

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis adalah suatu sindroma klinik yang terjadi sebagai manifestasi proses inflamasi imunologik karena ada respon tubuh (imunitas) yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganismenya. Sepsis atau *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) disebabkan oleh bakteri, jamur, virus, dan parasit. Kejadian sepsis banyak dijumpai pada kucing dan anjing. Angka kematian pada anjing dan kucing mencapai 20-60%, meskipun telah diterapi dan ditangani secara dini. Kejadian sepsis pada pasien dapat disebabkan oleh pyometra, peritonitis, prostatitis, prostatic abscess, pyelonephritis, pneumonia, dan pyothorax. Pasien rawat inap juga harus dievaluasi untuk infeksi nosokomial karena Intravena (IV) kateter atau urin kateter yang tercemar bakteri (Pachtinger, 2015). Pada manusia dosis maksimum LPS yang masih bisa ditoleransi sebesar 1-4 ng/kg BB. Menurut Fuadiyah (2010), gejala sepsis ditandai dengan takipnea, takikardia, hipotermia, leukositosis atau leukopenia, dengan atau tanpa ditemukan bakteri dalam darah.

Lipopolisakarida (LPS) sebagai kompleks endotoksin glikoprotein dari komponen utama membran terluar bakteri gram negatif dapat menginduksi sepsis. Sepsis menyebabkan inflamasi sistemik didalam tubuh terutama pada usus, paru-paru, hati, ginjal, dan organ lain. Selain itu juga mengakibatkan syok dan *Multiple Organ Failure* (MOF) (Chinnaiyan *et al.*, 2001). Proses patologik utama sepsis pada usus, yaitu terjadi apoptosis sel-sel saluran

pencernaan. Proses ini menyebabkan hipoperfusi intestinal, yaitu berupa gangguan mikrosirkulasi mukosa intestinal, disfungsi barier intestinal dengan peningkatan permeabilitas usus, invasi bakteri patogen dan translokasi toksin kedalam sirkulasi darah, serta pelepasan sitokin inflamasi berlebihan, seperti TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , dan IL-6 yang merupakan tanda reaksi inflamasi (Prasetyo dkk., 2013). Invasi bakteri patogen pada usus halus akan mengaktifkan neutrofil yang berperan untuk dalam merusak mikroorganisme secara fagositosis yang kemudian akan didegradasi oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan protease. Pelepasan protease menyebabkan kerusakan jaringan dan inflamasi. *Reactive oxygen species* (ROS) seperti $\bullet\text{O}_2$ dan $\bullet\text{OH}$ dilepaskan dan pengaktifan sel imun serta sel inflamasi menyebabkan kerusakan pada mukosa usus. Pada sel, ROS dapat bereaksi dengan *phospholipid* membran menghasilkan peroksidasi lipid dengan produk akhir Malondialdehida (MDA) yang akan menginisiasi reaksi berantai. Malondialdehida (MDA) akan menyebabkan kerusakan fungsi membran dan menginaktifkan reseptor dan enzim yang terdapat pada membran, serta meningkatkan permeabilitas jaringan (Khenouf *et al.*, 2010). Perhitungan kadar MDA merupakan salah satu parameter penting untuk menentukan peroksidasi lipid dan kerusakan oksidatif yang terjadi pada sel.

Obat kortikosteroid digunakan untuk terapi sepsis dengan maksud untuk mengurangi respon inflamasi yang berlebihan (Huiqing *et al.*, 2007; Larosa, 2005). Pemberian kortikosteroid dosis tinggi pada pasien sepsis dapat membahayakan (Yildiz *et al.*, 2002). Jika jumlah kortikosteroid endogen

berlebihan maka dapat menekan fungsi immunologis dan dapat mengaktifasi infeksi laten (Azis, 2011).

Obat tradisional atau tumbuhan obat banyak digunakan masyarakat terutama dalam upaya pencegahan penyakit (preventif), penyembuhan (kuratif), pemulihan kesehatan (rehabilitatif) serta peningkatan kesehatan (promotif). Herbal sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan salah satu tanaman yang banyak digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit (Warditiani, dkk., 2014). Berbagai aktivitas farmakologi dari sambiloto adalah antiinflamasi, antibakteri, antipiretik, antioksidan, antiparasitik, hepatoprotektor, dan antidiabetes (Kumar *et al.*, 2012). Menurut penelitian yang dilakukan Putri (2011), bahwa ekstrak daun sambiloto memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan dari bakteri *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella typhi*. Senyawa yang terkandung dalam sambiloto meliputi andrografolid, neoandrografolid, flavonoid, saponin, alkaloid, dan tanin. Kandungan kimia lain yang terdapat pada daun adalah lactone, paniculin, dan kalmegin (Sawitti dkk., 2013; Rais, 2015). Aktivitas antiinflamasi ekstrak daun sambiloto diperkirakan karena ada senyawa andrografolid. Senyawa *andrographolide* akan menghambat produksi dan ekspresi NO dan juga akan menghambat ekspresi protein iNOS pada sel. *Andrographolide* juga akan menghambat produksi neutrofil, migrasi makrofag, dan sitokin proinflamasi, seperti TNF-alfa dan IL-2. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bahwa ekstrak daun sambiloto

(*Andrographis paniculata* Nees) dapat digunakan sebagai kandidat pencegahan pada tikus putih model sepsis yang diinduksi LPS.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut :

- 1) Apakah ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) dapat mencegah sepsis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi LPS berdasarkan pencegahan peningkatan kadar MDA jejunum?
- 2) Apakah ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) dapat mencegah sepsis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi LPS berdasarkan pencegahan kerusakan gambaran histopatologi organ jejunum?

1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disebutkan, maka penelitian ini dibatasi pada :

- 1) Hewan model yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *wistar* dengan berat kurang lebih 150-200 gram dan berumur 8-12 minggu (Setiomulyo, 2016). Tikus putih didapat dari Pusat Veteriner Farma (PUSVETMA) Surabaya. Penggunaan hewan model dalam penelitian ini telah mendapatkan sertifikat laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya.
- 2) Pembuatan hewan model sepsis dengan cara injeksi LPS *Escherichia-coli* *intra-peritoneal* dengan dosis 2 mg/kg BB (Hui, *et al.*, 2014). Pemberian LPS

pada hari ke-15 perlakuan penelitian. Lipopolisakarida (LPS) diperoleh dari Laboratorium Faal Universitas Brawijaya.

- 3) Dosis preventif ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang diberikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model sepsis, yaitu sebesar 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB *per-oral* (Ulumiyah, 2012). Pemberian dimulai pada hari ke-8 sampai ke-15 perlakuan penelitian.
- 4) Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar MDA jejunum yang diukur dengan menggunakan uji TBA dan gambaran histopatologi jejunum dengan menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x, antara lain untuk melihat infiltrasi sel radang, nekrosis jaringan, dan perubahan bentuk vili jejunum.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

- 1) Mengetahui pengaruh ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk mencegah sepsis pada hewan tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi LPS berdasarkan pencegahan peningkatan kadar malondialdehida (MDA)
- 2) Mengetahui pengaruh ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk mencegah sepsis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi LPS berdasarkan pencegahan kerusakan gambaran histopatologi organ jejunum.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lanjutan tentang aplikasi ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang digunakan sebagai kandidat pencegahan sepsis yang disebabkan oleh paparan LPS.