

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis adalah suatu sindroma klinik yang terjadi disebabkan adanya respon tubuh yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme. Gejala yang terjadi panas, takikardia, takipnea, hipotensi, disfungsi organ berhubungan dengan gangguan sirkulasi darah dan kenaikan atau penurunan sel darah putih. Sepsis dapat dibedakan menjadi sepsis berat (disfungsi organ akut sekunder untuk dicurigai infeksi) dan syok septik (sepsis berat ditambah hipotensi dengan adanya resusitasi cairan) yang merupakan penyebab penting kematian.¹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di lima negara berpenghasilan tinggi (Amerika Serikat, Inggris, Perancis, Australia, dan Selandia Baru) di 1995-2002 menunjukkan variasi yang luas dalam kejadian sepsis berat untuk setiap tahunnya, mulai dari 51-300 kasus per 100.000 penduduk. Penelitian yang dilakukan dengan data dari 91 ICU di Inggris, Wales, dan Irlandia Utara melaporkan kejadian tahunan 51 kasus sepsis berat per 100.000 orang. Temuan ini sesuai dengan penelitian kohort berbasis di Inggris lain yang melaporkan kejadian 66 kasus per 100.000 per penduduk. Perkiraan terbaru dari penelitian kasus untuk sepsis berkisar antara 14,7% -28,6% . Penelitian di AS dan dari 35,0% -53,6% di Eropa. Hampir sepertiga dari semua penerimaan ICU di Inggris terkait dengan sepsis dan sekitar setengah dari pasien ini meninggal, dilaporkan bahwa satu

dari 20 kematian di Inggris pada 2001-2010 dikaitkan dengan sepsis.² Penelitian tersebut meningkat 1,5% /tahun, peningkatan menjadu jutaan kasus per tahun sampai pada tahun 2020.³ 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 di RS dr Wahidin Sudiro Husodo Makassar dan RS Sardjito Yogyakarta, sampai dengan Mei 2015 berjumlah 42 pasien di RS Wahidin Sudiro Husodo dan 43 pasien di RS Sardjito dari target masing-masing 125 kasus.⁴

Penanganan sepsis dengan identifikasi dan intervensi berjenjang dengan target resusitasi yang telah ditentukan dalam protokol penatalaksanaan di unit gawat darurat atau di ruang perawatan intensif maupun non-intensif, yaitu dengan menerapkan EGDT.⁵ Pemeriksaan penunjang yang bisa diperoleh dengan waktu relatif cepat antara lain *C reactive protein (CRP)*, *absolute neutrophil count (ANC)*, total leukosit, *procalcitonin (PCT)*. Pemeriksaan sederhana yang relatif tersedia di setiap tempat pelayanan kesehatan adalah pemeriksaan darah perifer lengkap , hitung jenis dan CRP. CRP merupakan protein fase akut yang dibentuk di hati (oleh sel hepatosit) akibat adanya proses peradangan atau infeksi.⁶

Melatonin dikenal oleh para profesional medis dan awam atas tindakan hipnotisnya. Melatonin adalah produk endogen dengan penyerapan yang baik dengan oral dan injeksi intravena. Berdasarkan beberapa fungsinya memiliki potensi untuk mengambil tempat bagi obat

bisus, karena menjadi pilihan yang menarik sebagai *anxiolytic* dan obat penenang, untuk induksi anestesi umum sebagai hipnotis atau sebagai induksi adjuvant dan peri-operatif untuk analgesia, mengurangi peradangan dan untuk menyediakan kondisi operasi yang menguntungkan.⁷

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas maka peneliti ingin meneliti seberapa besar pengaruh melatonin terhadap jumlah leukosit tikus wistar model sepsis.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui pengaruh melatonin terhadap jumlah leukosit pada tikus wistar model sepsis.
2. Memperoleh informasi melatonin dapat menurunkan jumlah leukosit.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah leukosit pada tikus wistar model sepsis.
2. Mengetahui jumlah leukosit pada tikus wistar model sepsis yang mendapat melatonin.
3. Mengetahui jumlah leukosit pada tikus wistar model sepsis yang tidak mendapat melatonin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Ilmu Pengetahuan

Peneliti diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang pengaruh pemberian melatonin terhadap jumlah leukosit.

1.4.1 Kesehatan

Mengetahui pengaruh melatonin dalam menurunkan jumlah leukosit yang diharapkan dapat digunakan untuk pengelolaan sepsis.

1.4.1 Penelitian Selanjutnya

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

1.5 Orisinalitas

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No	Judul	Metode	Hasil Penelitian
1	Dong WG et al. <i>Effect of melatonin on the expression of iNOS and COX-2 in rat models of colitis.</i> 2003;9(6):1307-1311. ⁸	Jenis dan desain : Eksperimental murni dengan post-test only control group design. Subjek : <i>Sprague - Dawley</i> (SD) tikus dari kedua jenis kelamin Variabel bebas: <i>Colonic prostaglandin E2 (PGE2), nitric oxide (NO), iNOS dan COX-2</i> Variabel terikat : melatonin	Melatonin memiliki efek proteksi pada cedera kolon yang disebabkan oleh asam asetat dan TNBS enema.

2	Sener,et al. <i>Melatonin protects agaist oxidative organ injury in a rat model of sepsis Surg Today.</i> 2005;35(1):52-59. ⁹	<p>Jenis dan desain : eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i>.</p> <p>Subjek : Tikus Wistar Albino.</p> <p>Variabel bebas : Kerusakan organ.</p> <p>Variabel terikat : Melatonin.</p>	Melatonin memiliki efek proteksi organ terhadap cedera oksidatif akibat sepsis.
3.	Escames, Germaine et al. <i>Melatonin counteracts lipopolysaccharide-induced expression and activity of mitochondrial nitric oxide synthase in rats. FASEB J.</i> 2003;17(8):932-934. ¹⁰	<p>Jenis dan desain : eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i>.</p> <p>Subjek : Tikus Wistar Jantan.</p> <p>Variabel bebas : ekspresi dan aktivitas sintesis nitrat oksida mitokondria.</p> <p>Variabel terikat : Melatonin mencegah lipopolisakarida.</p>	Melatonin mencegah kerusakan oksidatif mitokondria dan menghambat ekspresi iNOS diinduksi oleh bakteri lipopolisakarida (LPS). Melatonin melindungi mitokondria dari kerusakan akibat sepsis.
4	Yavuz,M T et al. <i>Effects of melatonin on Candida sepsis in an experimental rat model.</i> 24(1):91-100. ¹¹	<p>Jenis dan desain : eksperimental murni dengan <i>pre post-test only control group design</i>.</p> <p>Subjek : Tikus Wistar Jantan.</p> <p>Variabel bebas : Candida yang mengalami sepsis.</p> <p>Variabel terikat : Efek pemberian melatonin.</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.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian sebelumnya meneliti tentang pengaruh melatonin terhadap sepsis yang dilihat

dari *lipopolysaccharide* (LPS), *plus peptidoglycan G* (PepG), *malondialdehyde* (MDA), *glutathione* (GSH), *myeloperoxidase* (MPO) *activity*, histologi jaringan, *mitokondria nitric oxide* (mtNO), *InterLeukin-6*(IL-6), *Tumor Necrotizing Alpha* (TNF-Alpha), *vascular cell adhesion molecule-1*(V-CAM), *E Selectin/endothelial-leukocyte adhesion molecule 1* (ELAM-1), sedangkan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh melatonin terhadap sepsis dengan melihat jumlah leukosit pada model sepsis tikus wistar

