

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis merupakan sindroma klinik akibat respon yang berlebihan dari sistem imun yang distimulasi oleh mikroba atau bakteri yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, kegagalan organ, dan kematian.¹ Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ yang letaknya jauh dari fokal infeksi disebut dengan *severe sepsis*. Sepsis dan komplikasinya merupakan penyebab tersering tingginya angka morbiditas dan mortalitas di ICU.² Studi epidemiologi di Amerika Serikat memperlihatkan bahwa angka kejadian sepsis mencapai 750 juta pasien dirawat dirumah sakit dari tahun 1979-2000, didapatkan 10.319.418 diantaranya adalah kasus sepsis.³ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh The Management of Severe Sepsis in Asia's Intensive Care Units (MOSAIC) study group dengan melibatkan 16 negara di Asia pada tahun 2009, menyebutkan bahwa angka kematian di rumah sakit akibat sepsis adalah 44,5%.⁴ Pada tahun 2015, dilakukan penelitian terkait dengan demam, sepsis, tifoid dan HIV. Penelitian sepsis bertujuan untuk memperoleh data penyebab terjadinya penyakit sepsis pada dewasa dan anak-anak. Lokasi penelitian adalah RS dr. Wahidin Sudiro Husodo Makassar dan RS Sardjito Yogyakarta. Data yang diperoleh sampai dengan Mei 2015 berjumlah 42 pasien di RS Wahidin Sudiro Husodo dan 43 pasien di RS Sardjito dari target masing-masing 125 kasus.⁵ Hal ini tentu menjadi suatu hal yang tidak bisa diacuhkan begitu saja. Diperlukan ketepatan dalam melakukan tindakan dan

diagnosis dini dari gejala yang muncul agar dapat menghindarkan penderita sepsis dari kematian.

Dalam hal penanganan sepsis, biasanya pasien akan dimasukkan kedalam *Intensive Care Unit* (ICU). Ini dilakukan dikarenakan pada penderita sepsis cenderung ditemukan adanya komplikasi menyeluruh pada sistem organ tubuh. Terapi sepsis di masa depan mungkin akan lebih berkembang seiring dengan pemahaman yang lebih baik tentang patofisiologi sepsis.⁶

Diagnosis sepsis sering menggunakan biomarker, antara lain asam laktat, *C-reactive protein* dan procalcitonin. Biomarker yang digunakan bertujuan untuk dapat memberikan intervensi dini sehingga risiko kematian akibat sepsis dapat dikurangi.⁷ Sedangkan *gold standard* untuk mendiagnosis sepsis adalah pemeriksaan kultur bakteri yang memerlukan waktu lebih lama.⁸

Melatonin adalah radikal bebas yang sangat poten dan secara tidak langsung berfungsi sebagai antioksidan. Pengobatan melatonin sangat efektif pada keadaan iskemia atau reperfusi. Melatonin adalah produk endogen dengan penyerapan yang baik melalui injeksi intravena atau oral. Toksisitas serius akibat pemberian melatonin tidak muncul pada pemakaian dosis tinggi.⁹ Melatonin merupakan salah satu obat yang sedang dikembangkan sebagai terapi sepsis. Melatonin dapat mengurangi kadar sitokin inflamasi, stress oksidatif dan disfungsi mitokondria. Melatonin sangat efektif digunakan pada keadaan hipoksia jaringan. Keadaan tersebut menyebabkan peningkatan kadar asam laktat melalui mekanisme glikolisis anaerob sehingga melatonin dapat menurunkan kadar asam laktat yang meningkat saat sepsis.^{10,11}

Dengan memperhatikan hasil penelitian terdahulu, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh melatonin terhadap kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis dengan menggunakan marker asam laktat.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut : Apakah pemberian melatonin dapat menurunkan kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui pengaruh melatonin terhadap kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis.
2. Memperoleh informasi melatonin dalam menurunkan kadar asam laktat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis.
2. Mengetahui kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis yang mendapat melatonin.
3. Mengetahui kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis yang tidak mendapat melatonin.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Ilmu Pengetahuan

Penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang pengaruh pemberian melatonin terhadap kadar asam laktat pada kondisi sepsis.

1.4.2 Kesehatan

Mengetahui pengaruh melatonin dalam menurunkan kadar asam laktat yang diharapkan dapat digunakan untuk pengelolaan pasien-pasien sepsis.

1.4.3 Penelitian Selanjutnya

Landasan bagi penelitian selanjutnya, baik pre klinik maupun klinik, untuk lebih mendalami dan menyempurnakan pemahaman mengenai efek pemberian melatonin terhadap kadar asam laktat.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Judul	Metode	Hasil Penelitian
1.	Lowes David, et al. <i>Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat models of acute sepsis.</i> Br J Anaesth. 2013;110(3):472-480. ¹²	<p>Jenis dan desain : eksperimental murni dengan <i>pre-test and post-test control group design.</i></p> <p>Subjek : tikus jantan dewasa Sprague-Dawley.</p> <p>Variabel bebas : menurunkan IL-6 dan stres oksidatif, meningkatkan fungsi mitokondria, dan menurunkan marker biokimia.</p> <p>Variabel terikat : antioksidan yang melindungi mitokondria.</p>	<p>Melatonin, mitoQ, dan mitoE terbukti dapat berfungsi sebagai antioksidan. Ketiganya memiliki efek proteksi yang mirip satu sama lain dengan cara meningkatkan respirasi mitokondria, mengurangi stres oksidatif, dan menurunkan kadar interleukin-6. Dibandingkan tikus kontrol, tikus yang diberi antioksidan memiliki kadar penanda biokimia disfungsi organ yang lebih tinggi, termasuk aktivitas alanin plasma amino-trasferase dan konsentrasi kreatinin.</p>

<p>2. Sener et al. <i>Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis.</i> Surg Today. 2005;35(1):52-59.¹³</p>	<p>Jenis dan desain : eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i>. Subjek : tikus wistar albino. Variabel bebas : kerusakan organ akibat stres oksidatif Variabel terikat : melatonin</p>	<p>Melatonin memiliki efek proteksi organ terhadap cedera oksidatif akibat sepsis.</p>
<p>3. Escame, Germaine et al. <i>Melatonin counteracts lipopolysaccharide-induced expression and activity of mitochondrial nitric oxide synthase in rats.</i> FASEB J. 2003;17(8):932-934.¹⁴</p>	<p>Jenis dan desain : eksperimental dengan <i>post-test only control group design</i>. Subjek : tikus wistar jantan. Variabel bebas : ekspresi dan aktivitas <i>nitric oxide synthase</i> mitokondria. Variabel terikat : melatonin mencegah induksi dari LPS.</p>	<p>Melatonin mencegah kerusakan oksidatif mitokondria dan menghambat ekspresi iNOS diinduksi oleh bakteri lipopolisakarida (LPS). Melatonin melindungi mitokondria dari kerusakan akibat sepsis.</p>
<p>4. Yavuz, M T et al. <i>Effects of melatonin on Candida sepsis in an experimental rat models.</i> Adv Ther. 24(1):91-100.¹⁵</p>	<p>Jenis dan desain : eksperimental dengan <i>pre-test dan post-test control group design</i>. Subjek : tikus wistar jantan Variabel bebas : Melatonin menurunkan kandida yang mengalami sepsis Variabel terikat : efek melatonin.</p>	<p>Melatonin memiliki manfaat terapeutik pada Candida sepsis dan dalam pengobatan antimycotic klasik karena efek regulasi kekebalan tubuh. Melatonin menurunkan TNF-alpha dan V-CAM tapi secara statistik tidak signifikan.</p>

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Pada penelitian sebelumnya pengaruh melatonin terhadap sepsis dilihat dari fungsi mitokondria, stres oksidatif, interleukin-6, penanda biokimia disfungsi organ, *malondialdehyde* (MDA), *glutathione* (GSH), *myeloperoxidase* (MPO) *activity*, histologi jaringan, *mitochondria nitric oxide* (mtNO), *TNF-alpha*, *V-CAM*, *ELAM-1*, sedangkan pada penelitian ini pengaruh melatonin terhadap sepsis dilihat dari kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis.