

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sepsis memiliki arti sebagai respon sistemik terhadap infeksi dan merupakan sebuah sindroma klinis. Sepsis termasuk salah satu penyakit yang memiliki tingkat mortalitas yang tinggi. Hasil *review* terhadap 246 rekam medis dewasa dan 79 rekam medis anak-anak dengan usia rata-rata 17 tahun di empat rumah sakit yang berada di New York, didapatkan 82 orang pasien sepsis (25%) meninggal dunia, termasuk 65 orang (26%) pasien dewasa dan 17 orang (22%) pasien bayi dan anak-anak.<sup>1</sup> Di *Intensive Care Unit* (ICU) Rumah Sakit Dharmas Jakarta tercatat 60 pasien dengan sepsis diterima di ICU dalam waktu tiga bulan dengan tingkat mortalitas sebesar 68.3%.<sup>2</sup> Dari data yang dilampirkan diatas dapat disimpulkan bahwa sepsis memiliki morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi bahkan di era pengobatan modern termasuk di Indonesia. Progresi sepsis yang terjadi dapat menyebabkan kegagalan organ pada *severe sepsis*, hipotensi pada *shock septic*, dan tingkat mortalitas yang cukup tinggi.<sup>3</sup>

Sepsis terjadi karena adanya bakteri yang menginvasi tubuh manusia lewat darah. Bakteri ini, khususnya bakteri gram negatif, memiliki lapisan lipopolisakarida (LPS) pada membran luar kapsulnya yang merupakan endotoksin dari bakteri tersebut dan dapat menyebabkan munculnya gejala klinis pada pasien sepsis.<sup>4</sup> Lipopolisakarida kemudian akan berikatan dengan *Lipopolisakarida Binding Protein* (LBP) untuk masuk kedalam darah sehingga dapat berkembang

menjadi sepsis. Lipopolisakarida kemudian akan dikenali oleh *Pattern-Recognition Receptors*, yaitu *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) dan *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) yang memicu aktivasi dari sistem komplemen yaitu C3a dan C5a. C5a akan memicu sekresi dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan enzim granular yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan karena inflamasi. Pengeluaran dari ROS ini dapat menstimulasi pengeluaran dari gen inflamasi, seperti Interleukin 1 (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF).<sup>5</sup>

Lipopolisakarida ini akan meningkatkan sensitivitas dari insulin dan menghambat aktivitas glukoneogenesis sehingga dalam keadaan sepsis terjadi hipoglikemia. Hasil penelitian Hiroshi Tanaka et al menunjukkan bahwa LPS menekan aktivitas mRNA dari ekspresi gen *Glucose-6-Phosphatase* (G6Pase), sehingga ekspresi gen G6Pase ini akan menurun saat terjadinya sepsis, baik pada *mild* sepsis maupun *fulminant* sepsis. Adanya penurunan dari G6Pase ini bisa menjadi indikasi awal terjadinya sepsis.<sup>4,6</sup>

Aktivasi makrofag akan terjadi dengan adanya LPS, kemudian terjadilah fagositosis. Hasil dari fagositosis tersebut akan mengeluarkan *Nitric Oxide* (NO) yang diproduksi oleh L-Arginin dan ROS yang dikeluarkan oleh *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) *Oxidase Complex* sehingga bisa menyebabkan cedera jaringan.<sup>7,8</sup> *Nitric Oxide* merupakan suatu antioksidan yang disintesis dari tiga bentuk *isoform* berbeda, yaitu *inducible* NOS (iNOS), *endothelial* NOS, dan *neuronal* NOS. *Inducible* NOS diekspresikan dalam sel imun dan menghasilkan NO dalam jumlah besar ketika distimulasi oleh LPS. *Nitric Oxide* kemudian berikatan dengan *superoxide* ( $O^{\cdot-}$ ) membentuk *peroxynite* (NOO) yang dapat menyebabkan cedera jaringan.<sup>7</sup>

Penelitian yang dilakukan Polat dkk. menunjukkan bahwa terjadi peningkatan resisten antibiotik dan perubahan hemodinamik yang resisten terhadap obat saat sepsis, sehingga dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai modalitas pengobatan baru. Berbagai agen teurapetik telah digunakan selain antibiotik, namun hasilnya tidak memuaskan.<sup>9</sup> Kemudian muncul penelitian yang membuktikan bahwa ekstrak *ethanol* akar alang-alang memiliki kemampuan sebagai antioksidan dan antiinflamasi terhadap sepsis, sehingga pada penelitian ini digunakan ekstrak *ethanol* akar alang-alang sebagai suplementasi terhadap sepsis.<sup>10</sup>

Alang-alang merupakan rumput yang tersebar luas di sawah, hutan, dan area terbuka lainnya yang tumbuh secara liar. Alang-alang dianggap sebagai gulma oleh masyarakat, namun masyarakat dahulu kala menggunakan alang-alang ini sebagai bahan mencuci rambut yang dipercaya dapat menghitamkan rambut. Selain itu, banyak industri yang menggunakan alang-alang sebagai bahan baku dalam produksinya seperti sirup, obat-obatan, dan minuman kesehatan.<sup>11</sup> Saat ini telah banyak studi yang membuktikan bahwa ekstrak *ethanol* yang dihasilkan dari akar alang-alang mempunyai banyak manfaat. Suatu studi menunjukkan bahwa ekstrak *ethanol* akar alang-alang mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan antiinflamasi lewat senyawa flavonoid dan senyawa bioaktif isoeugenin yang dimilikinya.<sup>10</sup> Flavonoid dan isoeugenin berpengaruh dalam menghambat ekspresi iNOS dan *messenger Ribonucleic Acid* (mRNA) sitokin proinflamasi melalui peningkatan dari aktivitas *Glutation Peroxydase* (GPx) dan *Superoxide Dismutase* (SOD).<sup>8,12</sup>

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mirasari et al. mengenai efek ekstrak alang-alang terhadap glukoneogenesis, didapatkan hasil bahwa kadar

glukosa yang awalnya menurun pada keadaan sepsis menjadi meningkat walaupun tidak signifikan setelah dilakukan perlakuan dengan diberikan ekstrak *ethanol* akar alang-alang (*Imperata Cylindrica*). Ekstrak *ethanol* akar alang-alang meningkatkan aktivitas *Glutation Peroxydase* (GPx) dan *Superoxide Dismutase* (SOD), dimana keduanya merupakan antioksidan yang akan menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi dan penurunan ekspresi iNOS sehingga kadar glukosa dapat meningkat. Maka dari itu, peneliti tertarik untuk melanjutkan penelitian mengenai efek ekstrak *ethanol* akar alang-alang (*Imperata Cylindrica L.*) terhadap ekspresi gen G6Pase pada mencit (*Mus Muscularis*) model sepsis.

### 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak *ethanol* akar alang-alang (*Imperata Cylindrica*) dapat mempengaruhi ekspresi gen G6Pase pada mencit (*Mus Musculus*) model sepsis?
2. Berapakah dosis ekstrak *ethanol* akar alang-alang (*Imperata Cylindrica*) yang paling efektif untuk meningkatkan ekspresi gen G6Pase?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek ekstrak *ethanol* akar alang-alang (*Imperata Cylindrica*) terhadap ekspresi gen G6Pase pada mencit (*Mus Musculus*) model sepsis

2. Mengetahui dosis ekstrak *ethanol* akar alang-alang (*Imperata Cylindrica*) yang paling efektif untuk meningkatkan ekspresi gen G6Pase

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan mengenai manfaat ekstrak *ethanol* akar alang-alang (*Imperata Cylindrica*) sebagai antioksidan dan antiinflamasi terhadap keadaan sepsis khususnya untuk kerusakan hepar.

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan referensi mengenai pengobatan sepsis menggunakan ekstrak *ethanol* akar alang-alang (*Imperata Cylindrica*) bagi pengembang obat atau ahli farmasi.