

## BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 5.1 Gejala Klinis dan Pemeriksaan Hematologi Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Sepsis Hasil Induksi *Escherichia coli*

Tikus model sepsis hasil induksi *Escherichia coli* standar Mc Farland 0,5 ( $1,5 \times 10^8$  cfu/ml) secara intraperitoneal menunjukkan adanya gejala klinis yang mencirikan kondisi sepsis ketika diamati enam jam pasca induksi hingga lima hari masa terapi. Gejala klinis yang muncul enam jam pasca induksi antara lain letargi dan kenaikan angka fisiologis tikus putih (*Rattus norvegicus*), meliputi temperatur rektal, *heart rate*, dan frekuensi respirasi pada kelompok B, C, D, dan E. Apabila ditinjau dari kelompok B (kontrol positif) dapat terlihat bahwa telah terjadi peningkatan rata-rata nilai *heart rate* dari 200 kali/menit menjadi 209 kali/menit. Terjadi pula peningkatan rata-rata nilai frekuensi respirasi dari 94 kali/menit menjadi 118 kali/menit. Begitu juga dengan temperatur rektal yang meningkat dari  $37,3^{\circ}\text{C}$  menjadi  $38^{\circ}\text{C}$ . Peningkatan rata-rata nilai fisiologis ini juga terjadi pada kelompok C, D, dan E (**Lampiran 8**). Pasca 24 jam setelah induksi hingga hari terakhir penelitian, ditemukan juga gejala klinis anoreksia pada kelompok perlakuan yang diinduksi *Escherichia coli*. Hari ketiga hingga hari kelima pasca induksi, ditemukan gejala klinis berupa piloereksi (rambut berdiri), penyipitan mata, diare, kemunculan *discharge nasal* dan *gaspingsound* saat auskultasi paru (**Lampiran 9**), terutama pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok B (kontrol positif) dan beberapa tikus pada kelompok C, D, dan E.

Hasil kultur darah tikus kontrol positif (kelompok B) pada media EMBA menunjukkan hasil positif yaitu terdapat pertumbuhan koloni berwarna hijau metalik pada hari kelima pasca induksi (**Lampiran 9**), yang membuktikan bahwa sepsis disebabkan oleh induksi *Escherichia coli* yang diberikan. Hasil uji hematologi darah tikus kontrol negatif dan kontrol positif yang diambil enam jam pasca induksi memberikan hasil terjadinya peningkatan total leukosit pada kontrol positif sebesar 237,84% (25.000/mm<sup>3</sup>) dibandingkan dengan kontrol negatif (7.400/mm<sup>3</sup>) (**Lampiran 11**). Menurut pendapat Johnson-Delaney (2008), jumlah total leukosit normal pada tikus jantan berkisar 8,0-11,8 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, sehingga dari hasil pemeriksaan hematologi darah tersebut dapat dikatakan terjadi peningkatan nilai total leukosit pada kontrol positif. Temuan gejala klinis dan hasil uji laboratorium pada tikus putih penelitian menunjukkan kesesuaian dengan ciri-ciri kondisi sepsis yang ditemukan pada beberapa literatur antara lain anoreksia, letargi, piloereksi, diare (Popov dan Pavlov, 2013), penyempitan mata, muncul *gasping sound* saat auskultasi paru dan penurunan aktivitas (Shrum *et al.*, 2014)

Menurut Giamarellos-Bourboulis *et al.* (2003), terdapat empat kriteria untuk menentukan kondisi sepsis yaitu dengan melihat temperatur rektal, *heart rate*, frekuensi nafas, dan jumlah sel darah putih. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dikatakan sepsis apabila temperatur rektal berada diatas suhu 38°C atau dibawah 36°C, selain itu juga terjadi kenaikan pulsus dan frekuensi respirasi diatas ambang batas fisiologis. Analisis patologi darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) model sepsis akan menunjukkan total leukosit berada diatas 12.000/mm<sup>3</sup> (leukositosis) atau dibawah 4.000/mm<sup>3</sup> (leukopenia). Peneguhan diagnosis sepsis semakin kuat

**Commented [RWK1]:** Johnson-Delaney, C. A. 2008. Exotic Companion Medicine Handbook For Veterinarians. Zoological Education Network: Florida

**Commented [RWK2]:** Popov, D. and G. Pavlov. 2013. Sepsis Models in Experimental Animals. Trakia Journal of Sciences No. 1 (13-23)

**Commented [RWK3]:** Shrum, B., R. V. Anantha, S. X. Xu, M. Donnelly, SM. M. Haeryfar, J. McCormick and T. Mele. 2014. A Robust Scoring System To Evaluate Sepsis Severity In An Animal Model. BMC Research Notes 7: 233

**Commented [RWK4]:** Giamarellos-Bourboulis, E. J., H. Poulaki, N. Kostomitsopoulos, I. Dontas, D. Perrea, P. E. Karayannacos, and H. Giamarellou. 2003. Effective Immunomodulatory Treatment of *Escherichia coli* Experimental Sepsis with Thalidomide. Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 2445-2449

apabila ditunjang dengan hasil uji kultur darah positif, determinasi kenaikan level LPS dan adanya sitokin proinflamasi di dalam darah. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk menunjang diagnosis sepsis menurut Buchori dan Prihatini (2006) adalah pemeriksaan level Procalcitonin (PCT) pada serum.

## 5.2 Pengaruh Terapi Ekstrak Ragi terhadap Kadar *Malondialdehyde* (MDA)

### *Pulmo Tikus Putih (Rattus norvegicus) Model Sepsis Induksi Escherichia coli*

Hasil pengukuran aktivitas *malondialdehyde* (MDA) pulmo tikus putih (*Rattus norvegicus*) dianalisa menggunakan SPSS 24.0 berdasarkan uji statistik *OneWay ANOVA* dan uji *BNJ* pada tingkat signifikansi  $p < 0,05$  didapat data seperti pada tabel 5.1. Data pengujian statistik dijelaskan pada **Lampiran 10**.

**Tabel 5.1** Rata-rata kadar MDA pulmo

Perlakuan	Rata-rata kadar MDA (ng/mL) $\pm$ SD
Kontrol negatif (A)	913,38 $\pm$ 56,32 <sup>a</sup>
Kontrol positif (B)	1371,50 $\pm$ 207,25 <sup>b</sup>
Dosis terapi 10 mg/kg BB (C)	1229,00 $\pm$ 107,61 <sup>ab</sup>
Dosis terapi 20 mg/kg BB (D)	1081,50 $\pm$ 204,38 <sup>ab</sup>
Dosis terapi 30 mg/kg BB (E)	1040,88 $\pm$ 146,51 <sup>ab</sup>

**Keterangan:** notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan antar perlakuan ( $p < 0,05$ )

Tahapan pengujian statistik yang pertama dilakukan adalah uji normalitas distribusi data dengan uji *Saphiro-Wilk* karena jumlah sampel yang kurang dari 50. Setelah dilakukan uji normalitas, dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan uji *Levene's Test* untuk mengetahui data tersebut memiliki varian yang sama atau tidak. Apabila dari kedua uji tersebut memenuhi kriteria

terdistribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan uji *OneWay* ANOVA untuk mengetahui pengaruh perlakuan dari keseluruhan kelompok perlakuan yang dilanjutkan uji Tukey untuk melihat adanya perbedaan rata-rata antar kelompok. Apabila hasil yang diperoleh signifikan ( $p < 0,5$ ), maka tahapan analisis statistik dilanjutkan dengan uji Tukey untuk mengetahui adanya perbedaan antara kelompok perlakuan (Dahlan, 2011). Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan, didapatkan hasil bahwa terdapat peningkatan rata-rata kadar MDA secara signifikan ( $p > 0,5$ ) pada kelompok B (kontrol positif) yang diinduksi dengan *Escherichia coli* standar Mc Farland 0,5 ( $1,5 \times 10^8$  cfu/ml) dibandingkan dengan kelompok A (kontrol negatif), yang ditunjukkan dengan adanya perbedaan notasi antara kedua kelompok tersebut. Pada kondisi normal, MDA tetap dijumpai didalam tubuh dengan jumlah yang sedikit, yaitu karena adanya proses metabolisme. Radikal bebas dapat terbentuk melalui sumber endogen (NADPH oksidase, reaksi fosforilasi oksidatif, enzim oksidasi, metabolisme arakhidonat) dan eksogen (paparan polutan, sinar ultraviolet, radiasi ionisasi, radiasi terionisasi), sehingga tubuh akan tetap bekerja menghasilkan pertahanan antioksidan endogen yang disertai penurunan aktivitas lipid peroksidase, maka suplai radikal bebas akan berkurang. Hasil yang ditunjukkan pada kontrol positif terlihat bahwa ada kenaikan nilai MDA yang signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif. Kondisi ini terjadi karena adanya agen infeksi berupa induksi bakteri *Escherichia coli* yang menyebabkan fagositosis bakteri yang menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi. Selama proses fagositosis bakteri ini terjadi peningkatan kebutuhan oksigen pada sistem innate imun. Peningkatan ROS inilah yang memicu terjadinya

**Commented [RWK5]:** Dahlan, M. S. 2011. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika

lipid peroksidase yang menghasilkan salah satunya produk berupa MDA. Sehingga peningkatan ROS berkaitan dengan peningkatan kadar MDA (Ayala, Muñoz, & Argüelles, 2014).

Pada kelompok C, D, dan E terjadi penurunan rata-rata kadar MDA akan tetapi secara statistik tidak berbeda signifikan. Penurunan rata-rata kadar MDA yang tidak menunjukkan hasil signifikan memiliki berbagai faktor, antara lain yang berasal dari tikus itu sendiri dan yang berasal dari luar tikus tersebut. Faktor yang ditemui dari luar tikus itu sendiri yaitu meliputi, dosis yang diberikan dan kandungan bahan aktif dari terapi. Tidak adanya perubahan yang signifikan pada kelompok C, D dan E dapat terjadi karena pemberian dosis yang belum dapat memberikan efek yang maksimal dalam memperbaiki kondisi sepsis tersebut.

*Malondialdehyde* (MDA) adalah radikal bebas dari hasil peroksidasi lipid. Malondialdehyde dalam sel dihasilkan dari proses peroksidasi lipid oleh ROS. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat mendegradasi asam lemak bebas yang menghasilkan MDA di dalam tubuh. Peningkatan kadar MDA dipengaruhi oleh produksi ROS yang semakin meningkat, sehingga MDA digunakan sebagai salah satu penanda untuk mengetahui adanya stress oksidatif di dalam tubuh (Goodyear-Bruch & Pierce, 2002).

Hingga saat ini studi mengenai efek toksisitas yang terkandung dalam ekstrak dari ragi *Saccharomyces cerevisiae* belum ada. Hasil dari studi literatur yang pernah dipublikasikan oleh Muñoz *et al.* (2005), melaporkan bahwa pemberian ragi *Saccharomyces cerevisiae* sebagai probiotik berpotensi menyebabkan terjadinya fungemia. Akan tetapi, dinding sel *Saccharomyces*

**Commented [RWK6]:** Muñoz, P., E. Bouza, M. Cuenca-Estrekka, J. M. Eiros, M. J. Pérez, M. Sanchez-Somolinos, C. Rincon, J. Hortal, and T. Pelaez. 2005. *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia: An Emerging Infectious Disease. *CID* (40): 1625-1634

*cerevisiae* dilaporkan memiliki berbagai manfaat, dimana sebagian besar dinding selnya tersusun atas  $\beta$ -glukan. Beta-glukan tersebut memiliki beberapa manfaat, salah satunya adalah sebagai antioksidan. Beta-glukan dikatakan memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksil yang berfungsi sebagai elektron donor dan membuat molekul radikal bebas menjadi lebih stabil dan tidak reaktif (Andriani, 2007). Peningkatan metabolisme ROS (*Reactive Oxygen Species*) menghasilkan proses yang dinamakan lipid peroksidase, yang dalam proses ini beta-glukan ikut berperan untuk memberikan atom hidrogen dan membentuk produk nonradikal. Secara keseluruhan proses dari lipid peroksidase terdiri dari tiga langkah, inisiasi, propagasi, dan terminasi. Tahapan inisiasi, peroksidan seperti hidroksil radikal yang abstrak dan berasal dari hydrogen alilik akan membentuk lemak radikal dengan karbon sebagai intinya ( $L\cdot$ ). Tahapan propagasi, lemak radikal ( $L\cdot$ ) akan bereaksi cepat dengan oksigen untuk membentuk lemak peroksi radikal ( $LOO\cdot$ ) yang membentuk hidrogen dari molekul lipid lainnya dan akhirnya membentuk  $L\cdot$  baru (yang prosesnya akan terus berjalan) dan hidroksiperoksidase lipid ( $LOOH$ ). Pada reaksi terminasi, antioksidan akan memberikan atom hydrogen ke  $LOO\cdot$  dan membentuk produk nonradikal (Ayala, Muñoz, & Argüelles, 2014).

Beta glukan memiliki potensi untuk menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan aktivasi sel imun secara sistemik, dimana beta glukan memiliki reseptor spesifik *dectin-1* yang berada di makrofag. Makrofag memiliki peranan sentral dalam aktivitas sel imun sehingga ikatan makrofag dengan reseptor spesifik *dectin-1* akan memodulasi peningkatan produksi sitokin antiinflamasi yang menyebabkan penurunan produksi sitokin pro-inflamasi seperti  $TNF\ \alpha$ , IL-1, IL-6,

dan IL-12 (Du *et al.*, 2015; Sandvik *et al.*, 2007). Aktivasi sel imun yang berlebihan dalam kondisi sepsis tersebut akan mengalami penurunan bersamaan dengan berkurangnya radikal bebas. Penurunan kadar radikal bebas ini dapat diketahui melalui pengukuran kadar MDA yang menurun.

Pada bakteri gram negatif, lipopolisakarida (LPS) memainkan peranan penting dalam kondisi sepsis. LPS melekat pada membran luar dan bagian molekul (lipid A) yang terkait pada dinding sel bakteri. LPS tersebut akan berikatan protein pengikat LPS (LBP). Kompleks LPS-LBP mentransfer LPS sehingga terikat pada reseptor spesifik CD14 dan TLR4 pada permukaan makrofag, yang kemudian akan mengaktifasi Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Peningkatan dan durasi aktivasi yang memanjang dari NF- $\kappa$ B akan menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari protein mediator serta akan menghasilkan efek yang merusak selama periode sepsis (Remick, 2007).

Setelah terjadi interaksi awal antara agen infeksi dan mikroba, terjadi aktivasi respon imun alami yang mengkoordinasikan respon pertahanan, baik komponen humoral maupun selular. Sel-sel mononuclear melepaskan sitokin-sitokin pro-inflamasi klasik seperti IL-1, IL-6 dan TNF dan sitokin lainnya seperti IL-12, IL-15 dan IL-18 serta beberapa molekul-molekul kecil lain. Sitokin tersebut mengaktifkan kaskade inflamasi derajat dua termasuk sitokin, mediator lipid, ROS dan meningkatkan produksi molekul-molekul adhesi sel yang kemudian menginisiasi migrasi sel inflamatorik ke dalam jaringan (Remick, 2007).

Penambahan ekstrak ragi *Saccharomyces cerevisiae* sebagai terapi pada tikus yang diinduksi sepsis menyebabkan penurunan derajat inflamasi dan jumlah

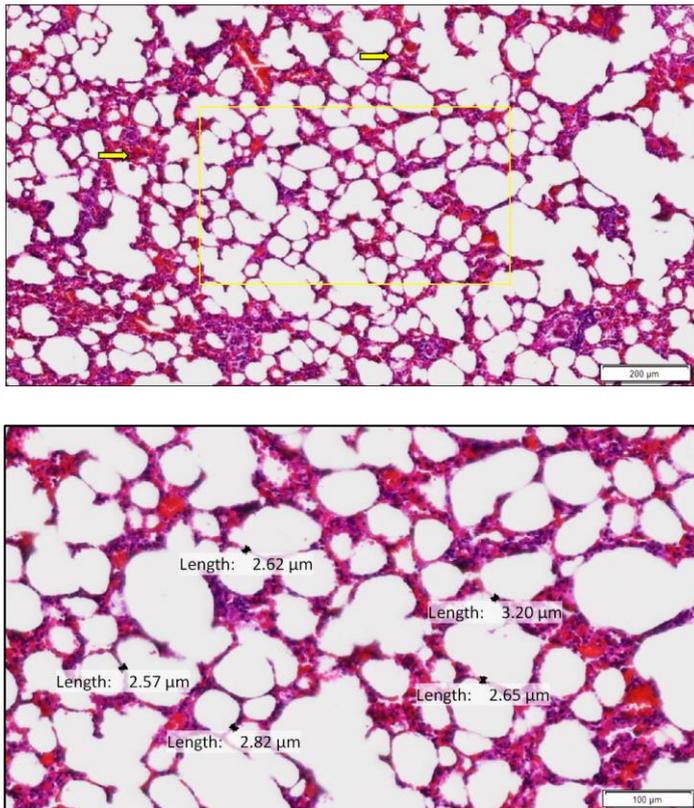
**Commented [RWK7]:** Remick, D.G. 2007. Biological Perspective: Pathophysiology of Sepsis. The American Journal of Pathology Vol. 170 (5)

**Commented [RWK8]:** Remick, D.G. 2007. Biological Perspective: Pathophysiology of Sepsis. The American Journal of Pathology Vol. 170 (5)

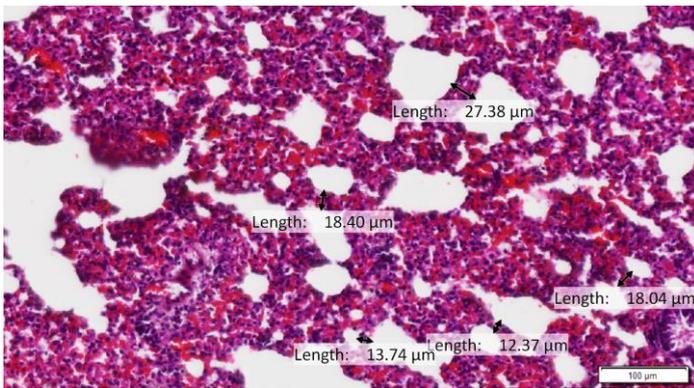
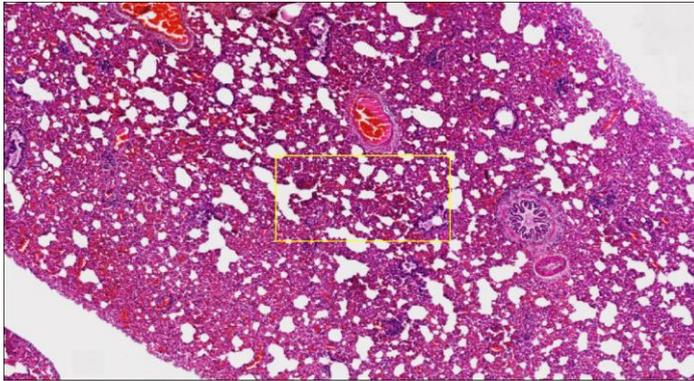
radikal bebas dalam tubuh. Ikatan antara betaglukan dan reseptor spesifik *dectin-1* akan menstimulus produksi sitokin antiinflamasi (Du *et al.*, 2015). Beta glukukan dalam peranannya sebagai antioksidan bekerja menekan radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen dari gugus hidroksil kepada radikal bebas membentuk produk non radikal yang terjadi pada proses terminasi (Ayala, Muñoz, & Argüelles, 2014).

### 5.3 Pengaruh Terapi Ekstrak Ragi terhadap Gambaran Histopatologi Pulmo

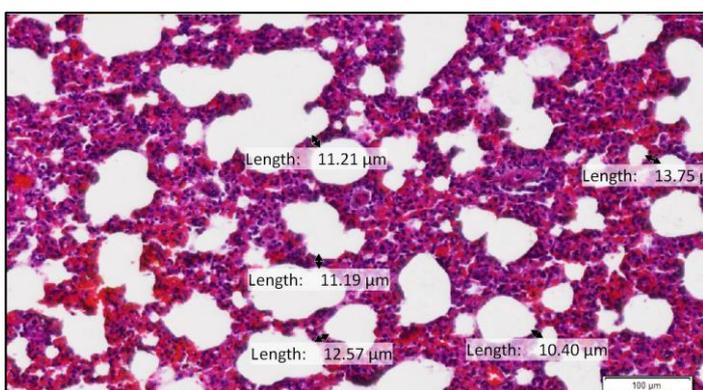
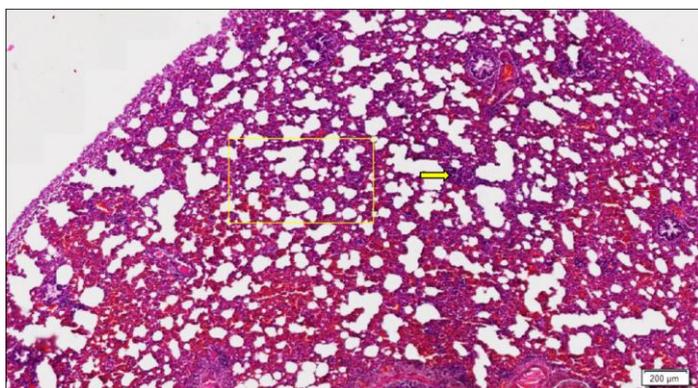
Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Sepsis Induksi *Escherichia coli*



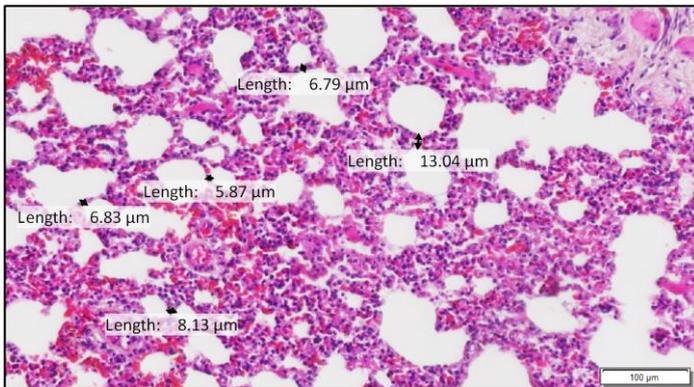
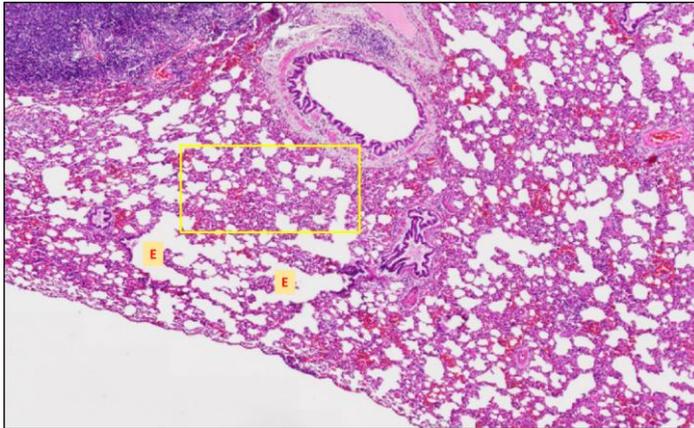
**Gambar 5.1.1** Histopatologi pulmo kelompok A (kontrol negatif). Kondisi pulmo normal dengan sedikit kongesti (→). Tebal septum interalveolar ditunjukkan dengan tanda (↔). Perbesaran 100x (atas) dan 400x (bawah).



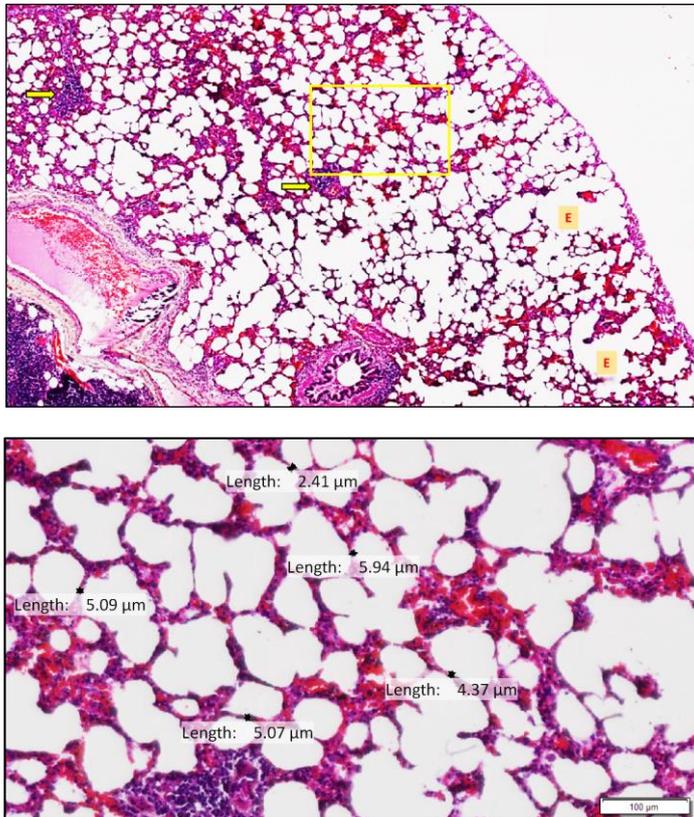
**Gambar 5.1.2** Histopatologi pulmo kelompok B (kontrol positif). Kondisi pulmo terdapat penebalan septum interalveolar karena sel radang (→). Penebalan septum interalveolar ditunjukkan dengan tanda (↔). Perbesaran 100x (atas) dan 400x (bawah).



**Gambar 5.1.3** Histopatologi pulmo kelompok C (perlakuan dosis 10 mg/kgBB) terdapat penebalan septum interalveolar dan infiltrasi sel radang (→). Penebalan septum interalveolar ditunjukkan dengan tanda (↔). Perbesaran 100x (atas) dan 400x (bawah).



**Gambar 5.1.4** Histopatologi pulmo kelompok D (perlakuan dosis 20 mg/kgBB) terdapat penebalan septum interalveolaris yang tidak menyeluruh, infiltrasi sel radang, serta adanya emfisema (E). Penebalan septum interalveolar dengan tanda ( $\leftrightarrow$ ). Perbesaran 100x (atas) dan 400x (bawah).



**Gambar 5.1.5** Histopatologi pulmo kelompok E (perlakuan dosis 30 mg/kgBB) masih terdapat infiltrasi sel radang namun tidak merata(→) dan emfisema (E). Penebalan septum interalveolar ditunjukkan dengan tanda (↔). Perbesaran 100x (atas) dan 400 (bawah).

Gambaran histopatologi kelompok kontrol negatif (A) menunjukkan sel epitel alveolar dan septum interalveolar yang terlihat normal dengan sedikit kongesti. Adanya kongesti pada gambaran histopatologi kelompok kontrol negatif masih dapat dikatakan normal. Hal ini disebabkan karena tindakan dislokasi yang dilakukan saat eutanasi guna pengkoleksian sampel menyebabkan adanya

penumpukan darah di kapiler jaringan. Pada kondisi pulmo normal, struktur dari dinding alveolus dikhususkan untuk memudahkan dan memperlancar difusi antara lingkungan luar dan dalam. Satu septum interalveolar memiliki sel dan matriks ekstraseluler jaringan ikat, terutama serat elastin dan kolagen yang divaskularisasi oleh sejumlah besar jalinan kapiler tubuh. Di dalam septum interalveolar dapat ditemukan juga makrofag dan leukosit. Lamina basal sel endotel kapiler dan sel epitel (alveolar) bersatu sebagai satu struktur bermembran (Mescher, 2010).

Kelompok kontrol positif (B), secara histopatologi terlihat adanya peningkatan rata-rata penebalan septum interalveolaris dari 2,77  $\mu\text{m}$  menjadi 17,98  $\mu\text{m}$  dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (A). Penebalan septum interalveolaris ini terjadi akibat adanya infiltrasi sel radang yang tinggi hampir di seluruh permukaan pulmo. Adanya infiltrasi yang tinggi dari sel radang ini menandakan terjadinya proses inflamasi, dimana terjadi penarikan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi dengan menginduksi sel endotelial untuk menghasilkan *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1). Peningkatan dari ICAM-1 ini akan mempengaruhi neutrofil untuk lebih mudah melakukan adhesi. Neutrofil yang beradhesi dengan endotel akan menghasilkan lisozim yang menyebabkan lisisnya dinding endotel, sehingga endotel terbuka. Kondisi inflamasi yang diakibatkan oleh infiltrasi sel radang ini juga menyebabkan terjadinya respiratory burst, yang menghasilkan produk berupa ROS. Tingginya ROS yang dihasilkan akan memperparah kerusakan pada sel endotel yang menyebabkan kerusakan vaskular, salah satunya terjadi pada pulmo. Kerusakan pada pulmo ditandai dengan adanya kondisi *acute lung injury* (ALI) yang dapat terus mengarah menjadi *acute*

*respiratory distress syndrome* (ARDS) dimana terjadi kerusakan pada endotel dan epitel alveolar (Susanto, 2012). Kondisi *acute lung injury* (ALI) di tandai oleh adanya edema, hemoragi, kerusakan dinding alveolar dengan infiltrasi berat radang, sehingga pembentukan mediator inflamasi memainkan peran penting dalam patofisiologi peradangan pada cedera paru akut (Al-Saidya dan Ismail, 2013).

Pada kelompok terapi dosis 10 mg/kg BB (C) (Gambar 5.1.3), secara histopatologi dapat dilihat bahwa masih terdapat infiltrasi sel radang dan rata-rata penebalan septum interalveolar yang sudah lebih sedikit berkurang dibandingkan dengan kelompok B (kontrol positif) yaitu sebesar 11,81  $\mu\text{m}$ . Kerusakan jaringan yang masih ditemukan pada kelompok terapi dosis 10 mg/kg BB (C) ini mengindikasikan bahwa terapi ekstrak ragi dengan dosis 10 mg/kg BB yang dilakukan selama lima hari belum memberikan hasil terhadap perbaikan struktur jaringan pulmo. Pada kelompok terapi dosis 20 mg/kg BB (D) (Gambar 5.1.4), terlihat adanya penebalan septum interalveolar yang tidak menyeluruh serta adanya emfisema. Penebalan septum yang tidak menyeluruh terjadi bersamaan dengan berkurangnya infiltrasi sel radang pada seluruh permukaan pulmo, sehingga bentuk asli alveolar kembali terlihat, namun infiltrasi sel radang masih terlihat. Emfisema merupakan suatu penyakit paru kronik yang ditandai dengan pembesaran ruang udara yang berada di sebelah distal dari bronkiolus yang terjadi bersamaan dengan kerusakan dinding alveolus. Emfisema biasanya berkembang secara bertahap dan menimbulkan insufisiensi pernapasan (Mescher, 2010). Kondisi emfisema terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara aktivitas protease dan antiprotease pada pulmo yang terjadi karena adanya peningkatan infiltrasi dari sel radang. Akumulasi

**Commented [RWK9]:** Susanto, Y. S. dan F. R. Sari. 2012. Penggunaan Ventilasi Mekanis Invasif Pada Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Jurnal Respirasi Indonesia* Vol. 32 (1): 44-52

**Commented [RWK10]:** Al-Saidya, A.M. and H. Kh. Ismail. 2013. Histopathological Study Of Sepsis Experimentally Induced By Cecal Ligation And Puncture In Rats. *J. Vet. Res.* Vol. 12 (1)

dari komponen sel inflamasi berkontribusi pada kerusakan pulmo dan memodulasi adanya aktivasi sistem imun. Mobilisasi dari sel inflamasi ke pulmo memicu rilisnya mediator destruktif, termasuk jaringan protease dan sitokin yang berkontribusi pada remodelling dan destruksi jaringan. Secara keseluruhan, respon inflamasi men-*trigger* struktur sel, termasuk sel endotelial vaskuler dan sel epitelial untuk memproduksi sitokin proinflamasi, *chemokines* dan mediator lainnya. Emfisema juga dapat terjadi karena peningkatan kematian dinding sel alveolar dan atau kegagalan pemeliharaan dinding alveolar. Stress oksidatif yang terjadi akibat peningkatan ROS berkontribusi banyak dalam meningkatkan kerusakan serta gangguan perbaikan dan pemeliharaan pulmo (Sharafkhaneh et al., 2008).

Pada kelompok terapi dosis 30 mg/kg BB (E) (**Gambar 5.1.5**) menunjukkan adanya penurunan infiltrasi sel radang dan perbaikan septum interalveolaris dibandingkan dengan kelompok terapi dosis 10 mg/kg BB (kelompok C) dan 20 mg/kg BB (kelompok D). Kondisi ini terlihat dari penurunan rata-rata tebal septum interalveolar dari kelompok D sebesar 8,13  $\mu\text{m}$  menjadi 4,57  $\mu\text{m}$  pada kelompok E. Pada Kelompok E ini masih dijumpai gambaran emfisema dan infiltrasi sel radang di beberapa tempat. Masih dijumpainya sel radang menandakan bahwa masih terjadi inflamasi, namun sudah jauh berkurang apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. *Reactive Oxygen Species* dan *Reactive Nitrogen Species* merupakan produk metabolisme sel normal. Ketika produk tersebut dihasilkan dengan konsentrasi yang lebih tinggi pada kondisi sakit, radikal bebas tersebut dapat membebani sistem proteksi dalam tubuh sehingga menyebabkan cidera dan atau kerusakan sel (Stevens et al., 2012). Berdasarkan hasil histopatologi

**Commented [RWK11]:** Sharaafkhaneh, A., N.A. Hanania, and V. Kim. 2008. Pathogenesis of Emphysema. Proceedings Of The American Thoracic Society Vol 5: 475-477

**Commented [RWK12]:** Stevens, A., J. S. Lowe and I. Scott. 2012. Veterinary Hematology : A Diagnostic Guide and Color Atlas. Elsevier.

tersebut terlihat adanya kerusakan pada tikus kelompok kontrol positif yang diinduksi dengan *E. coli* standar Mc Farland 0,5 ( $1,5 \times 10^8$  cfu/ml), sehingga kerusakan pada pulmo akibat induksi bakteri tersebut berkaitan dengan dihasilkannya ROS dalam jumlah yang tinggi.

Kerusakan jaringan pada kondisi sepsis dapat ditekan dengan pemberian bahan aktif yang memiliki aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan, dalam penelitian ini yaitu dengan menggunakan betaglukan yang terdapat dalam ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) yang dapat bertindak sebagai keduanya. Menurut Du *et al.*, (2014), betaglukan memiliki potensi dalam menekan derajat inflamasi pada kondisi sepsis. Beta glukan yang terdapat pada ragi dapat berikatan dengan reseptor spesifik *dectin-1* pada makrofag dan memodulasi makrofag untuk meningkatkan sekresi sitokin antiinflamasi, sehingga terjadi penurunan sitokin pro-inflamasi. Peningkatan sekresi sitokin inflamasi ini akan menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi yang akan berperan membantu untuk mencegah kerusakan jaringan.

Gambaran histopatologi terbaik ditunjukkan oleh kelompok terapi dosis 30 mg/kg BB (kelompok E) dimana terjadi penurunan infiltrasi sel radang dan perbaikan kondisi septum alveolar pulmo dibandingkan dengan kelompok terapi dosis 10 mg/kg BB (kelompok C) dan 20 mg/kg BB (kelompok D). Dari ketiga perlakuan yang dilakukan, kelompok terapi D dan E menunjukkan histopatologi akan perbaikan kondisi jaringan pulmo meski masih terdapat infiltrasi sel radang pada bronkus dan emfisema. Berdasarkan pengamatan histopatologi yang telah dilakukan, maka pada penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa betaglukan yang berasal dari ekstrak ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) dapat menurunkan

kerusakan sel dan memperbaiki pulmo pada kondisi sepsis dengan dosis terbaik sebesar 30 mg/kgBB.