

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1.Latar Belakang**

Peritonitis adalah keadaan dimana terjadi kontaminasi mikroba pada rongga peritoneum. Berdasarkan etiologi peritonitis diklasifikasikan menjadi peritonitis primer, peritonitis sekunder dan peritonitis tersier. Peritonitis primer terjadi ketika mikroba menginvasi rongga peritoneum melalui penyebaran hematogen dari sumber infeksi yang jauh atau inokulasi langsung. Peritonitis sekunder terjadi ketika rongga peritoneum terkontaminasi mikroba akibat adanya perforasi dari organ intraabdomen. Pasien yang gagal dalam terapi standar peritonitis akan jatuh ke dalam peritonitis tertier (persisten).<sup>1</sup>

Suatu studi observasional multisenter yang dilakukan di 68 institusi medis di seluruh dunia selama periode studi enam bulan (Oktober 2012 - Maret 2013) didapatkan bahwa insiden peritonitis sebesar 827 kasus.<sup>2</sup>

Selama kurun waktu antara Januari 2019 sampai dengan Desember 2010 terdapat 73 pasien yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang dengan diagnosis peritonitis generalisata. Penyebab terbanyak peritonitis generalisata adalah perforasi ileum (29,4%). Penderita peritonitis generalisata memiliki resiko kematian 8,18 kali bila disertai dengan kegagalan organ dan 1,67 kali bila durasi terjadinya peritonitis lebih dari atau sama dengan 24 jam.<sup>3</sup>

Produk bakteri seperti komponen dinding sel akan terikat ke reseptor sistem imun atau reseptor pada sel endotel dan menginisiasi respon inflamasi. Akibat proses ini terjadi proses pelepasan sitokin pro-inflamasi. Sitokin akan

menstimulasi sel imun, sel endotel dan sel epitelial yang menyebabkan peningkatan produksi dari *reactive oxygen species* (ROS) seperti superoksida ( $O_2^-$ ), nitrogen oksida (NO), atau peroxynitrite ( $ONOO^-$ ). Stres oksidatif terjadi ketika pembentukan ROS melampaui dari jumlah antioksidan yang tersedia dalam tubuh. Reaksi yang berlebihan dari proses ini dapat menyebabkan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), sepsis maupun syok sepsis.<sup>4</sup>

Dalam sebuah penelitian observasional retrospektif di 81 rumah sakit di Negara Bagian Washington antara tahun 1997 dan 2000, 11.200 pasien memiliki diagnosis peritonitis sekunder, dengan tingkat keseluruhan 9,3 per 1.000 rawat inap. Sekitar 11% pasien dengan peritonitis dalam kelompok ini berkembang sepsis berat, dengan kegagalan organ tunggal pada 74% pasien dan kegagalan multi-organ pada 20%. Kematian keseluruhan pada pasien dengan peritonitis adalah 6%, tetapi mortalitas naik menjadi 34% untuk pasien dengan sepsis berat. Pasien dengan peritonitis yang mengalami sepsis berat lebih tua (68 (SD 19) v 46 (25) tahun;  $P < 0,001$ ) dan lebih mungkin mengalami disfungsi organ pra-morbid.<sup>5</sup> Studi WISS (WSES cIAIs Score Study) menunjukkan bahwa sepsis secara signifikan mempengaruhi tingkat kematian, ini hanya 1,2% tanpa adanya sepsis, meningkat menjadi 4,4% ketika sepsis dipresentasikan dan 71,8% ketika syok sepsis terjadi.<sup>6</sup>

Dalam rangka perlindungan terhadap serangan ROS, tubuh manusia memiliki suatu sistem antioksidan yang terorganisir, baik antioksidan enzimatik maupun antioksidan nonenzimatik, yang bekerja secara sinergis. Antioksidan

melindungi sel tubuh terhadap kerusakan oksidatif dan dapat mencegah produksi dari produk– produk oksidatif.<sup>7</sup>

Reaksi antara ROS dengan asam lemak tak jenuh ganda (pada dinding sel) akan menghasilkan pembentukan aldehid, seperti MDA, melalui proses peroksidasi lipid. Di antara *biomarker* (penanda) stres oksidatif, yang paling sering digunakan sebagai parameter laboratorium adalah peroksidase lipid dan protein karbonilasi. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa MDA merupakan komponen pengukuran terhadap peroksidasi lipid yang bersifat stabil dan akurat, dan telah membantu menjelaskan peranan stres oksidatif pada sejumlah penyakit yang berperan dalam proses terjadinya inflamasi.<sup>8</sup>

Sebuah penelitian mengenai hubungan kadar MDA serum yang tinggi dengan tingkat keparahan dan mortalitas pada pasien sepsis menemukan bahwa kadar MDA serum yang tinggi yang bertahan selama minggu pertama dikaitkan dengan tingkat keparahan dan kematian pada pasien sepsis. Kadar MDA serum yang lebih tinggi pada pasien sepsis pada hari pertama ( $p < 0,001$ ), hari keempat ( $p < 0,001$ ) dan hari delapan ( $p < 0,001$ ) diagnosis dibandingkan pada kontrol yang sehat. Kadar MDA serum berkorelasi positif dengan asam laktat dan SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) selama minggu pertama.<sup>9</sup> Pada penelitian lainnya juga dikatakan bahwa pasien sepsis memiliki tingkat serum MDA rata-rata yang lebih tinggi daripada kontrol yang sehat yang masing-masing mencerminkan keadaan hiperoksidasi lipid. Juga ditemukan bahwa tingkat antioksidan secara signifikan lebih sedikit pada pasien sepsis jika dibandingkan dengan kontrol.<sup>10</sup>

Jaringan mengandung beberapa enzim yang mengais ROS (Superoksida dismutase (SOD), peroksidase dan Glutation peroksidase (GPx)) untuk mengontrol tingkat ROS dan melindungi sel-sel di bawah kondisi stress oksidatif. Rangkaian proses enzimatik tersebut diperlukan untuk regenerasi bentuk aktif antioksidan (reduktase monodehidroaskorbat, reduktase dehidroaskorbat dan reduktase GSH).<sup>4</sup>

Salah satu antioksidan terpenting adalah Glutation (GSH), antioksidan utama thiol dan penyangga redoks sel. GSH tripeptida (-glutamylcysteinylglycine) adalah senyawa yang berlimpah dalam jaringan. Glutation ditemukan di hampir semua bagian sel: sitosol, retikulum endoplasma dan mitokondria. Glutation bersama dengan bentuk teroksidasinya (GSSG) akan mempertahankan keseimbangan redoks di kompartemen seluler.<sup>4</sup>

Pada keadaan sepsis terjadi ketidakseimbangan redoks akibat peningkatan stres oksidatif dan depresi konsentrasi antioksidan endogen. Pemberian suplementasi antioksidan yang bertujuan untuk mengembalikan keseimbangan redoks yang memadai mulai dikembangkan.<sup>11</sup> Pada penelitian mengenai efek pemberian ekstrak antioksidan pada tikus model peritonitis didapatkan bahwa pemberian antioksidan secara signifikan menurunkan level MDA yang meningkat pada kelompok peritonitis jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Juga ditemukan bahwa antioksidan menurunkan level NO pada kelompok pasien dengan peritonitis.<sup>12,13</sup>

Pemberian glutathione sebagai suplemen antioksidan diharapkan dapat menjadi tambahan ketersediaan antioksidan dalam tubuh dalam menghadapi

stress oksidatif yang terjadi pada pasien dengan peritonitis. Dengan mencegah terjadinya stress oksidatif maka diharapkan akan mencegah pasien jatuh kedalam keadaan sepsis. Pada penelitian ini akan diteliti mengenai pemberian Glutation sebagai terapi adjuvant terhadap penurunan kadar NO dan MDA pada tikus Wistar model peritonitis.

## **1.2.Rumusan Masalah**

Bagaimana efek pemberian Glutation sebagai terapi adjuvant terhadap kadar NO dan MDA pada tikus Wistar yang diinduksi peritonitis?

## **1.3.Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Menganalisis efek pemberian Glutation sebagai terapi adjuvant terhadap kadar NO dan MDA pada tikus Wistar model peritonitis

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menganalisis efek pemberian Glutation sebagai terapi adjuvant terhadap kadar MDA pada tikus Wistar model peritonitis.
2. Menganalisis efek pemberian Glutation sebagai terapi adjuvant terhadap kadar NO pada tikus Wistar yang model peritonitis.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Di bidang akademik, penelitian ini dapat menambah keilmuan dan wawasan tentang pemberian Glutation sebagai terapi adjuvant terhadap penurunan kadar NO dan MDA pada pasien dengan peritonitis.
2. Sebagai bahan acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai efek pemberian antioksidan pada pasien dengan peritonitis.
3. Di bidang IPTEK dan pengembangan institusi, dengan penelitian ini didapatkan desain dan realisasi preparat Glutation yang dapat menjadi terobosan untuk terapi tambahan pada pasien dengan peritonitis sehingga meningkatkan derajat kesehatan masyarakat serta menghasilkan produk unggulan teknologi dibidang kesehatan. Dengan ini dapat memberikan sumbangsih pada program riset unggulan Undip, yang bertitik berat pada pengembangan teknologi kedokteran sehingga meningkatkan derajat kesehatan secara berkelanjutan.

## 1.5. Penelitian Terdahulu

Tabel 1. Originalitas Penelitian

No.	Penulis	Judul/Penerbit	Tahun	Desain	Hasil
1.	Altincik A, Sonmez F, Yenisey C, Duman S, Can A, Akev N, Kirdar S, et al	<b>Effects of <i>Aloe vera</i> leaf gel extract on rat peritonitis model<sup>12</sup></b>	2014	Eksperimental	- Aloe vera gel (AV) secara signifikan menurunkan level peritoneal MDA dan NO yang meningkat pada kelompok peritonitis dibandingkan dengan kontrol.
2.	Daga MK, Khan NA, Singh H, Chhoda A, Mattoo S, Gupta BK.	<b>Markers of Oxidative Stress and Clinical Outcome in Critically ill Septic Patients: A Preliminary Study from North India<sup>10</sup></b>	2016	Non-interventional clinical case-control study	- Pasien sepsis memiliki tingkat serum MDA rata-rata yang lebih tinggi daripada kontrol yang sehat. - Tingkat antioksidan secara signifikan lebih sedikit pada pasien dibandingkan kontrol.
3.	Falcao TR, Araujo AA, Soares LAL, Ramos, TM, Bezerra ICF, Ferreira MRA, et al	<b>Crude extract and fractions from <i>Eugenia uniflora</i> Linn leaves showed anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial activities<sup>13</sup></b>	2018	Eksperimental	- Pemberian Crude extract (CE) dari daun <i>Eugenia uniflora</i> Linn meningkatkan level glutation total (84%) dibandingkan dengan grup kontrol. - Crude extract (CE) dari daun <i>Eugenia uniflora</i> Linn diduga memediasi antioxidant-related activities. - Crude extract (CE) dari daun <i>Eugenia uniflora</i> Linn secara signifikan menurunkan level MDA yangmana mengindikasikan efek protektif terhadap peroksidasi lipid.

4.	Goswami M, Sharma D, Khan N, Checker R, Sandur SK, Jawali N.	<b>Antioxidant supplementation enhances bacterial peritonitis in mice by inhibiting phagocytosis.</b>	2014	Eksperimental	- Pemberian antioksidan dapat meningkatkan stress oksidatif pada tikus model peritonitis
----	--	---	------	---------------	--

Perbedaan dengan penelitian sebelumnya yaitu pada penelitian ini antioksidan yang diberikan bukan merupakan ekstrak herbal tetapi berupa Glutation injeksi. Pada penelitian sebelumnya Glutation diinjeksi secara intraperitoneal, sedangkan pada penelitian ini Glutation akan diberikan secara intravena.