

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Sepsis merupakan penyakit yang kompleks dan masalah kesehatan dunia karena patogenesis yang sangat kompleks dan pengobatan yang sulit serta angka mortalitas yang tinggi meskipun selalu terjadi perkembangan antibiotik yang baru. Sepsis terjadi di beberapa negara dengan angka kejadian yang tinggi dan kejadiannya masih terus meningkat. Di USA lebih dari 750.000 penderita tiap tahun dan kejadiannya masih terus meningkat serta 210.000 meninggal dunia. Meskipun selalu terjadi perkembangan antibiotik dan terapi perawatan intensif, sepsis menimbulkan angka kematian yang tinggi di hampir semua ICU. Sepsis akan menyebabkan terjadinya syok sehingga berdampak pada kerusakan organ. Respons sepsis dapat dipicu oleh trauma jaringan, *ischemia-reperfusion injury*, kuman gram positif dan gram negatif, fungi serta endotoxin. Dari data-data penelitian terapi inovatif dan *clinical trial* belum menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam 40 tahun terakhir.^{1,2,3,4}

Pada sepsis terdapat beberapa kejadian terhadap respons sistemik seperti adanya produksi mediator-mediator inflamasi atau sitokin. *Nitric oxide (NO)* merupakan suatu mediator seluler, dan diproduksi oleh salah satu dari tiga NO sintase: neuronal NOS (*nitric oxide synthase*), endothelial NOS, dan *inducible*

NOS (iNOS). iNOS dihasilkan sejumlah tipe sel dan merupakan mediator kunci dari beberapa respons imunologi. iNOS berperan dalam pelepasan NO memegang peranan penting dalam patogenesis syok septik.^{1,2,5,6,7,8}

NO merupakan vasodilator endogen dan inhibitor terhadap agregasi patelelet yang dilepaskan oleh endotel vaskuler dan memiliki kerja yang sinergis dengan prostasiklin. Zat ini mengontrol tekanan darah dengan cara vasodilatasi.⁹

Lipopolisakarida (LPS) merupakan salah satu faktor patogenik terjadinya sepsis. Dalam respons terhadap LPS, sel *host* melepaskan bermacam-macam sitokin inflamasi dan meningkatkan ekspresi NO serta mengakibatkan terbentuknya NO dalam jumlah besar sehingga dapat menyebabkan hipotensi sistemik dan proses apoptosis yang mengarah pada kegagalan organ. Interferon (IFN) endogen secara signifikan menambah induksi iNOS *messenger Ribonucleid acid* (mRNA) *in vivo* dengan adanya LPS. Produksi NO pada paru dan hepar menyebabkan hipotensi sistemik dan depresi miokardial yang menandai syok septik.^{1,2,5,6,7,8}

Paparan LPS terhadap makrofag *in vitro* menimbulkan ekspresi *tumor necrosis factor* (TNF) dan *interleukin* (IL)-1 sebagai akibat dari perlawanan terhadap LPS. Penelitian-penelitian terakhir menunjukkan bahwa LPS menurunkan kemampuan IFN-gamma atau LPS untuk memacu iNOS pada kultur makrofag sehingga dengan demikian NO akan mengalami penurunan.^{10,11}

Pada penelitian ini paparan LPS dilakukan terhadap mencit dengan penyuntikan intraperitoneal karena pada intraperitoneal memiliki banyak makrofag yang merupakan tipe sel spesifik untuk iNOS yang dipicu oleh LPS.^{10,11.}

Antioksidan adalah sekelompok mikronutrien yang banyak terdapat pada buah-buahan, sayuran dan jamur tertentu. Antioksidan merupakan salah satu mekanisme penting dari pertahanan tubuh untuk menangkal radikal bebas, melindungi *Deoxy ribonucleid acid* (DNA) dari kerusakan akibat dari stress oksidatif dengan menghambat dan menetralisasi radikal bebas, yaitu dengan cara menyerap molekul – molekul oksigen yang tidak stabil.¹² Vitamin C merupakan antioksidan kuat, hidrofilik, nonenzimatik yang mempunyai prinsip kerja antioksidan dan terletak di ekstraseluler ini kemampuannya memberikan ion hidrogen, sehingga radikal bebas menjadi molekul yang stabil, diduga berperan dalam mencegah kerusakan endotel vaskuler dan pada saat tertentu dapat bertindak sebagai prooksidan. Kebutuhan vitamin C yang direkomendasikan dalam satu hari 100 -200 mg / hari iv.³¹ Helen F Galley *et al*, pemberian vitamin C pada dosis besar akan berubah menjadi prooksidan¹⁵, ini yang akan meningkatkan ekspresi dari fosfolipase A₂ dan siklooksigenase (COX)-1 sitosolik dan memicu pelepasan sitokin monosit dan limfosit manusia sehingga pelepasan NO akan meningkat.^{13,14}

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian vitamin C 0.52 mg, 1.04 mg dan 2.6 mg intravena perhari akan menurunkan kadar NO makrofag pada mencit yang disuntik lipopolisakarida intraperitoneal ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum :

Membuktikan efek pemberian vitamin C 0.52 mg, 1.04 mg dan 2.6 mg intravena perhari pada mencit yang disuntik LPS intraperitoneal terhadap penurunan kadar NO makrofag.

1.3.2. Tujuan khusus :

1. Menilai adanya perbedaan kadar NO makrofag antara mencit yang disuntik LPS yang mendapat vitamin C 0.52 mg, 1.04 mg dan 2.6 mg intravena perhari dengan yang tidak mendapat vitamin C intravena.
2. Membuktikan terjadinya penurunan kadar NO makrofag pada mencit yang disuntik LPS yang diberi vitamin C intravena.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Mengetahui efektifitas pemberian vitamin C pada kondisi sepsis dalam berbagai dosis.
2. Penelitian ini dapat dijadikan sumbangan teori dalam upaya menerangkan pengaruh pemberian vitamin C terhadap kejadian sepsis
3. Penelitian ini dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut.

1.5. Originalitas

Helen F Galley <i>et al</i> ¹⁵	Vitamin C pada pasien sepsis bisa berperan sebagai antioksidan dan sebagai prooksidan pada dosis 1 gram / hari iv. Judul: <i>Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading</i> Jurnal: <i>Free Radical Biology and Medicine</i> . 1996
Long CL <i>et al</i> ¹⁶	Pemberian asam ascorbat dosis 300 mg/hari oral pada tikus sepsis dapat melindungi sel dari kerusakan radikal bebas dan bermanfaat untuk sel bertahan hidup Judul:

	<p><i>Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured</i></p> <p>Jurnal:</p> <p><i>The Journal of Surgical Research</i>, Feb 2003</p>
Jameson, Shiji <i>et al</i> ¹⁷	<p>Pasien sepsis kadar konsentrasi vitamin C dalam plasma menurun sehingga perlu diberikan vitamin C untuk dapat melindungi sel dari kerusakan dan terjadinya kerusakan pada organ.</p> <p>Judul:</p> <p><i>Oxidative stress in sepsis in children</i></p> <p>Jurnal:</p> <p><i>Indian Journal of Medical Research</i>, Feb 2007</p>

BAB II

Tinjauan Pustaka