

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Alang-alang (*Imperata Cylindrica L.*)

2.1.1 Morfologi Tanaman Alang-Alang

Imperata Cylindrica L. atau yang biasa dikenal dengan alang-alang adalah tanaman rhizomatosa yang tersebar luas di berbagai macam wilayah di dunia seperti Australia, Amerika Tengah, Madagaskar dan beberapa negara lainnya di Benua Asia. Tanaman alang-alang ini memiliki akar dan percabangan yang kuat, berbatang kecil dan daun yang sempit berbebetuk seperti pisau, dapat tumbuh hingga 60 cm dalam lapisan tanah. Bagian atas dari alang-alang ini memiliki bunga yang berbentuk silindris yang dikelilingi oleh rambut-rambut halus seperti sutra.¹²

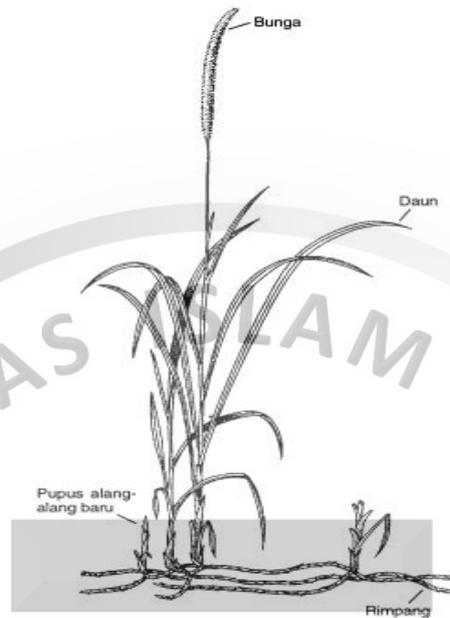
Alang-alang dikenal sebagai tanaman rumput kronis yang dianggap sebagai gulma di lahan pertanian. Sebagian besar petani seringkali membuang tanaman ini karena berdampak merugikan bagi tanaman-tanaman lain yang tumbuh disekitarnya.¹³ Tanaman alang-alang ini diketahui tumbuh sekitar 200 juta hektar di Asia, selain daripada itu tumbuh baik di bagian-bagian dengan lahan yang subur. Hampir 70 negara menganggap bahwa tanaman ini adalah gulma yang mematkan karena dapat menginvasi 30 tanaman yang berbeda, seperti kelapa sawit, kopi, beras, dan teh.¹²

Selain karena jumlahnya yang tersebar luas di hampir seluruh setiap daratan di muka bumi, beberapa diantaranya adalah perkebunan muda di daerah beriklim tropis dan subtropis, alang-alang juga termasuk tumbuhan yang dikenal dapat hidup dengan baik di berbagai macam habitat. Pada kondisi suhu 25 ° C-35 ° C alang-alang dapat tumbuh dengan optimal terutama pada musim curah hujan tahunan. Selain daripada kondisi suhu alang-alang juga dikenal dengan tumbuhan yang sangat menyukai cahaya, sehingga di tempat-tempat yang terpapar sinar matahari alang-alang dapat tumbuh lebih optimal dan memungkinkan untuk tahan terhadap musim kering yang panjang.¹²

Taksonomi alang-alang adalah sebagai berikut

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Graminales
Famili	: Gramniae
Genus	: Imperata
Spesies	: <i>Imperata cylindrical</i>

Adapun morfologi tumbuhan alang-alang adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Morfologi Alang-Alang

Dikutip dari: Suryaningrat dkk.

1. Akar

Pada bagian akar diameter berukuran 2-5 mm, akar alang-alang panjang menjalar ke dalam permukaan tanah. Penyebarannya luas dan terdapat tunas-tunas kecil pada setiap ruasnya.¹⁴

2. Batang

Batang alang-alang memiliki ruas-ruas. Satu ruas batang alang-alang terbagi menjadi 1-4 ruas dengan ciri khas ujung batang yang tegak. Diameter batang alang-alang kurang lebih mencapai 8mm.¹⁴

3. Daun

Daun alang-alang memiliki panjang sekitar 120cm dan lebar 4-18mm dengan ciri khas daunnya yang berbentuk linear.¹⁴

4. Bunga

Bunga alang-alang rata-rata berwarna putih dan tumbuh dibagian ujung batas atang dari batangnya, bunga alang-alang ini memiliki struktur yang halus dan mudah tertiuip angina. Bunga alang-alang banyak tumbuh pada bulan Maret-Mei.¹⁴

2.1.2 Manfaat Alang-Alang

Dilihat dari segi kegunaannya alang-alang ternyata banyak dimanfaatkan dalam berbagai macam bidang, khususnya dalam bidang kesehatan. Alang-alang dikenal sebagai ramuan herbal orang-orang Asia karena memiliki banyak manfaat, diantaranya berguna untuk menghentikan pendarahan, ekspektoran, dan sebagai obat antu demam atau anti inflamasi.¹⁵ Di Indonesia beberapa penduduk lokal juga banyak memanfaatkan tanaman ini.¹³ Para petani yang tinggal di kawasan Sulawesi Tenggara banyak memanfaatkan akar dari alang-alang sebagai obat herbal untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit.¹⁶

2.1.3 Kandungan Akar Alang-Alang

Selain daripada kegunaannya sebagai obat-obatan herbal kandungan yang terdapat dalam alang-alang menunjukkan adanya sifat antioxidant atau antikanker dan berfungsi sebagai zat yang dapaat menghambat agregasi platelet dan aktivitas hepatoprotektif¹⁵ Kebanyakan orang memanfaatkan alang-alang dari bagian akar dan daunnya, karena memiliki efek sebagai antibakteri, antipiretik, dan sifat menenangkan (tonik). Seringkali pengobatan pada mimisan (epistaksis), muntah darah (hematemesis), kencing darah (hematuria), edema dan icterus menggunakan

bagian dari akang alang-alang. Selain daripada itu, beberapa senyawa dari daun alang-alang juga memiliki efek sebagai neuro-pelindung dan efek vasolidatif.¹⁷

Tabel 2.1 Mekanisme Aksi Flavonoid

Flavonoid	Mekanisme Aksi
EGCG	Menghambat ekspresi iNOS
<i>Quereetin</i>	Mengurangi aktivitas NF-kB dan AP-1
<i>Luteolin</i>	Menghambat produksi melalui ekspresi protein iNOS
<i>Curcumin</i>	Menghambat aktivitas <i>cyclooxygenase</i> dan <i>lipooxygenase</i>
<i>Yuccaols A, B, C, D, dan E</i>	Menghambat aktivitas NF-kB
<i>Procyanidins</i>	Menghambat NF-Kb
	Menghambat IL-1

Tabel 2.1 Menunjukkan jenis flavonoid dan masing-masing mekanisme aksinya.

Dikutip dari Rathe¹⁸

Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa ekstrak ethanol akar alang-alang memiliki efek antioksidan yang baik. Adanya efek antioksidan ini kemungkinan dikarenakan adanya komponen fenol didalamnya. Kemungkinan kandungan total fenolik yang ada pada ekstrak akar alang-alang kurang lebih 7,09 mg.¹⁶ Pada hasil skrining fitokimia terhadap penelitian tanaman alang-alang adalah terbukti bahwa alang-alang positif mengandung flavonoid kurang lebih sebesar 4,8%. Selain daripada itu dilakukan uji toksisitas pada ekstrak ethanol akar alang-alang pada hewan coba dan didapatkan hasil bahwa ekstrak ethanol akar alang-alang teruji nontoksik.¹⁰

2.2 Sepsis

2.2.1 Definisi Sepsis

Sepsis merupakan suatu peradangan yang terjadi di dalam tubuh karena adanya respon tidak teratur terhadap adanya infeksi sehingga dapat menimbulkan suatu kondisi yang mengancam jiwa karena adanya disfungsi organ. Penurunan fungsi organ pada sepsis dapat melibatkan organ-organ yang tidak secara langsung menjadi sumber infeksi, hal ini disebabkan karena infeksi sepsis bersifat sistemik¹⁹ Berdasarkan data yang didapatkan dari *World Health Organization* (WHO) angka kematian yang disebabkan karena sepsis meningkat pada tahun 2010 terutama pada pasien yang dilakukan perawatan intensif di ruang *Intensive Care Unit* (ICU)²⁰

Mortalitas pada setiap derajat sepsis jangka panjang dapat memiliki dampak panjang, yaitu 50% penurunan harapan hidup dalam lima tahun kedepan. Kejadian mortalitas sepsis dapat terjadi pada pasien dengan sepsis derajat syok berat atau pada pasien derajat berat yang mengalami syok septic. Saat ini, syok septic banyak terjadi pada 2-3% pasien rawat inap dan 10-15% pada pasien ICU.²

Sepsis dapat dikatakan sebagai suatu penyakit berat yang ditandai dengan adanya *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dengan adanya 2 atau lebih kriteria yang tercantum pada gambar 1. SIRS dapat muncul sebagai suatu respon dari adanya infeksi pada tubuh.²¹ Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa sepsis merupakan sindroma kompleks yang ditandai dengan ketidakseimbangan antara respon pro-inflamasi dan anti-inflamasi terhadap pathogen.²²

Criterion	Value
Temperature	>38°C
Heart Rate	>90 beats per minute
Respiration Rate	>20 or PaCO ₂ <32 mmHg
WBC Count	>12K or <4K mm ³ , or >10% bands

Tabel 2.2 Kriteria SIRS

Untuk mendiagnosis sepsis minimal didapatkan dua dari empat kriteria yang ada.

Dikutip dari: Deborah²¹

2.2.2 Epidemiologi

Dari tinjauan secara internasional berdasarkan data dari lebih 11.000 pasien dari 37 negara mengalami sepsis berat dengan ditandai adanya beberapa karakteristik yang mendasarinya. Dari data tersebut diketahui 57% pasien positif mengalami infeksi bakteri gram negative dan 44% infeksi bakteri gram positif. Sumber utama dari infeksi ini adalah paru-paru yaitu pada 47% pasien. Sisanya diketahui mengalami infeksi di perut dan saluran kemih.²¹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat sepsis terjadi pada usia rata-rata 50-62 tahun dengan jumlah penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Di Indonesia 67% angka kematian sepsis didominasi pada penderita sepsis usia lanjut. Kejadian sepsis ini meningkat terutama pada pasien-pasien yang di rawat di ruang intensive care unit (ICU). Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RS Kandou Manado pada tahun 2014-2015 jumlah pasien yang didiagnosis sepsis mencapai 82% dengan diagnosis lain yaitu sepsis berat sebanyak 11,4% dan syok septic 5,7%²³

Dapat disimpulkan dari beberpa macam penelitian bahwa angka mortalitas sepsis terhitung sangat tinggi. Pada pasien-pasien yang mendapat perawatan di ruang ICU angka mortalitas jauh lebih tinggi dibandingkan angka keselamatan. Beberapa penelitian mendukung bahwa angka mortalitas yang tinggi pada sepsis sudah bukan lagi menjadi hal yang mengejutkan, beberapa teori pun mengatakan bahwa tingginya angka mortalitas ini bergantung pada usia pasien yang terkena sepsis rata-rata usia lanjut dan diikuti dengan lokasi terjadinya infeksi.²³

2.2.3 Etiologi

Sepsis seringkali terjadi karena adanya infeksi dari bakteri, bakteri yang paling umum yang sering menyebabkan infeksi pada sepsis adalah bakteri gram negatif. Adanya lipopolisakarida (LPS) yang merupakan bagian dari dinding sel bakteri negatif inilah yang akan bereaksi dalam tubuh manusia.²⁴ Infeksi bakteri gram negatif 70% diakibatkan oleh bakteri *Pseudomonas auriginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* dan *Escheria Coli*. Adapula infeksi bakteri gram positif yaitu sekitar 20-40% diakibatkan oleh bakteri *Stafilokokus aureus*, *Streptokokus*, *Pneumokokus*. Sedangkan sisanya yaitu sekitar 2-3% infeksi disebabkan oleh jamur dan virus.²⁵

Pada hasil kultur seringkali ditemukan bakteri gram negatif *Pseudomonas* dan diikuti oleh bakteri *Staphylococcus* dan *Pneumococcus*. Pada pasien dengan kondisi shock sepsis 40% kasus disebabkan karena infeksi gram negatif, sedangkan 5-15% kasus disebabkan karena infeksi gram positif.²⁵

2.2.4 Patogenesis

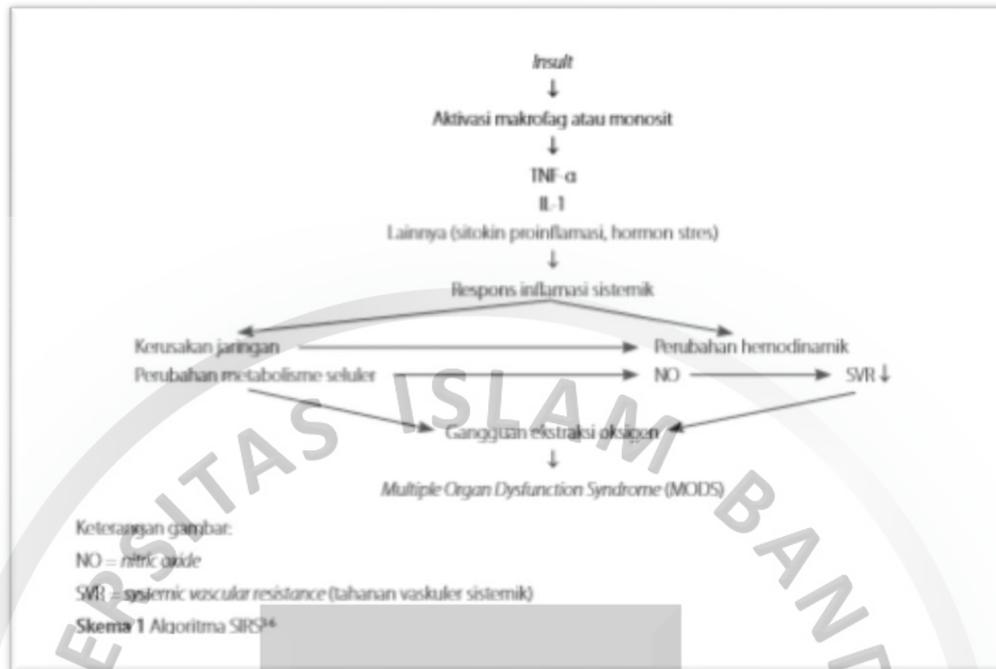
Sepsis terjadi karena adanya infeksi dari bakteri patogen yang masuk ke dalam tubuh sehingga dapat terdeteksi oleh sel-sel imun dan menimbulkan respon inflamasi. Respon inflamasi dapat terjadi karena dipicu oleh adanya stimulus dari infeksi (virus, bakteri, jamur, parasite), benda asing atau adanya reaksi imn pada tubuh manusia.²⁶

Saat respon inflamasi terjadi maka tubuh akan mengeluarkan makrofag sebagai agen yang berfungsi untuk memfagositosis bakteri sehingga akan menghasilkan sejumlah sitokin pro inflamasi yang akan membunuh patogen-patogen tersebut. Sistem imun dalam tubuh akan merespon adanya patogen-patogen tersebut dengan mengeluarkan sejumlah sitokin-sitokin seperti Interleukin-1, Interleukin-2, Interleukin-6, TNF, ataupun kemokin seperti CCL2 dan CCL5.²⁶

Pada saat masuknya berbagai macam patogen ke dalam tubuh *Antigen Presenting Cell* (APC) seperti makrofag dan sel dendritik dapat meningkatkan respon imun melalui pola pengenalan molekuler dengan patogen. *Pathogen Recognition Receptors* (PRR) yang ada pada APC akan mengenali molekul-molekul patogen tersebut dengan cara mengeluarkan berbagai macam sitokin yang akan merespons adanya inflamasi. *Toll-Like Receptors* (TLR) merupakan contoh PRR yang dapat dengan baik mengenali lipoprotein dinding sel bakteri dan lipopolisakarida. Adanya respon ini dapat meregulasi CD86 yang mengikuti interaksi makrofag dengan bakteri sebagai suatu respon imun bawaan.²¹

Untuk membantu pemberantasan patogen tersebut tubuh merekrut sel-sel tambahan ke tempat peradangan yaitu perangsangan dan pengeluaran sitokin-sitokin yang disekresikan oleh sel-sel inflamatori. Adanya sitokin-sitokin ini memungkinkan terjadi sintesis molekul adhesi pada permukaan sel endotel. Pada sel darah putih yang sedang bersirkulasi sementarapun akan berikatan dengan sel endotel sehingga akan membantu proses pemberantasan patogen di tempat terjadinya peradangan. Selain daripada itu pengaturan molekul adhesi juga melibatkan *micro* RNA.²¹

Pengeluaran sitokin-sitokin pro-inflamasi lainnya akan terus meningkat seiring dengan adanya produksi *Messenger Ribonucleid Acid* (mRNA) karena adanya factor pemicu berupa *Nuclear Factor-kB* (NF-kB), peningkatan sitokin pro-inflamasi yang banyak ditemukan adalah IL-1 Tidak hanya pengeluaran sitokin-sitokin pro-inflamatori pada saat sepsis beberapa substansi vasodilator akan dikeluarkan oleh tubuh contohnya NO, prostaglandin dan prostasiklin. Pengeluaran substansi-substansi vasodilator ini lah yang akhirnya dapat menyebabkan adanya kerusakan endotel dalam tubuh sehingga terjadi MOF.²



GAMBAR 2.2 Multiple Organ Failure

Dikutip dari: Davies²

Pengeluaran sitokin pro-inflamasi ini akan menyebabkan terbentuknya thrombin dan fibrin clot karena adanya stimulus pelepasan tissue factor dari monosit dan endotel yang berasal dari aktivasi rantai koagulasi. Karena adanya koagulasi dan pembentukan fibrin clot ini tubuh melakukan respon berupa pelepasan plasminogenactivator 1 dari platelet endothelium. Protein plasminogen activator yang menghasilkan PAI-1 ini berperan dalam penghancuran fibrin clot. Selain daripada itu berbagai jalur inflamasi dapat teraktivasi dan system fibrinolitik dalam tubuh dapat tertekan karena adanya aktivasi dari thrombin-activatable fibrinolysis yang terstimulus dari prokoagulan-prokoagulan thrombin.

Peningkatan vasodilatasi dan permeabilitas vascular juga dapat terjadi karena adanya kadar NO yang tinggi dalam tubuh. NO merupakan radikal bebas yang dapat bereaksi dengan superoksida untuk menghasilkan molekul-molekul toksik sehingga menyebabkan cedera jaringan dan terganggunya proses metabolisme seluler.²

Salah satu faktor yang sangat penting pada saat terjadinya sepsis adalah adanya stress oksidatif yang terjadi karena ketidakseimbangan antara ROS dan system antioxidant lainnya. Adanya ROS dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan organisme karena merusak komponen lipid, protein dan asam nukleat dalam tubuh. Oleh karena itu, ROS sering dikenal sebagai suatu molekul radikal bebas.²⁷

2.2.5 Interleukin 1B (IL-1B) Pada Sepsis

Pada saat sepsis terjadi tubuh manusia akan mengeluarkan berbagai macam respon imun terhadap adanya endotoksin, respon yang dapat terdeteksi adalah adanya suatu lipopolisakarida yang menempel pada dinding sel bakteri gram negatif. Pada saat endotoksin ada didalam tubuh, sel-sel imun akan mengenali endotoksin tersebut karena dianggap sebagai suatu *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPS). Makrofag merupakan salah satu sel yang memiliki reseptor untuk mengenali berbagai jenis PAMPS tersebut.¹¹

Pada saat terjadinya pengenalan antigen oleh sel imun tersebut makrofag akan mengeluarkan banyak sitokin-sitokin inflamasi. Pada sepsis ditunjukkan dengan adanya peningkatan dari beberapa sitokin pro-inflamasi, salah satunya

adalah interleukin-1. Karena adanya peningkatan dari sitokin inilah akhirnya tubuh menghasilkan suatu respon peradangan yang ditandai dari gejala-gejala SIRS serta *C-reaktif Protein (CRP)*.¹¹

Reseptor interleukin-1 dapat dikarakteristikan berdasarkan *extracellular immunoglobulin-like domains*. Adanya penempelan sitokin terhadap reseptornya terjadi karena adanya pengeluaran sitokin-sitokin pro-inflamasi yang terstimulus karena adanya pengenalan antigen oleh sel-sel imun. Reseptor interleukin-1 yang berperan sebagai reseptor sitokin pro-inflamasi adalah reseptor IL-R1.

Pengeluaran sitokin IL-1 dapat memediasi respon imun terhadap adanya suatu cedera atau infeksi, sehingga sitokin ini akan mengaktifkan sel endotel untuk menarik sirkulasi leukosit polimorfonuklear (PMN) untuk menuju tempat terjadinya peradangan. Selain daripada itu, sitokin ini dapat memasuki sirkulasi tubuh dan mengakibatkan timbulnya beberapa manifestasi klinis seperti demam dan gejala sistemik lainnya. Oleh karena itu, IL-1 dapat dikatakan sebagai penanda biologis adanya sepsis karena pada dasarnya IL-1 inilah yang bertanggung jawab terhadap adanya respon SIRS.¹¹

2.2.6 Hepar Dalam Keadaan Sepsis

Hepar merupakan suatu organ yang terbesar dalam tubuh manusia. Hepar berfungsi dalam proses homeostasis metabolik dan imunologis, hepar juga berfungsi sebagai detoksifikasi, keseimbangan hormone, sumber nutrisi, produksi energi, dan

masih banyak lagi. Karena berbagai macam fungsi fisiologis inilah hepar menjadi organ penting bagi tubuh manusia.⁵

Pada keadaan sepsis hepar dapat mengalami luka atau cedera karena adanya pathogen, racun, atau pengeluaran mediator inflamasi, sehingga hepar dapat terancam mengalami kerusakan atau kegagalan dan timbul suatu potensi adanya kematian. Karena adanya infeksi dari bakteri hepar memegang peran dalam pembersihan bakteri tersebut dengan memediasi respon inflamasi dan koagulasi.

Karena adanya factor-faktor ini memungkinkan terjadinya disfungsi hepatoseluler aktif dan yang dapat berkembang menjadi kerusakan hepar dan kemudian kegagalan hepar. Adanya perubahan hepatoselular ini ditandai dengan penurunan sintesis yang terjadi di hepar.

Liver Injury atau cedera pada hepar dapat diketahui dengan adanya perubahan pada hepar secara histologis. Walaupun perubahan histologis ini tidak signifikan di hepar tetapi biasanya menjadi tanda adanya kerusakan hepar dan gagal hepar. Perubahan histologis ini berupa lesi hepatic yang ditandai dengan adanya peradangan portal, nekrosis lobular, peradangan lobular dan apoptosis pada *hepatocellular cell*.⁵

2.3 Lipopolisakarida

Lipopolisakarida (LPS) adalah suatu endotoksin yang berada di membrane luar dinding sel bakteri gram negatif. LPS berstruktur amfilik dan bersifat tahan panas. Permeabilitas barrier bakteri dapat terjaga dari berbagai

molekul karena adanya struktur ini. Pada proses patogenesis infeksi bakteri gram negatif LPS memiliki kemampuan untuk dikenali oleh respon imun inang karena LPS dapat muncul dalam setiap interaksi yang terjadi antara inang dan bakteri seperti adhesi, kolonisasi, virulensi dan simbiosis. ²⁸

2.3.1 Lipopolisakarida dan Sepsis

Pada keadaan sepsis, struktur lipid yang ada pada LPS akan berikatan dengan LPS-binding protein yang merupakan struktur protein yang ada pada inang. Adanya perlekatan ini mengakibatkan LPS akan ditransfer ke CD14 di permukaan monosit., makrofag, dan neutrophil. Setelah itu, MD-2 yang merupakan reseptor yang berikatan dengan *Toll-Like Receptor* (TLR) akan menerima LPS tersebut, dan membentuk suatu kompleks molekul yang akan mentransmisikan sinyal pengenalan LPS ke bagian dalam sel. Sinyal yang ada akan dengan cepat memicu pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-1 (IL-1). ²⁸

2.4 Kerangka Pemikiran

Sepsis merupakan suatu kondisi peradangan pada tubuh yang terjadi karena adanya respon tidak teratur terhadap adanya infeksi. Respon inflamasi yang tidak teregulasi dengan baik ini bersifat sistemik sehingga dapat meimbulkan penurunan fungsi organ, tidak hanya ditempat terjadinya infeksi tetapi dapat juga menyerang organ-organ lainnya. Salah satu organ tersering yang mengalami kerusakan adalah organ hati.

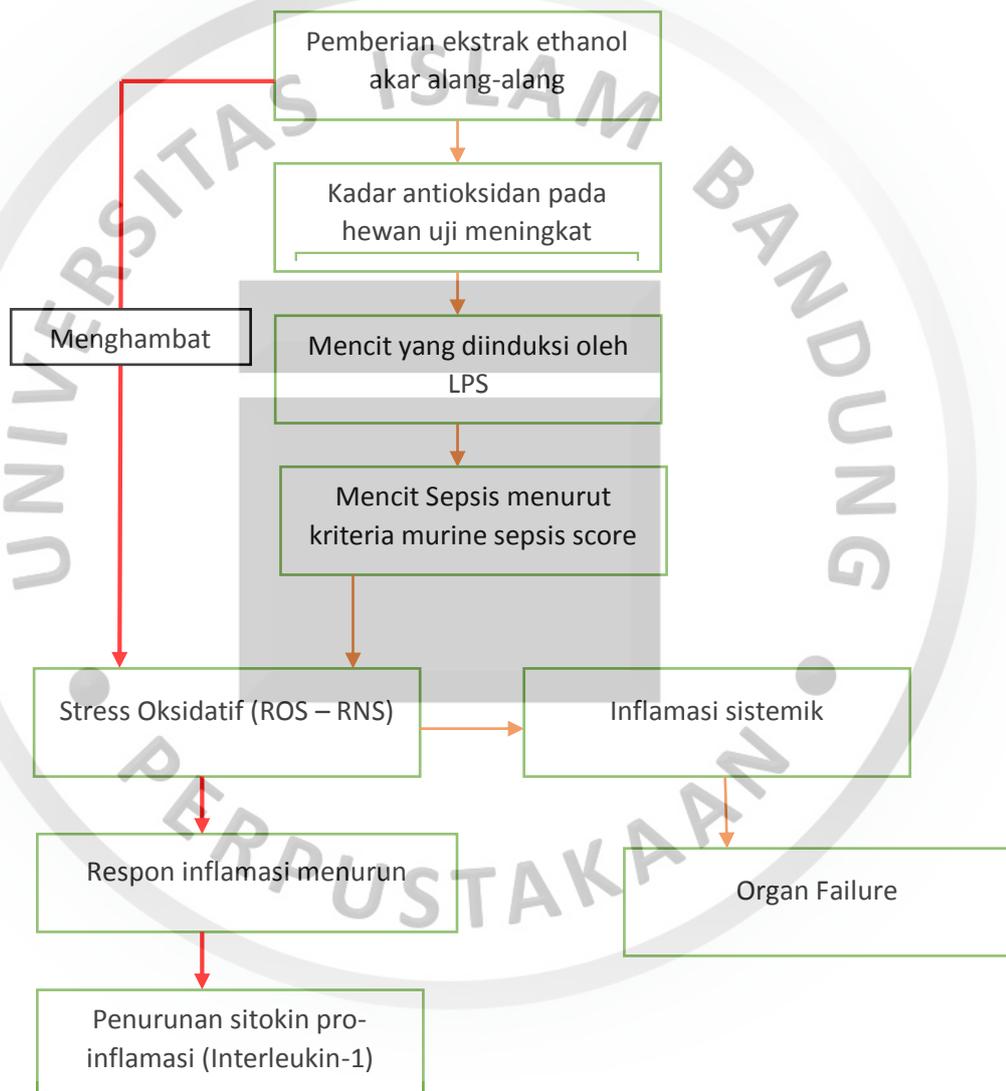
Hati dalam tubuh manusia memiliki berbagai peran fisiologis, salah satu fungsinya adalah pembersihan bakteri yang menjadi sumber utama infeksi. Adanya fungsi pembersihan ini dapat memediasi respon inflamasi dan koagulasi. Karena respon inflamasi tidak teregulasi dengan baik dapat mengakibatkan hati mengalami *injury* atau cedera yang berujung pada kerusakan hati dan kemudian kegagalan hati.⁵

Saat respon inflamasi terjadi inilah tubuh akan mengeluarkan makrofag untuk proses fagositosis dari bakteri atau patogen-patogen yang menjadi sumber infeksi. Sejumlah sitokin-sitokin pro-inflamasi akan dikeluarkan sebagai respon dari system imun tubuh yang teraktivasi. Sitokin yang menjadi biomarker pada saat terjadinya inflamasi ini adalah Interleukin-1.¹¹

Selain daripada itu, kerusakan organ yang terjadi pada sepsis diawali dengan adanya disfungsi sel, sehingga terjadi suatu kondisi stress oksidatif pada tubuh manusia. Adanya kondisi stress oksidatif ini beriringan dengan proses inflamasi terjadi. Sel-sel imun yang teraktivasi akan memproduksi ROS dan RNS sehingga kerusakan oksidatif terjadi pada beberapa molekul sel. Pada sepsis, kondisi ini dapat bertahan dan mengakibatkan kehilangan fungsi sel secara total.²⁹

Senyawa yang terkandung dalam ekstrak akar alang-alang memiliki efek antioksidan yang cukup signifikan, ini artinya ekstrak ethanol akar alang-alang berkontribusi dalam penurunan kerusakan sel yang dapat terjadi karena adanya stress oksidatif dari ROS dan RNS. Apabila aktivitas sel yang berhubungan dengan system imun dapat dihambat maka respon inflamasi yang terjadi akan menurun,

ditandai dengan penurunan sitokin yang menjadi biomarker pada saat sepsis, yaitu interleukin-1. Sehingga, peneliti menilai manfaat dari kandungan ekstrak ethanol akar alang-alang ini berfungsi sebagai antioksidan yang baik dengan menghambat terjadinya stress oksidatif.¹⁰



Gambar 2.3 Diagram Kerangka Pemikiran