

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peritonitis merupakan inflamasi peritoneum yang dapat terjadi karena kontaminasi mikroorganisme dalam rongga peritoneum, bahan kimiawi atau keduanya.¹ Ini merupakan penyebab kedua paling banyak dari sepsis berat yang ditemukan di *Intensive Care Unit* (ICU). Studi terbaru menunjukkan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara infeksi intraabdomen dengan tingkat mortalitas. Pasien peritonitis banyak mengalami perburukan menjadi sepsis, yang oleh *The American College of Chest Physicians / Society Critical Care Medicine* mendefinisikan sepsis sebagai kondisi yang mengancam jiwa akibat respon inflamasi sistemik terhadap infeksi yang berhubungan dengan disfungsi organ akut.²

Sebuah penelitian observasional *multicenter* menunjukkan bahwa dari 132 institusi medis di seluruh dunia selama periode 4 bulan (Oktober 2014 – Februari 2015) terdapat 4553 pasien dirawat dengan peritonitis. Mortalitas keseluruhan dalam penelitian ini cukup tinggi yaitu 9,2% (416/4533).³ Insidensi peritonitis sekunder adalah yang tertinggi diantara beberapa jenis peritonitis. Penyakit ini dapat ditemukan pada semua kelompok usia, mulai dari anak-anak hingga lanjut usia. Walaupun belum terdapat data insidensi yang lengkap mengenai peritonitis di Indonesia, berbagai laporan penelitian dari beberapa pusat pendidikan dokter spesialis bedah menunjukkan operasi emergensi kasus peritonitis sekunder merupakan kasus operasi emergensi terbanyak yang dilakukan.⁴

Mikroorganisme penyebab terbanyak pada kasus peritonitis bakteri adalah *Escherichia coli* (70%), *Klebsiella species* (10%), *Proteus species* (4%), *Enterococcus faecalis* (4%), *Pseudomonas species* (2%) dan lain-lain (6%). Pada kasus peritonitis bakteri spontan, patogen paling banyak pada dewasa yaitu *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*. Pada anak-anak dengan *ascites nephrogenic* dan *hepatogenic*, yaitu *Streptococcus group A*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pneumoniae*.⁵

Beberapa mekanisme bertindak secara lokal untuk melawan infeksi. Kerusakan jaringan menstimulasi degranulasi dari sel mast, yang akan melepaskan histamin, kinin, leukotrien, dan radikal bebas. Faktor-faktor inilah yang akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah di peritoneum yang memungkinkan masuknya faktor kaskade komplemen dan koagulasi lokal. Selain proses selular, juga akan ada respon sistemik dimana produk dari degranulasi sel mast pada bagian yang cedera atau rusak akan bergerak masuk ke sistem sirkulasi.^{3,4} Peningkatan dari permeabilitas vaskular menyebabkan relaksasi otot polos dan menyebabkan kolapsnya vaskular perifer. Radikal bebas menyebabkan peroksidasi lipid pada sel membran yang selanjutnya mengakibatkan pelepasan produk granulasi toksik. Granulosit dan makrofag yang ditarik ke lokasi inflamasi oleh faktor kemotaktik komplemen seperti C3a dan C5a, kemudian melepas sitokin berupa IL-1, IL-6, TNF- α dan IFN- γ . IL-10 ditemukan meningkat pada eksudat peritoneum sebagai respon penyeimbang terhadap produksi sitokin dari inflamasi lokal.⁶

TNF- α merupakan mediator utama terjadinya sepsis. TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang dapat mengaktifkan kaskade reaksi sitokin selama inflamasi dan

secara langsung mencerminkan keparahan respon inflamasi.⁶ Deteksi dini akan TNF- α sangat penting dalam mengevaluasi tingkat keparahan inflamasi intraabdomen.⁷

Pada sebuah studi eksperimental, penginjeksian *Pseudomonas aeruginosa* pada tikus neutropeni menunjukkan bahwa pada kelompok yang diberi anti-TNF memiliki tingkat kelangsungan hidup sekitar 40% dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁸ Pada penelitian lainnya, pada babun yang diinjeksi *Escherichia coli*, pada kelompok yang mendapatkan anti-TNF bertahan hidup lebih dari 7 hari dibandingkan pada kelompok kontrol yang hanya bertahan rata-rata 19 jam.⁹ Namun sebaliknya pada penelitian oleh MAB-T88 *Sepsis Study Group* yang melibatkan 826 pasien dari 33 pusat pendidikan medis di Amerika tidak menemukan adanya keuntungan atau manfaat setelah pemberian anti-TNF.¹⁰

IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi yang diproduksi oleh sel Th2 yang dapat menghambat pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- α , sehingga mencegah keparahan sepsis dan mengurangi kerusakan pada viscera distal melalui CO₂PP yang mana dapat meningkatkan pelepasan sitokin anti-inflamasi dan mengurangi reaksi inflamasi. Selain itu, IL-10 terutama mengurangi cedera inflamasi hati, menunda regenerasi hati dan mengurangi TNF- α dengan mengurangi pembentukan kolagen dan kolagenase. Pelepasan mediator inflamasi yang moderat pada pasien dengan sepsis dapat berkontribusi pada penghambatan respons inflamasi dan meningkatkan resistensi terhadap inflamasi.^{11,12}

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pemberian IL-10 efektif dalam mengurangi pembentukan adhesi intraperitoneal pasca operasi tanpa efek sistemik

yang signifikan pada tikus.¹² Kemudian diamati bahwa pengobatan dengan IL-10 dan/ atau ketorolac (obat anti-inflamasi non-steroid) menyebabkan pengurangan pembentukan adhesi dan juga adhesi yang lebih tipis.¹³ Dalam sebuah studi eksperimental menunjukkan bahwa suntikan IL-10 baik secara intraperitoneal atau subkutan dapat mengurangi mortalitas pada pasien peritonitis dengan sepsis.¹⁴

Sebagai faktor antiinflamasi, IL-10 tidak hanya menghambat pelepasan sitokin proinflamasi, tetapi juga membatasi cedera akibat respons inflamasi berlebihan yang dimediasi oleh sitokin proinflamasi. IL-10 ini dianggap sebagai mediator antiinflamasi namun diproduksi secara bersamaan dengan sitokin proinflamasi di peritoneum pasien dengan peritonitis.¹⁵ Namun, peningkatan IL-10 yang berkepanjangan dapat menekan respon imun dan memperburuk keparahan penyakit. Oleh karena itu, rasio IL-10 / TNF- α harus dipertahankan dalam tingkat yang tepat dari 1,3 - 1,9 agar memiliki efek antiinflamasi.¹⁶

Banyak penelitian yang telah dilakukan dan berfokus pada bahan bioaktif baru atau produk alami sebagai alternatif dalam pengembangan agen anti-inflamasi yang baru.^{17,18} Salah satunya yaitu penggunaan antioksidan yang mempunyai peranan yang sangat penting bagi kesehatan tubuh manusia karena berfungsi dalam menghambat maupun menetralkan radikal bebas serta bekerja sebagai antiinflamasi. Antioksidan melindungi tubuh dari stress oksidatif sehingga mencegah kerusakan pada berbagai struktur sel termasuk lipid, protein dan DNA.¹⁹

Prinsip tatalaksana dari peritonitis meliputi resusitasi cairan, kontrol sumber infeksi dan pemberian antibiotik.² Akan tetapi, munculnya kesenjangan antara inovasi antibiotik yang baru²⁰ dan munculnya resistensi antibiotik²¹. Hal ini

mendorong penulis untuk melakukan inovasi baru dalam tatalaksana dalam menangani peritonitis. Salah satunya yaitu penggunaan antioksidan sebagai terapi adjuvan sebagai alternatif baru tatalaksana peritonitis

Glutation (γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glisin) adalah tripeptida yang terdiri dari asam amino glisin, asam glutamat dan sistein dengan ikatan gamma peptide yang menghubungkan antara gugus amina-sistein (yang melekat dengan ikatan peptide pada glisin) dengan gugus karboksil pada rantai samping glutamate. Pada umumnya glutation disingkat dengan GSH karena memiliki gugus sulfhidril (-SH) yang terdapat pada sistein senyawa tersebut. Selain melawan atau menghambat stress oksidatif dan kerusakan sel, antioksidan (glutation) berperan penting dalam menghambat peningkatan produksi sitokin seperti TNF- α dan IL-10 yang berurutan merupakan sitokin pro inflamasi dan antiinflamasi pada peradangan.²²

Beberapa penelitian membuktikan bahwa pemberian antioksidan seperti glutation, *N-acetylcysteine*, atau *Zinc* mengurangi atau menghambat aktivasi dari NF- κ B (*Nuclear Factor Kappa-B*), sehingga mengurangi pelepasan dari sitokin termasuk TNF- α dan IL-10.⁽²³⁻²⁵⁾ NF- κ B dapat diaktifkan dalam sel melalui sejumlah rangsangan inflamasi disamping lipopolisakarida (endotoksin), termasuk sitokin, ROS (*reactive oxidant species*), *Protein Kinase C activator*, virus, sinar UV dan radiasi pengion. Dalam penelitian hewan, pemberian endotoksin menghasilkan aktivasi NF- κ B di beberapa organ yang kemudian meningkatkan ekspresi protein dari berbagai sitokin yang diatur NF- κ B termasuk TNF- α , IL-6 dan IL-10.²⁶ Dengan adanya efek anti-inflamasi dari glutation ini diharapkan dapat menjadi

terapi adjuvan dalam mempercepat proses penyembuhan pada peradangan peritoneum dan memberikan *outcome* yang lebih baik.

Efek dari penggunaan antioksidan pada kasus peritonitis masih menjadi pro dan kontra. Sebuah penelitian di Itali dengan menggunakan model tikus sepsis peritonitis yang diinduksi dengan ligasi dan pungsi sekum (*Cecal Ligation and Puncture/CLP*), pemberian prekursor GSH-NAC (*N-acetylcysteine*) meningkatkan infiltrasi neutrofil di peritoneum, menurunkan koloni bakteri di peritoneum dan meningkatkan kelangsungan hidup. Sedangkan pada kadar GSH yang rendah menghambat infiltrasi neutrofil peritoneal, meningkatkan koloni paru dan memperburuk sepsis. Namun pada penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian suplementasi antioksidan berupa glutation, *N-acetylcysteine* (NAC) dan asam askorbat secara signifikan meningkatkan jumlah bakteri pada tikus yang diinduksi peritonitis bakteri dengan cara menurunkan jumlah makrofag, sel-B dan sel dendrit pada lokasi primer infeksi.^{27,28}

Melihat hasil penelitian yang masih pro dan kontra tersebut, maka penulis ingin membuktikan pengaruh pemberian glutation secara intravena sebagai terapi adjuvan terhadap penurunan kadar TNF- α dan IL-10 pada tikus yang diinduksi peritonitis dengan menggunakan bakteri *E.coli*.

1.2 Rumusan Masalah

- Apakah pemberian glutation sebagai terapi adjuvan dapat mempengaruhi kadar TNF- α dan IL-10 pada tikus Wistar model peritonitis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Menganalisis efek pemberian glutathione sebagai terapi adjuvan terhadap kadar TNF- α dan IL -10 pada tikus Wistar model peritonitis

1.3.2 Tujuan Khusus

- Menganalisis efek pemberian glutathione sebagai terapi adjuvan terhadap kadar TNF- α pada tikus Wistar model peritonitis.
- Menganalisis efek pemberian glutathione sebagai terapi adjuvan terhadap kadar IL-10 pada tikus Wistar model peritonitis.
- Menganalisis efek pemberian glutathione sebagai terapi adjuvan dalam mempertahankan rasio IL-10 / TNF- α sebagai antiinflamasi pada tikus wistar model peritonitis.

1.4 Manfaat Penelitian

- Di bidang akademik, penelitian ini dapat menambah keilmuan dan wawasan tentang pengaruh pemberian glutathione dalam penyembuhan peritonitis, serta memberikan informasi ilmiah mengenai aplikasi terapi glutathione sebagai salah satu terapi adjuvan peritonitis.
- Diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat di bidang medis sehubungan dengan proses penyembuhan peritonitis.
- Di bidang IPTEK dan pengembangan institusi, dengan penelitian ini didapatkan desain dan realisasi pemberian glutathione yang merupakan terobosan untuk terapi adjuvan peritonitis sehingga diharapkan meningkatkan derajat kesehatan masyarakat, menghasilkan produk unggulan teknologi dibidang

kesehatan dan memberikan sumbangsih pada program riset unggulan Universitas Diponegoro 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.	Goswami M, Sharma D, Khan NM, Checker R, Sandur SK, et al.	<i>Antioxidant supplementation enhances bacterial peritonitis in mice by inhibiting phagocytosis</i>	2014	Eksperi mental	Pemberian asam askorbat, <i>N-acetylcysteine</i> dan glutation 500mg/kg i.p meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada mencit peritonitis, dengan menurunkan 60-75% aktivitas fagositik makrofag peritoneum, menurunkan produksi TNF- α .
2.	Yildirim Y, Cellad EG, Kara AV, Yilmaz Z, Kadiroglu AK, et al. (29)	<i>Effect of Intraperitoneal Etanercept on Oxidative Stress in Rats with Peritonitis</i>	2015	Eksperi mental	Pada kelompok tikus yang diberikan antibiotik dan etanercept secara signifikan menurunkan parameter oksidatif (MDA, TNF- α , TOS dan NO)
3.	Jingyao Zhang, Qifei wu, Sidong Song, Yong Wan, Ruiyao Zhang, Minghui Tai, Chang Liu.(30)	<i>Effect of Hydrogen-rich water on acute peritonitis of rat models</i>	2014	Eksperi mental	<i>Hydrogen-rich water</i> memiliki efek protektif terhadap peritonitis akut, dimana secara signifikan dapat menurunkan kadar sel darah putih, endotoksin plasma dan sitokin, meningkatkan aktivitas glutation dalam jaringan peritoneum.

4.	Altincik A, Sonmez F, Yenisey C, Duman S, Can A, et al. (31)	<i>Effects of Aloe vera leaf gel extract on rat peritonitis model</i>	2014	Eksperi mental	Aloe vera memberikan efek antiinflamasi yang baik, dimana terdapat penurunan secara signifikan akan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan IL-6.
----	--	---	------	----------------	---

Melihat hasil penelitian yang masih pro dan kontra tersebut, maka penulis ingin membuktikan pengaruh pemberian glutathione secara intravena sebagai terapi adjuvan terhadap penurunan kadar TNF- α dan IL-10 pada tikus yang diinduksi peritonitis dengan menggunakan bakteri *E.coli*. Perbedaannya yaitu pada penelitian sebelumnya injeksi glutathione dilakukan secara intraperitoneal.