

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Sepsis

Sepsis adalah sindroma klinik sebagai suatu respon inflamasi sistemik karena respon imunitas tubuh yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme.¹ Sepsis merupakan respon pejamu yang berbahaya terhadap infeksi disertai beberapa derajat hipofungsi organ, contohnya:

1. Kardiovaskular: tekanan darah sistolik arteri ≤ 90 mmHg atau mean arterial pressure ≤ 70 mmHg yang merespon terhadap administrasi cairan intravena.
2. Ginjal: Output urin $< 0,5$ mL/kg per jam selama 1 jam setelah resusitasi cairan yang cukup.
3. Respirasi: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 250$ atau ≤ 200 jika paru-paru hanya organ yang mengalami disfungsi.
4. Hematologi: Hitung platelet $< 80.000/\mu\text{L}$ atau 50% penurunan pada hitung platelet dari nilai tertinggi dalam tiga hari sebelumnya.
5. Asidosis metabolik yang tidak dapat dijelaskan: $\text{pH} \leq 7,30$ atau defisit basa $\geq 5,0$ mEq/L dan kadar laktat plasma $> 1,4$ kali di atas batas normal.

Pada studi prevalensi dari 14,1414 pasien pada *Intensive Care Unit* (ICUs) dari 75 negara pada tahun 2007 menunjukkan bahwa 51% dinyatakan terinfeksi.¹¹ Dari

yang terinfeksi 62% merupakan bakteri gram negatif (*Pseudomonas sp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Klebsiella-Enterobacter*), 47% bakteri gram positif (*Staphylococcus aureus*) dan 19% merupakan fungi (*Candida sp.*).

Patogenesis dan patofisiologi dari sepsis melibatkan interaksi kompleks antara patogen dan sistem imun penjamu. Diawali dengan induksi lipopolisakarida (LPS) yang akan dikenali oleh sistem imun penjamu melalui rekognisi *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP), yang kemudian akan berikatan dengan *pattern recognition receptor* (PRRs) seperti *toll like receptors* (TLRs) yang diekspresikan oleh permukaan sel penjamu.¹² Sepuluh TLRs telah teridentifikasi pada genom manusia. Seluruh TLRs, kecuali TLR3 akan mengirim sinyal melalui myeloid differentiation factor 88 (MyDD88)-dependent pathway dan nantinya akan menginduksi produksi beberapa sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1 (IL-1)*, *interleukin-6 (IL-6)*, dan *tumor necrosis factor- α (TNF- α)*.¹³

Sitokin proinflamatori TNF α dan IL-1 β keduanya mengaktifkan sel endothelial, menarik leukosit polimorfo nuklear yang berada disirkulasi ke tempat terjadinya injuri atau infeksi. Kedua sitokin tersebut juga memasuki sirkulasi dan menyebabkan demam serta gejala sistemik lainnya.¹⁴

Patogen yang masuk selain menyebabkan meningkatnya TNF α akibat endotoksin juga akan mengaktifasi sistem imun yang nantinya akan memunculkan H₂O₂. Di dalam sel H₂O₂ meningkatkan *nuclear factor kappa b* (NF-KB). NF-kB akan mengikat DNA agar dapat memulai proses transkripsi sejumlah gen yang merupakan enzim pengaktivasi redoks, seperti iNOS dan COX-2 dan akan menghasilkan superoksida sebagai produk sisa. Aktivasi iNOS menyebabkan produksi NO. Nitricoxide meningkatkan inhibisi electron transfer

chain kemudian akan meningkatkan produksi superoksida. Penggabungan superoksida dan NO akan menghasilkan peroksinitrit atau ONOO-Spesies ini meningkatkan disfungsi mitokondria yang nantinya menyebabkan penurunan adenosine triphosphate (ATP) sehingga dapat menyebabkan cedera jaringan dan mekanisme selular.¹⁵

2.1.2 Tumor Nekrosis Faktor (TNF α)

Tumor nekrosis faktor (TNF α) adalah salah satu sitokin pro-inflamasi utama pada inflamasi akut. Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF α dalam jumlah besar yang dapat menimbulkan reaksi sistemik. TNF α diproduksi oleh sel yang teraktifkan termasuk makrofag, sel mast, sel NK, sel limfosit dan neutrofil. Sekresi sel-sel ini distimulasi oleh produk mikroba, misalnya endotoksin bakteri. Lipopolisakarida (LPS) merupakan rangsangan poten terhadap makrofag untuk menyekresi TNF α . selain itu kadar peningkatan TNF α dapat terjadi ketika stres. TNF α memiliki beberapa fungsi dalam proses inflamasi, yaitu dapat meningkatkan peran pro-trombotik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel, berperan mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator hematopoetik, serta aktivasi sel neutrofil dan makrofag.³

Pada keadaan sepsis, sel kupffer yang terdapat di hepar akan membersihkan bakteri dengan memediasi respon inflamasi dan koagulasi, sehingga ketika terpapar oleh lipopolisakarida (LPS), sel kupffer akan mengeluarkan sitokin proinflamasi yaitu TNF α , IL-1, dan IL-6.¹⁹ Peningkatan

TNF α yang berlebih pada kondisi sepsis berdampak pada kerusakan hepar.³ Pada keadaan normal ekspresi TNF $\alpha < 1$ pg/ml, sedangkan pada menciit sepsis ekspresi TNF $\alpha > 1$ pg/ml.⁴

Lipopolisakarida (LPS) adalah endotoksin yang mengawali respon inflamasi akibat infeksi bakteri. LPS berikatan dengan protein transfer LPS dengan CD14, hal ini memfasilitasi interaksi antara LPS dan TLR4 pada permukaan fagosit untuk menghilangkan LPS dan menginisiasi kaskade pro inflamatori yang berperan dalam patofisiologi sepsis. Peningkatan TNF α tersebut berperan sebagai antibodi pertahanan tubuh pertama untuk proteksi tubuh dari patogen yang berada di aliran darah walaupun hal ini juga dapat memperburuk respon inflamasi sistemik terhadap lipopolisakarida (LPS).³

2.1.3 Hepar

Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg. Hepar adalah organ viseral terbesar dan terletak di bawah kerangka iga. Hepar ber-tekstur lunak, lentur dan terletak di bagian atas cavitas abdominalis tepat di bawah diaphragma. Sebagian besar hepar terletak di profunda arcus costalis dextra dan hemi diaphragma dextra memisahkan hepar dari pleura, pulmo, pericardium, dan jantung. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemi diaphragma sinistra.

Hepar tersusun atas lobuli hepatis. Vena centralis pada masing-masing lobulus bermuara ke venae hepaticae. Dalam ruangan antara lobulus lobulus terdapat canalis hepatis yang berisi cabang-cabang arteriahepatica, vena portae hepatis, dan sebuah cabang ductus choledochus (trias hepatis). Darah arteria dan

vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui sinusoid dan dialirkan ke vena centralis.

Sel-sel yang terdapat di hepar antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer, dan sel ito (sel penimbun lemak). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara 14 lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hepar.

Sinusoid hepar adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel kupffer yang fagositik dengan inti ovoid, dan sel stelat atau sel Ito atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung.^{16,17} Hepar mempunyai banyak tugas besar seperti digestif, metabolik, hormonal, dan pertahanan host sehingga mempunyai peran penting dalam mempertahankan homeostatik sistemik dalam keadaan normal.

Sama dengan makrofag umumnya, sel kupffer juga berasal dari hematopoiesis sumsum tulang, dimana promonosit berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi monosit yang beredar didalam darah. Monosit yang bermigrasi ke jaringan hepar akan berdeferensiasi menjadi sel kupffer. Sel kupffer

adalah salah satu sel stelata yang ditemukan dipermukaan luminal sel-sel endotel dalam sinusoid dan mencakup 15% dari populasi sel-sel hati. Di dalam jaringan hati sel kupffer terdistribusi pada tiga zona yaitu: 1) zona periportal, 2) zona tengah (midzonal), dan 3) zona perisentral. Morfologi dan biokapasitas sel kupffer di daerah periportal berbeda dengan yang di daerah sentral dan perisentral. Sel kupffer di daerah periportal lebih besar sehingga memungkinkan aksi fagositosis yang lebih aktif, sedangkan di daerah perisentral lebih aktif dalam produksi sitokin proinflamatori.³⁰

Sel kupffer dapat diaktivasi oleh berbagai molekul, termasuk endotoksin bakteri. Endotoksin yang masuk ke aliran darah kemudian berinteraksi dengan molekul kompleks protein yang terletak di luar sel atau molekul yang berhubungan langsung ke dalam sel. Sel kupffer yang teraktivasi akan menghasilkan superoksida dan TNF α ; kedua bahan ini dapat mengakibatkan kerusakan jaringan hepar.

Pada keadaan sepsis, sel kupffer yang terdapat di hepar akan membersihkan bakteri dengan memediasi respon inflamasi dan koagulasi, sehingga ketika terpapar oleh lipopolisakarida (LPS), LPS akan berikatan dengan LPS-binding protein lalu menempel pada reseptor CD14. Penempelan ini akan mengaktifkan jalur sinyal toll like receptor (TLR 4) pada sel kupffer dalam hepar yang akan menginisiasi produksi dan pelepasan mediator sitokin proinflamatori seperti tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6). Peningkatan TNF α yang berlebih akan mengaktifkan sel endotel, menarik neutrofil ke tempat terjadinya infeksi pada kondisi sepsis berdampak pada

kerusakan hepar.¹⁸ Pada keadaan normal ekspresi TNF α <1 pg/ml, sedangkan pada mencit sepsis >1 pg/ml.⁴

Sepsis menyebabkan kerusakan hepar sehingga memperburuk keparahan sepsis dan mempengaruhi keluaran klinik, hal ini terjadi karena mediasi respon imun hepar terhadap sepsis berkerja seperti pedang bermata dua, karena dapat membantu pembersihan bakteri dan toksin namun membuat inflamasi, imunosupresi, dan kerusakan organ. Sepsis juga menyebabkan penurunan regenerasi sel hepar. Adapun regenerasi yang terjadi 24 jam setelah sepsis adalah ketika sepsis tersebut ringan dan tidak akan terjadi pada saat sepsis parah. Hal ini menyebabkan kerusakan hepar menjadi faktor resiko independen terhadap morbiditas dan kematian yang berhubungan dengan sepsis.^{18,19}

Hal tersebut berawal dari adhesi molekul yang berbeda beda yang memulai pemanggilan neutrofil ke organ hepar. Neutrofil akan terakumulasi di pembuluh darah organ hepar terutama sinusoid. Selanjutnya neutrofil yang terakumulasi dalam sinusoid akan mendapatkan sinyal kemotaksis dari parenkim hepar sehingga menyebabkan neutrofil ekstravasasi. Hal ini tergantung pada integrin dan molekul yang membantu netrofil adhesi dengan endotel. Netrofil memulai kerusakan sel hepar melalui produksi mediator proinflamasi, *reactive oxygen species*, elastase, dan lain lain. Hal ini berhubungan dengan dimulainya siklus redoks non fisiologis yang dapat merusak organ hepar seperti pada organ organ lainnya.^{20,21}

2.1.4 Lipopolisakarida

Lipopolisakarida (LPS) merupakan edotoksin yang banyak ditemukan pada lapisan membran sel sebelah luar bakteri gram negatif. LPS berfungsi sebagai pengatur permeabilitas membran, pelindung dan penghalang impermeabel bagi masuknya komponen berbahaya ke dalam sel bakteri serta terlibat dalam mekanisme pertahanan bakteri dari lingkungan yang kurang baik. Pada hewan percobaan, penginduksian lipopolisakarida menyebabkan perubahan patofisiologis yang serupa dengan gejala sepsis pada manusia. Hewan juga memiliki kemampuan mekanisme pendeteksian molekul mikroba secara sensitif maka dari itu pendeteksian lipopolisakarida pada hewan coba merupakan contoh terbaik dalam mempelajari sepsis.

Pada keadaan LPS diinduksikan ke dalam aliran darah, LPS akan berikatan dengan *LPS-binding protein* dan mentransfer ke reseptor CD14, hal ini memfasilitasi interaksi antara LPS dan *toll like receptor* (TLR 4) pada sel kupffer. Interaksi ini menyebabkan aktivasi molekul NF- κ B di dalam sel yang mengarahkan ke pembentukan sejumlah besar faktor sitotoksik, yaitu radikal superoksida dan sitokin proinflamasi terutama *tumor necrosis factor α* (TNF α) yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan.³

2.1.5 Alang-Alang

Alang-alang (*Imperata Cylindrica*) merupakan tumbuhan rumput menahun yang tersebar hampir diseluruh belahan bumi dan dianggap sebagai gulma pada lahan pertanian. Alang-alang dapat hidup di tempat yang ekstrim seperti

kekeringan dan minim unsur hara serta tanaman yang sangat membutuhkan sinar matahari untuk proses fotosintesis.

Di Indonesia, rumput alang-alang memiliki nama daerah yang antara lain halalang (Minangkabau), lalang (Melayu), eurih (Sunda), rih (Batak), jih (Gayo), re (Sumbawa), rii (Flores), rie (Tanimbar), sedangkan dalam bahasa asing, alang-alang disebut bladygrass atau cogongrass (Inggris) dan snijgras (Belanda). Alang-alang atau dalam bahasa lain disebut ilalang adalah tumbuhan sejenis rumput yang memiliki daun berbentuk pita dengan ujung runcing dan tajam, bagian tepi daun tidak bergerigi. Tanaman ini dapat berkembang biak dengan biji dan rhizoma atau akar rimpang yang tersebar luas dibawah permukaan tanah.²⁴

Taksonomi alang-alang adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Graminales
Famili	: Gramineae
Genus	: Imperata
Spesies	: <i>Imperata cylindrica</i> (Linn). Beauv

Morfologi Tumbuhan

1. Akar

Akarnya memiliki tunas yang merayap di dalam tanah, panjang dan bersisik. Biasanya sistem perakarannya serabut dan banyak memiliki rambut akar yang lebat dan ujungnya meruncing. Pada setiap ujungnya terdapat kaliptra yang

berfungsi untuk menembus tanah dan melakukan banyak percabangan. Akar alang-alang secara tradisional sudah sering digunakan sebagai obat-obatan tradisional, diantaranya adalah sebagai obat pembersih darah, radang ginjal akut, demam, batuk, darah tinggi, sesak napas, muntah darah, kencing nanah, mimisan dan gangguan fungsi hati.

Akar alang-alang memiliki banyak kandungan senyawa bioaktif. Pada penelitian sebelumnya oleh Dianawati dkk, menunjukkan bahwa di dalam ekstrak etanol akar alang-alang mengandung flavonoid 1,17%. Menurut penelitian Rahate dkk, didalam ekstrak etanol akar alang-alang memiliki kandungan senyawa kimia tumbuhan seperti tanin, saponin, flavonoid, dan terpenoid.⁷ Pada penelitian Rathe dkk, tanaman yang memiliki efek anti peradangan dan antioksidan melalui berbagai mekanismenya, yaitu secara signifikan menghambat *cyclooxygenase 2* (COX-2) melalui penghambatan *Nuclear Factor Kappa b* (NF-kB) sehingga sitokin proinflamasi seperti TNF α , *interleukin 1* (IL-1) pengeluarannya dapat ditekan. Mekanisme lainya yaitu dengan menghambat ekspresi iNOS sehingga NO tidak terbentuk dan cedera jaringan dapat dihindari.⁸ Isoeugeunin yang terdapat dalam akar alang-alang juga dapat menghambat iNOS sehingga pembentukan radikal bebas NO dapat ditekan.⁹ Selain itu, pada penelitian Diah dan Ruslin, ekstrak etanol akar alang-alang mengandung fenol dan tanin yang mampu menghambat nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) serta ekspresi siklooksigenase 2 (COX-2) untuk mencegah dari disfungsi organ.

2. Batang

Batang alang-alang ini memiliki tinggi 1,2-1,5 m. Permukaan batang alang-alang ini beruas-ruas. Ruas tersebut sebagai tempat duduknya daun. Arah tumbuhnya batang alang-alang ini ke atas. Batang menjulang berbunga naik ke atas tanah.

3. Daun

Daun alang-alang berbentuk garis lanset dengan pangkal menjepit dan berbentuk talang. Panjangnya sekitar 15-80 cm. Tepi daunnya juga sangat kasar, pada pangkal berambut panjang, dengan tulang daun tengah yang lebar dan pucat. Alang-alang juga memiliki malai yang panjangnya 10-20cm.

4. Bunga

Bunga alang-alang ini memiliki benang sari yang kerap kali dengan 2 kepala sari putih atau ungu. Tangkai putik 2 dengan kepala putik yang panjang berwarna ungu dan muncul dari anak bulir yang panjangnya 4 mm, putih ataupun keunguan.²⁴

2.2 Kerangka Pemikiran

Dari berbagai teori yang diuraikan pada kajian pustaka, maka disusun kerangka pikiran sebagai berikut:

Sepsis adalah sindroma klinik sebagai suatu respon inflamasi sistemik karena respon imunitas tubuh yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme.¹ Sepsis menjadi penyebab utama kematian di *intensive care unit* (ICU), sehingga angka mortalitas akibat sepsis cukup tinggi di dunia dengan meningkatnya angka mortalitas kasus sepsis disetiap tahun.

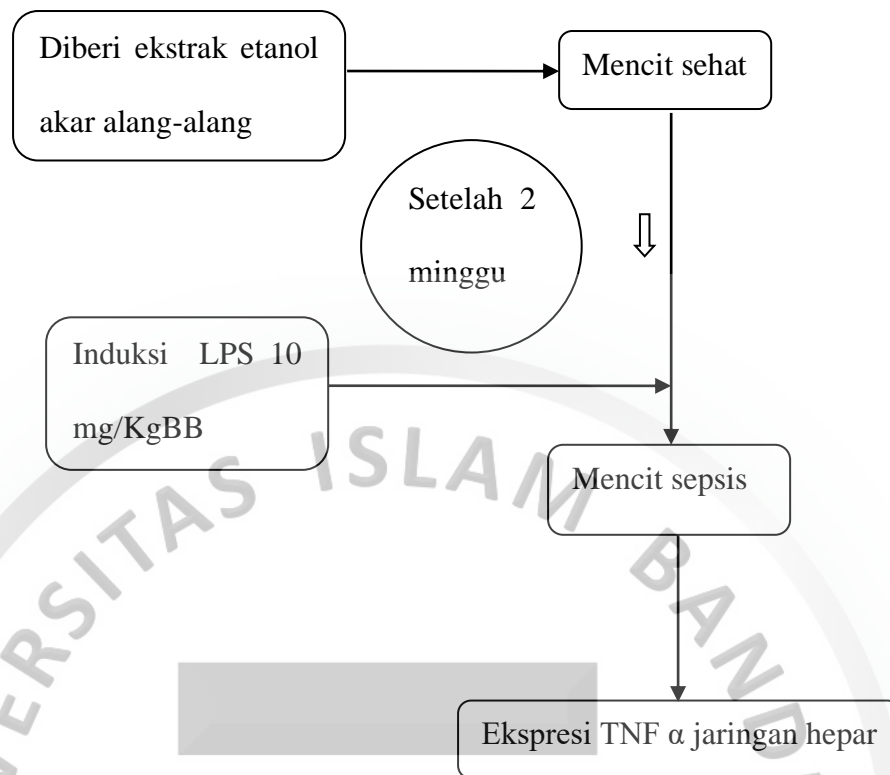
Patogenesis sepsis diawali dengan masuknya endotoksin dari bakteri patogen ke area steril yang akan terdeteksi oleh sel residen. Respon awal sepsis

dimulai dari pengenalan sel inang terhadap *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) yang akan di deteksi oleh reseptor pengenalan yang disebut *Pattern recognition receptors* (PRRs) yaitu *toll like receptor sel* (TLR) yang dimiliki oleh sel fagosit seperti sel kupffer pada hepar, sehingga sel kupffer akan mengekspresikan sitokin proinflamatori, yaitu tumor nekrosis faktor α (TNF α).³

Pada keadaan sepsis, sel kupffer yang terdapat di hepar akan membersihkan bakteri dengan memediasi respon inflamasi dan koagulasi, sehingga ketika terpapar oleh lipopolisakarida (LPS), sel kupffer akan mengeluarkan sitokin proinflamasi yaitu TNF α . Peningkatan TNF α yang berlebih pada kondisi sepsis yang mencapai angka >1 pg/ml⁴ akan mengaktifkan sel endotel, menarik neutrofil ke tempat terjadinya infeksi dan berdampak pada kerusakan hepar sehingga akan memperburuk keparahan sepsis.³

Penelitian yang telah dilakukan mengenai ekstrak etanol akar alang-alang (*Imperata Cylindrica*) diketahui mengandung senyawa kimia tumbuhan seperti flavonoid yang memiliki efek anti peradangan dan antioksidan melalui berbagai mekanismenya, yaitu secara signifikan menghambat *cyclooxygenase 2* (COX-2) melalui penghambatan *Nuclear Factor Kappa b* (NF- κ B) sehingga sitokin proinflamasi seperti TNF α , pengeluarannya dapat ditekan.⁸ Sehingga peneliti akan menilai potensi ekstrak etanol akar alang-alang dalam menurunkan ekspresi TNF α untuk mengurangi dampak sepsis.

Berdasarkan data-data diatas, maka kerangka pemikiran dapat dijelaskan pada gambar berikut:



Gambar 2.1 Diagram kerangka pikiran