan sitokin pirogen seperti IL-1, IL-6, dan TNF dari berbagai sel, dan memasuki sirkulasi sistemik. Terdapat pula sitokin yang diproduksi di otak, yang berperan dalam mekanisme *hyperpyrexia* pada pendarahan sistem saraf pusat dan memungkinkan adanya produksi IL-1, TNF, dan IL-6 oleh neuron. Pada sitokin yang bersirkulasi, selain memiliki efek sistemik yang menyebabkan demam dengan menginduksi pelepasan

Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) di daerah preoptik hipotalamus, sitokin pirogen juga menginduksi produksi PGE<sub>2</sub> di jaringan perifer yang menyebabkan myalgia, dan arthralgia yang sering dialami selama demam (Gunawan *dkk.*, 2007; Longo *et al.*, 2011). Diperkirakan sebagian PGE<sub>2</sub> sistemik tidak terdestruksi oleh paru dan bisa mengakses hipotalamus melalui arteri karotis internal. Sehingga, selama demam level PGE<sub>2</sub> meningkat di jaringan hipotalamus dan ventrikel serebral ketiga. Konsentrasi dari PGE<sub>2</sub>, tertinggi di sekitar organ vaskuler sirkumventrikular (organum vasculosum dari lamina terminalis) yang merupakan jaringan dari kapiler yang membesar yang mengelilingi pusat regulator hipotalamus. Kerusakan pada organ ini menurunkan kemampuan pirogen untuk menginduksi demam. Hal ini menunjukkan bahwa pirogen endogen dan eksogen berinteraksi dengan epitel dari kapiler ini sebagai langkah pertama dari inisiasi peningkatan set point hipotalamus ke level *febris* (Longo *et al.*, 2011).

Terdapat 4 reseptor PGE<sub>2</sub> yang masing-masing memberi sinyal ke sel dengan mekanisme yang berbeda. Dari keempat reseptor, reseptor yang ke-3 (EP-3) sangat berperan dari mekanisme induksi demam (Longo *et al.*, 2011). Reseptor ini disebut sebagai reseptor *cognate* yang terletak di median nukleus preoptik hipotalamus (Nislbeth *et al.*, 2009). Diperkirakan, perilsan PGE<sub>2</sub> dari endotelium hipotalamus memicu reseptor PGE<sub>2</sub> pada sel glial, stimulasi ini menyebabkan perilsan *cyclic adenosine 5'-monophosphate* (cAMP), yang merupakan neurotransmitter. Perilsan cAMP dari sel glial, mengaktifasi neuronal ending dari pusat pengatur suhu. Peningkatan cAMP diyakini berperan dalam mekanisme perubahan set point hipotalamus baik secara langsung maupun tidak langsung. Terdapat pula reseptor yang berbeda untuk produk dari mikroba yang juga terletak di endotelium hipotalamus, reseptor ini disebut *Toll-like receptors*

yang sangat mirip dengan reseptor IL-1. Aktivasi secara langsung dari Toll-like receptor ini juga menginisiasi produksi dari PGE<sub>2</sub> dan demam (Longo *et al.*, 2011).

Sekali saja set point hipotalamus meningkat, neuron di pusat vasomotor akan teraktivasi dan terjadilah vasokonstriksi. Mekanisme ini mengalihkan peredaran darah dari perifer ke organ internal yang menurunkan proses kehilangan panas dari kulit, sehingga rasa kedinginan mulai dirasakan. Pada sebagian besar demam suhu tubuh meningkat 1°-2°C (Longo *et al.*, 2011).

### 2.2.2 Jenis-Jenis Demam

Beberapa tipe demam yang mungkin kita jumpai berdasarkan pada karakter dari naik dan turunnya suhu selama demam antara lain: demam septik, demam remitten, demam kontinyu, dan juga demam siklik. Klasifikasi ini didasarkan pada karakter dari demam, dimana pada demam septik suhu badan berangsur naik ke tingkat yang sangat tinggi pada malam hari dan turun kembali ke tingkat di atas normal pada pagi hari. Sering disertai keluhan menggigil dan berkeringat, bila demam yang tinggi tersebut turun ke tingkat yang normal dinamakan demam hektik. Pada demam remitten, suhu badan dapat turun setiap hari tetapi tidak pernah mencapai suhu badan normal. Pada demam intermitten, suhu badan turun ke tingkat yang normal selama beberapa jam dalam satu hari, bila demam seperti ini terjadi setiap dua hari sekali disebut tersiana dan bila terjadi dua hari bebas demam diantara dua serangan demam disebut kuartana. Pada demam kontinyu, variasi suhu sepanjang hari tidak berbeda lebih dari satu derajat, disebut hiperpireksia jika demam sangat tinggi dalam secara terus menerus. Sedangkan pada demam siklik terjadi kenaikan suhu badan selama beberapa hari yang diikuti oleh periode bebas demam untuk beberapa hari berikutnya,

yang kemudian diikuti oleh kenaikan suhu lagi (Sudoyo *dkk*, 2009).

Seorang pasien dengan keluhan demam mungkin dapat dihubungkan segera dengan suatu sebab yang jelas, seperti misalnya: abses, pneumonia, infeksi saluran kencing atau malaria. Bila demam disertai keadaan myalgia, lemas, anoreksia, mungkin juga terdapat rhinitis, batuk, dan sakit tenggorokan, biasanya digolongkan sebagai influenza atau *common cold* yang bersifat *self-limiting* (Sudoyo *dkk*, 2009). Kausa Demam selain infeksi juga dapat disebabkan oleh keadaan toksemia, karena keganasan atau reaksi terhadap pemakaian obat. Demam dapat pula disebabkan oleh lesi pada otak terutama pada hipotalamus yang mana paling sering menyebabkan demam berkepanjangan adalah penekanan hipotalamus oleh tumor, bisa juga karena pendarahan otak, koma, dan perubahan set-point oleh *heat stroke* (Guyton and Hall, 2006; Sudoyo *dkk*, 2009).

Terdapat pula demam yang tidak diketahui penyebabnya atau sering disebut dengan *Fever of Unknown Origin* (FUO), pertama kali didefinisikan pada tahun 1961 oleh Petersdorf dan Beeson. FUO didefinisikan dengan demam yang ditemukan dengan suhu badan lebih dari 38.3°C pada beberapa kasus, lamanya demam lebih dari tiga minggu, dan kegagalan dalam menentukan diagnosis kausa demam meskipun telah dilakukan investigasi selama satu minggu (Vanderschueren *et al.*, 2003). Penyebab FUO sesuai dengan golongan penyakitnya antara lain infeksi (40%), neoplasma (20%), penyakit kolagen (20%), penyakit lain (10%), dan penyakit yang tidak diketahui penyebabnya (10%) (Sudoyo *dkk*, 2009). Sistem klasifikasi FUO telah direvisi, meskipun belum divalidasi, tetapi sangat penting untuk memudahkan penanganan pada kasus yang nonendemik, darurat, dengan memperhitungkan efek samping

terhadap intervensi terapi yang baru serta penggunaan teknologi dalam mendiagnosis (Vanderschueren *et al.*, 2003; Longo *et al.*, 2011). Klasifikasi terbaru ini antara lain: FEO klasik, FEO nosokomial, FEO neutropenik, dan FEO HIV (Vanderschueren *et al.*, 2003).

FEO klasik merupakan demam yang lebih dari tiga minggu dimana telah diusahakan diganostik non-invasif maupun invasif, dan selama satu minggu tanpa hasil yang dapat menetapkan kausa demam (Sudoyo *dkk*, 2009). Apusan darah tebal harus dilakukan untuk melihat kemungkinan infeksi *Plasmodium*. Dan apusan darah tipis harus disiapkan dengan teknik dan kualitas pewarnaan yang baik, untuk mengidentifikasi kemungkinan infeksi *Babesia*, *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Leptospira*, *Rickettsia*, dan *Borrelia*. Pewarnaan khusus dari sel mononuklear dan granulosit dapat mengidentifikasi bakteri intra seluler, *protozoal amastigotes*, dan *inclusion bodies* dari ehrlichiosis dan anaplasmosis. Media khusus diperlukan apabila terekspos atau melakukan perjalanan yang mengarah ke penyebab yang tidak biasa dari endokarditis, seperti *Histoplasma*, *Chlamydophilia*, *Mycoplasma*, *Bartonella*, *Coxiella*, atau *Tropheryma whippei*. Media kultur darah haruslah diberi suplemen L-cystein atau Pyridoxal untuk mengisolasi varian streptococci secara nutrisi. Teknik kultur darah secara *Lysis-centrifugation* harus dilakukan jika sebelumnya disuspek terapi anti mikroba atau anti fungi atau infeksi mycobacteri atipikal. Pada demam rekuren dengan meningitis limfositik (Mollaret's meningitis), CSF dapat diperiksa untuk kemungkinan infeksi herpesvirus dengan menggunakan polymerase chain reaction (PCR) untuk mendeteksi asam nukleat dari virus. Pada beberapa kasus, *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) harus diperiksa. Peningkatan ESR yang mencolok dan anemia sering kali ditemukan berhubungan dengan *giant cell*

*arthritis* atau *polymyalgia rheumatica* menyebabkan FUO pada pasien usia >50 tahun. Tingkat C-reactive protein mungkin digunakan sebagai *cross-referencce* untuk ESR dengan lebih sensitif dan spesifik sebagai indikator dari fase akut respon metabolisme pada peradangan. Antibodi antinuklear, antibodi antineutrofil sistoplasmik, faktor rheumatoid, dan serum kryoglobulin harus diukur untuk melihat kemungkinan penyakit vaskuler kolagen dan vaskulitis. Peningkatan enzim ACE pada serum mungkin mengarah pada kasus sarcoidosis. Meskipun jarang, perlu pula dilakukan *intermediate-strength purified protein derivates* (PPD) skin test untuk melihat kemungkinan kasus FUO klasik karena tuberkulosis. *Concurrent control test* pada kulit juga harus dilakukan. Harus diperhatikan bahwa kedua PPD *tuberculin skin test* (TST) dan tes kontrol mungkin mengarah ke hasil *false-negative* pada pasien dengan tuberkulosis miliari, sarcoidosis, *Hogdkin's disease*, malnutrisi, dan AIDS. *Interferon  $\gamma$ -release assay* juga dapat dilakukan untuk mendiagnosis tuberkulosis, dimana tes ini menunjukkan produksi interferon  $\gamma$  oleh limfosit T yang terekpos dengan *M. tuberculosis*. Prosedur noninvasif seperti kontras pada gastrointestinal atas untuk membuktikan kemungkinan dari kasus limfoma atau *Chorn's disease* yang subklinis. Chest X-Ray harus diulang apabila didapatkan gejala baru. Biopsi dari Liver dan sumsum tulang harus dipertimbangkan apabila kausa FUO seperti diatas tidak diperoleh atau jika periode demam memanjang. Semua spesimen biopsi harus dikultur untuk melihat kemungkinan infeksi dari bakteri, mycobakteri, dan fungi (Longo *et al.*, 2011).

FUO nosokomial merupakan kasus demam yang mana penderitanya pada permulaan dirawat tanpa infeksi di rumah sakit dan kemudian menderita demam lebih dari 38.3°C dan sudah diperiksa secara intensif untuk menentukan

penyebab demam tanpa hasil yang jelas (Sudoyo *dkk*, 2009). Perlu dipertimbangkan adanya komplikasi dari prosedur pembedahan, dan prosedur lain yang memungkinkan untuk menyebabkan terjadinya abses, hematoma, ataupun infeksi. Lebih dari 50% kasus FUI nosokomial memiliki etiologi infeksi, IV *lines* dan *septic phlebitis* yang dicurigai sebagai carier. Sedangkan 25% kasus FUI nosokomial tidak disebabkan oleh infeksi, penyebabnya antara lain *alcalculous cholecystitis*, thrombophlebitis pada vena dalam, dan emboli paru. Demam karena obat, reaksi transfusi, putus alkohol atau ketergantungan obat, insufisiensi adrenal, tiroiditis, pankreatitis, gout dan pseudogout atritis dapat pula dijadikan pertimbangan sebagai penyebab. Dalam menegakkan diagnosis diperlukan pemeriksaan fisik yang berulang, dan disertai dengan teknik pemeriksaan yang spesifik sangatlah penting. Multi kultur dari darah, luka, dan cairan sangat disarankan. Terapi yang diberikan haruslah cepat dan tegas, apabila kemudian ditemukan penyebabnya adalah bakterimia, fungemia, dan virus, IV line harus diganti dan dikultur untuk proses diagnosis, obat yang diberikan sebelumnya harus dihentikan selama 72 jam, lalu dimulai terapi empiris. Antibiotik untuk menangani FUI nosokomial antara lain vancomycin untuk mengatasi *S. aureus* yang resisten terhadap methicilin, sebagai penangan board spectrum terhadap bakteri gram negatif diberikan piperacillin/tazobactam, tiracillin/clavulanate, imipenem/ imopenem (Longo *et al.*, 2011).

FUI neutropenik merupakan kasus demam dengan penderita yang memiliki hitung jenis neutrofil  $>500/\mu\text{l}$  dengan demam  $>38.3^{\circ}\text{C}$  dan sudah diusahakan pemeriksaan intensif selama 3 hari dengan hasil yang tidak jelas (Sudoyo *dkk*, 2009). Infeksi *Candida* dan *Aspergillus* merupakan penyebab yang paling sering. Infeksi yang berhubungan dengan herpes simpleks terkadang juga menjadi

penyebab. Durasi demam yang singkat, memungkinkan untuk tidak tertanganinya infeksi penyebab. 50-60% dari FEO neutropenik merupakan demam dengan kausa infeksi, dimana 20% diantaranya adalah bakterimia. Pada pasien sering ditemukan mukosistis berat, profilaksis quinolon, koloni *S. aureus* yang resisten terhadap methicilin, infeksi yang berhubungan dengan penggunaan kateter. Vancomycin ditambah ceftazimide, cefepime, atau carbapenem dengan atau tanpa amino-glikosida memberikan bukti empiris untuk menangani sepsis bakterial (Longo *et al.*, 2011).

FEO HIV merupakan kasus penderita HIV menderita demam  $>38.3^{\circ}\text{C}$  selama 4 minggu pada rawat jalan tanpa dapat menentukan penyebabnya atau pada penderita yang dirawat di rumah sakit yang mengalami demam selama lebih dari 3 hari dan telah dilakukan pemeriksaan tanpa hasil yang jelas (Sudoyo *dkk*, 2009). HIV saja memungkinkan untuk menyebabkan demam. Etiologi infeksi sangat beragam oleh karena kondisi penderita yang mengalami immunosupresi. Infeksi karena *M. avium* atau *M. intracellulare*, tuberkulosis, toxoplasmosis, infeksi CMV, infeksi *Pneumocystis*, salmonellosis, cryptococcosis, histoplasmosis, strongyloidiasis, limfoma non-Hodgkin, dan demam karena obat mungkin merupakan penyebab dari FEO HIV. Infeksi *Mycobacterium* dapat didiagnosis dengan kultur darah dan dengan biopsi dari hepar, *bone marrow*, dan *lymph node*. Chest CT dapat dilakukan untuk mengidentifikasi pembesaran nodul mediastinum. Tes serologis bisa menunjukkan keberadaan antigen *Cryptococcus*, dan scan Ga dapat mengidentifikasi infeksi pulmonal *Pneumocystis*. Etiologi FEO HIV  $>80\%$ , tetapi demam karena obat dan limfoma tetap penting untuk menjadi pertimbangan (Longo *et al.*, 2011).

## 2.3 Antipiretik

### 2.3.1 Mekanisme Kerja Antipiretik

Penurunan suhu pada demam dapat dilakukan dengan menurunkan set point hipotalamus yang naik, yaitu dengan langsung menurunkan tingkat  $PGE_2$  pada pusat regulator suhu. Sintesis  $PGE_2$  tergantung pada ekspresi enzim siklooksigenase (Longo *et al.*, 2011). Enzim siklooksigenase yang terdapat dalam 2 isoform yang terdiri dari COX-1 dan COX-2, kedua isoform ini dibentuk oleh gen yang berbeda dan ekspresinya bersifat unik. Dimana, enzim ini mengkatalasi transformasi asam arakidonat menjadi prostglandin dan tromboksan. Secara garis besar COX-1 esensial dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna, dan trombosit. Dan COX-2 bekerja pada induksi berbagai stimulus inflamasi seperti sitokin, endotoksin, dan faktor pertumbuhan (Dugowson and Gnanashanmugam, 2006; Gunawan *dkk*, 2007). Jadi inhibitor siklooksigenase merupakan antipiretik yang poten (Longo *et al.*, 2011).

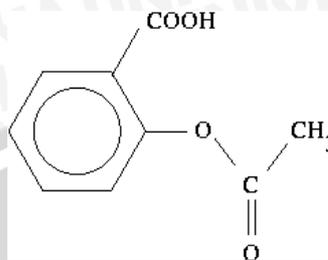
Potensi antipiretik tiap obat berbeda tergantung inhibisi terhadap siklooksigenase otak. Sebagai contoh, asetaminofen merupakan inhibitor siklooksigenase yang buruk pada jaringan perifer, tetapi pada otak asetaminofen menghambat enzim lain yaitu COX-3 yang merupakan varian dari COX-1 yang menghasilkan efek antipiretik yang setara dengan aspirin (Gunawan *dkk*, 2007; Longo *et al.*, 2011).

Sebagai antipiretik efektif, glukokortikoid bertindak pada dua tahap. Pertama, menghambat siklooksigenase dengan menghambat aktivitas dari fosfolipase  $A_2$ , yang dibutuhkan untuk perilisasi asam arakidonat di membran sel, sehingga tingkat  $PGE_2$  akan turun. Kedua, dengan memblokir transkripsi mRNA untuk

memproduksi sitokin pirogen. Menurut eksperimen terbatas terdapat bukti bahwa inhibitor COX-2 juga menurunkan produksi IL-6 yang diinduksi IL-1 (Longo *et al.*, 2011).

Asam asetil salisilat atau lebih dikenal sebagai aspirin, merupakan analgesik antipiretik dan anti-inflamasi yang luas digunakan dan digunakan sebagai obat bebas. Dan, Sebagai antipiretik, aspirin dosis terapi bekerja cepat dan efektif. Selain sebagai prototipe, obat ini merupakan standar dalam menilai obat sejenis (Gunawan *dkk*, 2007). Aspirin mempunyai  $pK_a$  3.5, sehingga di lambung dan usus halus bagian atas diserap utuh dan cepat dihidrolisis terutama di dalam hati (waktu paruh serum 15 menit) menjadi asam asetat dan salisilat oleh esterase dalam jaringan dan darah. Kecepatan absorpsinya tergantung pada kecepatan disintergrasi dan disolusi tablet, pH permukaan mukosa dan waktu pengosongan lambung. Absorpsi pada pemberian secara rektal, lebih lambat dan tidak sempurna sehingga cara ini tidak dianjurkan. Setelah diabsorpsi, salisilat segera menyebar ke seluruh jaringan tubuh dan cairan transelular sehingga bisa ditemukan di cairan sinovial, cairan spinal, cairan peritoneal, saliva, dan air susu dan obat ini mudah menembus sawar darah otak. Pada plasma salisilat terikat pada albumin kira-kira sekitar 80-90%, tetapi ikatan dan metabolisme salisilat dapat menjadi jenuh sehingga fraksi yang tidak terikat meningkat seiring meningkatnya konsentrasi total. Peningkatan dosis salisilat meningkatkan konsentrasi salisilat secara tidak proposional. Seiring meningkatnya dosis aspirin, waktu paruh eliminasi salisilat meningkat dari 3-2 jam (untuk dosis 600mg/hari) menjadi 12-16 jam (dosis >3.6g/hari). Alkalinisasi urine meningkatkan laju eksresi salisilat bebas dan konjugatnya yang larut dalam air. Sebagai tambahan, salisilat juga dieksresi sebagian kecil melalui keringat dan

empedu (Katzung, 2007; Gunawan *dkk*, 2007).



**Gambar 2.1** Struktur kimia aspirin

Sebagai anti-inflamasi, aspirin merupakan penghambat nonselektif untuk kedua isoform COX. Tapi salisilat lebih tidak efektif dalam menghambat kedua isoform tersebut. Aspirin secara ireversibel menghambat COX dan menghambat agregasi trombosit, sementara salisilat nonterasetilasi tidak menghambat agregasi trombosit. Sebagai tambahan, aspirin hanya meringankan gejala nyeri dan inflamasi yang berkaitan dengan penyakit secara simptomatik (Gunawan *dkk*, 2007; Katzung, 2007). Studi terakhir menunjukkan aktivasi dari sel endotel dan ekspresi dari molekul adhesi sel berperan pada aktivitas sel-sel proinflamasi yang bersirkulasi menuju jaringan yang mengalami inflamasi. Aspirin bisa menghambat ekspresi dari molekul adhesi sel ini dan menghambat aktivasi dan fungsi dari sel proinflamasi (Dugowson and Gnanashanmugam, 2006).

Sebagai analgesik, aspirin menghambat rangsang nyeri pada lokasi subkortikal, efektif meredakan nyeri dengan intensitas ringan sampai sedang seperti sakit kepala, mialgia, arthralgia dan nyeri lain yang berasal dari intergumen, terutama terhadap nyeri yang berkaitan dengan inflamasi. Aspirin hanya merubah persepsi modalitas sensorik nyeri melalui penurunan ambang

respon dari nociseptor polimodal, tidak mempengaruhi sensorik lain. Nyeri akibat terpotongnya saraf eferen, tidak teratasi dengan aspirin. Sebaliknya nyeri kronis pasca bedah dapat teratasi oleh aspirin (Dugowson and Gnanashanmugam, 2006; Gunawan *dkk*, 2007; Katzung, 2007).

Sebagai antipiretik, aspirin dosis terapi bekerja cepat dan efektif. Kerja aspirin mungkin diperantai baik oleh inhibisi terhadap COX di susunan saraf pusat maupun oleh karena inhibisi terhadap IL-1. Tetapi, dosis toksik aspirin justru memperlihatkan efek piretik sehingga pada pada keracunan berat terjadi demam dan hiperidosis (Katzung, 2007; Gunawan *dkk*, 2007).

Untuk penggunaan sebagai antipiretik dan analgesik, dosis aspirin untuk dewasa adalah 325-650 mg, diberikan peroral tiap 3 atau 4 jam. Berdasarkan asosiasi penggunaan aspirin dengan sindroma Reye, aspirin dikontraindikasikan sebagai antipiretik pada anak di bawah 12 tahun (Gunawan *dkk*, 2007).

Untuk penggunaan pada indikasi demam reumatik akut, dalam waktu 24-48 jam setelah pemberian obat yang cukup terjadi pengurangan nyeri, kekakuan, pembengkakan, rasa panas, dan memerahnya jaringan setempat. Dosis untuk dewasa, 5-6 gram per hari, diberikan 1 gram per kali. Dosis untuk anak 100-125 mg/kgBB/hari, diberikan tiap 4-6 jam, selama seminggu. Setelah itu setiap minggu dosis berangsur diturunkan sampai 60 mg/kgBB/hari (Gunawan *dkk*, 2007).

Sedangkan untuk penggunaan pada artritis reumatoid, walaupun telah banyak ditemukan obat antireumatoid baru, aspirin masih dianggap obat standar pada studi perbandingan dengan obat antireumatik lain. Dosis untuk artritis reumatoid yaitu 4-6 gram/hari, tetapi dosis 3 gram sehari kadang-kadang cukup (Gunawan *dkk*, 2007).

Aspirin memiliki efek samping merangsang pernapasan baik secara

langsung maupun tidak langsung. Pada dosis terapi salisilat meningkatkan konsumsi  $O_2$  dan produksi  $CO_2$ . Meningkatnya  $pCO_2$  akan merangsang pernapasan sehingga  $pCO_2$  dalam plasma akan turun. Lebih lanjut salisilat yang mencapai medula, merangsang langsung pusat pernapasan sehingga terjadi hiperventilasi. Pada keadaan intoksikasi, hal ini berlanjut menjadi alkalosis respiratorik. Pada bayi dan anak fase alkalosis respiratorik sering tidak terdeteksi, sehingga sebelum tertangani telah terjadi asidosis metabolik (Gunawan *dkk*, 2007).

Aspirin juga memiliki efek urikosurik yang sangat ditentukan oleh besarnya dosis. Pada dosis kecil 1-2 gram sehari mampu menghambat ekskresi asam urat, sehingga kadar asam urat dalam darah menurun. Dosis 2 atau 3 gram sehari tidak mengubah ekskresi asam urat. Pada dosis lebih dari 5 gram perhari terjadi peningkatan ekskresi asam urat melalui urin, sehingga kadar asam urat pada darah menurun. Hal ini terjadi karena pada dosis rendah aspirin menghambat sekresi tubuli sedangkan pada dosis tinggi aspirin menghambat reabsorpsi dengan hasil akhir peningkatan ekskresi asam urat. Efek urikosurik ini bertambah bila urin bersifat basa. Dengan memberikan  $NaHCO_3$ , kelarutan asam urat dalam urin meningkat sehingga tidak terbantu kristal asam urat dalam tubuli ginjal. Selain itu, aspirin juga dapat menyebabkan terjadinya gagal ginjal akut, dan sindrom nefrotik. Toksisitas terhadap ginjal meningkat pada pemberian aspirin yang dikombinasikan dengan antihipertensi, dimana terdapat peningkatan resiko untuk terjadinya edema perifer dan hiperkalemia, terutama pada pasien diabetes, dan usia lanjut (Dugowson and Gnanashanmugam, 2006; Gunawan *dkk*, 2007).

Aspirin merupakan hepatotoksik dan hal ini berkaitan dengan dosis. Gejala yang sering terjadi hanya kenaikan SGOT dan SGPT, beberapa pasien

dilaporkan menunjukkan hepatomegali, anoreksia, mual, dan ikterus. Bila terjadi ikterus pemberian aspirin harus dihentikan, karena dapat menyebabkan nekrosis hati yang fatal. Walaupun tetap menjadi kontroversi, penelitian secara epidemiologis menunjukkan korelasi anantara salisilat dan sindrom Reye. Pada sindrom ini terjadi kerusakan hati dan ensefalopati. Sindrom ini jarang terjadi tetapi berakibat fatal dan sering dihubungkan dengan pemakaian salisilat pada infeksi varisela dan virus lainnya pada anak (Gunawan *dkk*, 2007).

Asma dapat pula diinduksi oleh aspirin, dan pemberian aspirin harus dihindari pada pasien yang hipersensitif terhadap aspirin. Prevalensi eksaserbasi saluran pernafasan karena aspirin sekitar 10% dari total populasi. Hal ini berhubungan dengan *rhinosinusitis* dan *nasal polyp* serta terjadi lebih sering pada pasien yang mengalami *rhinitis* dan asma (Dugowson and Gnanashanmugam, 2006).

Aspirin dapat mengiritasi saluran cerna atas, terkait dengan inhibisis terhadap COX-1 yang memiliki fungsi protektif terhadap saluran cerna. Pendarahan lambung yang berat dapat terjadi pada dosis besar dan pemberian kronis aspirin. Selain itu gejala yang dapat terjadi antara lain sakit abdomen, dispepsia, ulserasi pada gastrodoudenal. Sebagai tambahan, aspirin memiliki kecenderungan untuk mengakibatkan ulserasi gastrointestinal 4 sampai 8 kali lipat daripada COX-2 selektif (Katzung, 2007; Gunawan *dkk*, 2007).

## 2.4 Paprika (*Capsicum annum*)

### 2.4.1 Taksonomi

Paprika masuk ke dalam genus *Capsicum* yang merupakan bagian dari suku *Solanaceae*, dimana genus *Capsicum* terdiri dari 25 spesies *wild*, dan 5 spesies *domesticated*. Kelima spesies *domesticated* tersebut terdiri dari *Capsicum*

*annuum*, *Capsicum frutescens*, *Capsicum chinense*, *Capsicum baccatum* dan *Capsicum pubescens* (Organisation for Economic Co-operation and Development, 2006).

*Capsicum annum* memiliki banyak nama umum seperti dalam bahasa inggris disebut sebagai *hot pepper*, *chili*, *chilli pepper*, *sweet pepper* dan *bell pepper*. Terdapat pula nama umum lainnya berdasarkan pada tingkat kepedasan, penggunaan kuliner dan kematangan antara lain jalapeño, cayene, pimento, red atau green pepper dan paprika (Organisation for Economic Co-operation and Development, 2006). Paprika memiliki karakteristik berwarna hijau pada saat masih muda dan berwarna merah terang setelah masak dan biasanya tidak pedas (Nadeem et al., 2011).



Gambar 2.2 Buah paprika

Tabel 2.1 Klasifikasi dari paprika

Tingkatan Taksonomi	Nama Ilmiah
Kingdom	Plantae
Filum	Magnoliophyta
Kelas	Magnoliopsida
Ordo	Solanales
Suku	Solanaceae
Genus	<i>Capsicum</i>
Spesies	<i>Capsicum annum</i>

#### 2.4.2 Kandungan Kimia

Genus *Capsicum* mengandung 0.5-0.9% kristalin yang sering disebut

sebagai capsaicin, 0.1-0.5% mengandung asam askorbat, 4-16% mengandung thiamin, caretenoid merah seperti capsanthin dan capsorubin dan minyak (Pandey *et al.*, 2012).

Pada paprika yang masih segar juga terdapat asam salisilat ( $C_7H_6O_3$ , 2-hydroxybenzoic acid) dengan rerata kandungan total sebesar 28,25 mg/kg, (Swain *et al.*, 1985; Duthie and Wood, 2011). Kandungan salisilat pada buah paprika juga dipengaruhi oleh varietas, musim, penyimpanan, dan cara memasak (Duthie and Wood, 2011).

#### **2.4.2.1 Manfaat zat pigmen caretenoid**

Pigmen carotenoid berperan penting sebagai antioksidan, dengan melindungi sel dan jaringan dari *radical oxygen species* (ROS), bertindak sebagai pembersih dari *singlet molecular oxygen*, radikal peroksil, dan *reactive nitrogen species* (RNS). Sebagai tambahan  $\alpha$ - dan  $\beta$ -carotene terbukti meningkatkan aktivitas antinociceptif dari morfin. Juga terdapat lycopene yang mampu menurunkan *thermal hyperalgesia* pada tikus diabetes (Ortega *et al.*, 2012).

#### **2.4.2.2 Manfaat asam askorbat**

Asam askorbat atau vitamin C, dibutuhkan pada proses sintesis kolagen, dan mungkin diperlukan untuk peningkatan enkapsulasi protektif pada tumor. Asam askorbat juga berperan penting untuk mempertahankan integritas matriks interseluler (Cameron *et al.*, 1979).

Asam askorbat merupakan antioksidan, dan terbukti bereaksi secara langsung terhadap superoksida dan radikal hidroksil (Machlin and Bendich, 1987). Asam askorbat pada paprika sangat efektif sebagai antioksidan, dimana

konsumsi 100 gram paprika dapat memenuhi kebutuhan asam askorbat dalam sehari yaitu 60 mg/hari (Nadeem *et al.*, 2011).

#### 2.4.2.3 Manfaat tiamin

Tiamin atau vitamin B1 banyak berperan dalam menjalankan fungsi tubuh, seperti sistem saraf dan otot. Keluar masuknya elektrolit dari sel saraf dan otot melalui *ion channel*, berbagai proses enzim (melalui tiamin fosfat koenzim), metabolisme karbohidrat, produksi HCl merupakan fungsi-fungsi yang mana tiamin sangat berperan di dalamnya (Mayo Clinic, 2012).

Defisiensi tiamin dapat menyebabkan penyakit beriberi yang dapat berdampak fatal pada sistem saraf, otak, otot, jantung, dan sistem gastrointestinal. Tiamin banyak digunakan pada penanganan gangguan metabolik termasuk nekrosis ensefalopati subakut, penyakit *maple syrup urine*, defisiensi piruvat karboksilase, dan hiperanaminemia (Mayo Clinic, 2012).

#### 2.4.2.4 Manfaat capsaicin

Capsaicin memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat sitokin proinflamasi IL-8, yang merupakan anggota dari kelompok IL-1 namun bukan merupakan sitokin pirogenik (In Ohk *et al.*, 2007; Longo *et al.*, 2011). Dan memiliki efek analgesik dengan mendesensitisasi *C-polymodal nociceptor* (Winter *et al.*, 1995; Szolcsányi, 2004).

#### 2.4.2.5 Manfaat asam salisilat

Asam salisilat memiliki efek antipiretik, analgesik, dan anti-inflamasi dengan menghambat kerja dari enzim siklooksigenase baik isoform COX-1 dan COX-2 (Gunawan *dkk.*, 2007). Pemberian asam salisilat memperlihatkan efek samping yang besar seperti muntah, dan ulserasi pada GI tract, sehingga asam

salisilat diasetilisasi dan diperkenalkan pada tahun 1899 sebagai aspirin yang merupakan prodrug yang dihidrolisasi dengan cepat menjadi asam salisilat selama proses absorpsi (Levi, 1980; Dhutie and Wood, 2011).

Dimana efek antipiretik dari asam salisilat adalah dengan cara menurunkan tingkat PGE<sub>2</sub> pada pusat regulator suhu. Sintesis PGE<sub>2</sub> tergantung pada ekspresi enzim siklooksigenase (Longo *et al.*, 2011). Enzim siklooksigenase yang terdapat dalam 2 isoform yang terdiri dari COX-1 dan COX-2, kedua isoform ini dibentuk oleh gen yang berbeda dan ekspresinya bersifat unik. COX-2 bekerja pada induksi berbagai stimulus inflamasi seperti sitokin, endotoksin, dan faktor pertumbuhan (Dugowson and Gnanashanmugam, 2006; Gunawan *dkk.*, 2007). Menurut eksperimen terbatas terdapat bukti bahwa inhibitor COX-2 juga menurunkan produksi IL-6 yang diinduksi IL-1 (Longo *et al.*, 2011). Jadi inhibitor siklooksigenase merupakan antipiretik yang poten (Longo *et al.*, 2011).

## 2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

### 2.5.1 Taksonomi

Tikus putih merupakan anggota dari suku *muridae*, berikut ini tabel yang menunjukkan taksonomi dari tikus putih (Pascal and Lorvelec, 2006).

**Tabel 2.2** Klasifikasi dari tikus putih

Tingkat Taksonomi	Nama Ilmiah
Kingdom	Animalia
Filum	Vertebrata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Suku	Muridae
Genus	<i>Rattus</i>
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>

## 2.5.2 Karakteristik

Tikus putih merupakan bentuk albino dari *Rattus norvegicus*, dengan berat dewasa antara 230-550 gram dan memiliki rata-rata temperatur tubuh sekitar 36,9°C . Panjang tubuh antara 190-265 mm dan panjang ekor antara 160-205 mm (Pascal and Lorvelec, 2006).

## 2.6 Baker's Yeast

### 2.6.1 Taksonomi

*Baker's yeast* adalah ragi yang digunakan dalam pembuatan roti, dan merupakan bagian dari suku *saccharomycetaceae* dan genus *saccharomyces*. Berikut ini tabel yang menunjukkan taksonomi dari brewer's yeast (Boulton and Quain, 2001).

**Tabel 2.3 Klasifikasi dari baker's yeast**

Tingkat Taksonomi	Nama Ilmiah
Kingdom	Fungi
Filum	Ascomycota
Sub Filum	Saccharomycotina
Kelas	Saccharomycetes
Ordo	Saccharomycetales
Suku	Saccharomycetaceae
Genus	<i>Saccharomyces</i>
Spesies	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>

### 2.6.2 Penggunaan Baker's Yeast

*Baker's yeast* atau *Saccharomyces cerevisiae* sering digunakan sebagai bahan fermentasi dalam pembuatan roti, maupun bahan untuk eksperimen di laboratorium. *Saccharomyces cerevisiae* selain digunakan sebagai *baker's yeast* juga digunakan sebagai *baker's yeast* yang digunakan dalam proses fermentasi

dalam pembuatan bir (Boulton and Quain, 2001). Komponen polisakarida (*mannan*) pada dinding sel *Saccharomyces cerevisiae* (*baker's yeast*), mampu menghasilkan respon *prostaglandin-dependent fever* atau demam yang bergantung pada kerja prostaglandin pada tikus (Ataoglu *et al.*, 2000).

