

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Masyarakat Indonesia masih menderita penyakit menular dengan prevalensi tinggi (Yulisma, 2018). Kuman atau bakteri patogen yang masuk ke dalam tubuh dan berkembang biak, sehingga menimbulkan rasa sakit atau bahkan kematian, disebut infeksi (Magvirah et al., 2019). Virus, bakteri, jamur, dan parasit merupakan contoh patogen menular (WHO, 2019). Mikroorganisme yang paling sering menyebabkan infeksi adalah bakteri (Manurung, 2023). Mikroorganisme yang tidak terlihat oleh mata manusia disebut bakteri. Bakteri gram positif dan gram negatif adalah dua kategori yang membedakan bakteri berdasarkan warnanya (Savitri et al., 2019). Proses infeksi dan cara munculnya tanda dan gejala penyakit termasuk dalam patofisiologi infeksi bakteri. Kemampuan untuk menyebar, menempel pada sel manusia, dan menyusup ke dalam sel dan jaringan manusia merupakan ciri-ciri bakteri yang berbahaya. Jika kuman tersebut membahayakan tubuh seseorang, maka akan timbul penyakit (Jawetz, Melnick, Adelberg, 2007).

Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu jenis bakteri Gram positif. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* seringkali menyebabkan respons inflamasi yang kuat pada tubuh. Reaksi ini memerlukan pelepasan sitokin proinflamasi termasuk interleukin 6 (IL-6) dan faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α), yang sangat penting dalam mencegah infeksi tetapi berpotensi membahayakan jaringan di sekitarnya jika tidak ditangani (Elisabeth et al., 2023). Bakteriemia yang dapat mengakibatkan endokarditis, hematogen akut, meningitis, bahkan infeksi paru-paru akan terjadi apabila *Staphylococcus aureus* telah menyebar (Triana, 2014). Pneumonia merupakan salah satu penyakit yang sering disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. Pneumonia gram positif yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi (41%) dibandingkan dengan *Streptococcus pneumoniae* yang merupakan bakteri penyebab pneumonia gram positif yang paling banyak (13%) (Bastian, 2021). Di negara-negara maju, hingga 30% orang meninggal karena bakteriemia *Staphylococcus aureus* (Chinchali et al., 2014; Nickerson et al., 2009). Pada tahun 2013, Kementerian Kesehatan melaporkan bahwa dalam kurun waktu lima tahun, prevalensi meningkat dari 2,1% menjadi 2,7%. Dalam 30 tahun ke depan, angka kematian diperkirakan akan meningkat hingga 10 juta orang (Agustina et al., 2019). Resistensi terhadap metisilin telah diamati pada strain *Staphylococcus aureus* yang dikenal sebagai MRSA (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*). MRSA terutama bertanggung jawab atas penyebaran infeksi *Staphylococcus aureus*, yang memengaruhi antara 30 dan 70 persen rumah sakit di seluruh dunia (Meta et al., 2014).

Bila reaksi tubuh terhadap infeksi merusak jaringan dan organ, hal ini dapat menyebabkan sepsis bakteri, penyakit yang berpotensi fatal (Bullock, 2023). Menurut Marik dan Taeb (2017), sepsis adalah penyakit disfungsi organ yang berpotensi fatal yang disebabkan oleh malfungsi dalam reaksi tubuh terhadap infeksi. Kondisi ini merupakan penyebab utama kematian di *intensive care unit* (ICU) (Patrick, 2006). Meskipun terapi sepsis terus berkembang dalam beberapa dekade terakhir, angka kematian akibat sepsis di Indonesia masih sangat tinggi, sekitar 61% (Perdici, 2017). Oleh karena itu, pendekatan baru dalam tata laksana sepsis dan penilaian luaran terapi perlu dikembangkan lebih lanjut untuk mengurangi mortalitas yang tinggi tersebut.

Sepsis adalah masalah kesehatan global. Kondisi ini ditemukan pada sepertiga pasien yang dirawat di ICU dan berkontribusi terhadap 19,7% (18,2-21,4%) dari seluruh kematian di dunia pada tahun 2017 (Ruud et al., 2020). Antara tahun 1979 dan 2000, frekuensi sepsis di negara-negara maju seperti AS meningkat dari 82,7 menjadi 240,4 pasien per 100.000 penduduk, dengan angka kematian sepsis di rumah sakit (RS) hampir 30% (Patrick, 2006; Rhee et al., 2019). Angka kematian sepsis, yang dapat mencapai 30% pada sepsis dan 80% pada syok septik, dapat melampaui sindrom koroner akut atau stroke di fasilitas tertentu (Knoop et al., 2017). Menurut sebuah studi observasional tahun 2012–2013 terhadap pasien dengan syok septik dan sepsis berat di Rumah Sakit Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo di Jakarta, angka kematian untuk kedua kondisi tersebut sekitar 61%. Tidak mungkin untuk mengisolasi masalah strategi manajemen dan evaluasi hasil pengobatan pada kasus sepsis dari tingginya angka kematian sepsis (Perdici, 2017).

Salah satu pendekatan terapeutik untuk menangani sepsis atau gangguan infeksi adalah dengan penyuntikan antibiotik (Ariyanti et al., 2012). Antibiotik yang digunakan secara tidak rasional dapat menyebabkan kuman menjadi resisten, yang akan menurunkan atau menghilangkan efektivitasnya. Angka kesakitan dan kematian meningkat ketika infeksi disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap antibiotik (Ramadhan et al., 2017). Banyak antibiotik yang dapat menyebabkan bakteri *Staphylococcus aureus* menjadi resisten dengan cepat. Ketika menangani gangguan infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus*

aureus, resistensi ini menciptakan masalah terapeutik yang menantang (Jawetz et al., 2012). Menurut data WHO tahun 2013, resistensi bakteri menjadi penyebab hingga 700.000 kematian. Jika tidak ada yang dilakukan, angka ini akan meningkat menjadi 10 juta kematian setiap tahunnya pada tahun 2050 (Kementerian Kesehatan, 2017).

Beberapa agen terapeutik terus dikembangkan untuk tata laksana infeksi ataupun sepsis bakteremia. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) menyarankan pemberian kombinasi antioksidan vitamin termasuk vitamin E dan vitamin D) serta pemberian nutrisi mineral pada pasien sakit kritis (ASPEN, 2016). Vitamin D3 (kolekalsiferol) dan vitamin E (α -tokoferol) adalah agen potensial yang saat ini sedang intensif diteliti manfaatnya dalam terapi kondisi ini. Pemberian vitamin pada penyakit infeksi didasarkan kepada temuan deplesi kadar mikronutrien ini pada pasien sakit kritis termasuk sepsis (Costa et al., 2016). Vitamin D3 telah dikenal memiliki efek antiinflamasi yang signifikan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian vitamin D3 dapat menurunkan ekspresi gen TNF- α dan IL-6, serta meningkatkan ekspresi gen anti-inflamasi seperti IL-10. Hal ini menunjukkan potensi vitamin D3 dalam mengurangi inflamasi dan mencegah kerusakan jaringan (Elisabeth et al., 2023). Suatu penelitian acak lengkap dengan *design control* grup, dimana menggunakan vitamin D dosis tunggal pada tikus putih jantan ditemukan adanya signifikansi penurunan IL-6 dan CRP paling rendah pada model tikus yang menggunakan vitamin D dengan dosis 6000 IU pada manusia atau setara 144 IU untuk tikus 200 gram.

Tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) merupakan salah satu sitokin pertama yang teridentifikasi terlibat dalam respons peradangan sistemik (Sunarto, 2022). Untuk memicu angiogenesis, sitokin proinflamasi ini akan bekerja sama untuk meningkatkan sitokin lain seperti IL-1 dan IL-6. Sistem pernapasan dan sirkulasi sistemik aliran darah keduanya menunjukkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi. Sebagai ukuran peradangan lokal, peningkatan sitokin proinflamasi di saluran pernapasan juga akan memberikan gambaran umum tentang peningkatan sel inflamasi sistemik seperti limfosit dan polimorfonuklear (Baratawidjaja, 2013). Kadar TNF- α yang berlebihan dapat diproduksi sebagai respons terhadap infeksi berat, yang mengakibatkan reaksi sistemik (Cintra, 2016).

Diproduksi secara cepat dan sementara sebagai respons awal terhadap infeksi dan kerusakan jaringan, interleukin 6 (IL-6) mendukung pertahanan tubuh dengan menginduksi respons imunologi, hematopoiesis, dan respons fase akut. Produksi IL-6 yang tidak terkendali berdampak buruk pada peradangan kronis dan autoimunitas, meskipun mekanisme transkripsi dan pascatranskripsi mengatur ekspresinya dengan ketat (Tanaka et al., 2014).

Tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) dan IL-6 merupakan biomarker infeksi yang menjanjikan untuk menilai respons terapi dan prognosis pasien. Adanya perbedaan serum TNF- α , IL-6 dan IL-10 dapat memprediksi beratnya penyakit dan perubahan sitokin setelah pengobatan pada pasien yang terinfeksi *community-acquired pneumonia* (CAP) (Dao, et al., 2023).

Manfaat vitamin D3 dan vitamin E dalam tata laksana infeksi/sepsis sudah banyak diteliti. Peran vitamin D3 memiliki fungsi imun karena mampu meregulasi makrofag, mencegah disfungsi endotel, menekan mediator inflamasi, dan memiliki efek bakteriostatik. Peran vitamin E dalam terapi infeksi dapat disimpulkan melalui tiga mekanisme utama. Mekanisme pertama adalah peran vitamin E sebagai antioksidan yang mampu membersihkan radikal bebas, mencegah terbentuknya radikal bebas baru, dan membantu proses daur ulang antioksidan lainnya. Selain itu vitamin E juga dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, sehingga berpotensi dalam mengurangi inflamasi dan melindungi jaringan. Mekanisme terakhir adalah kemampuan vitamin E untuk meningkatkan sensitivitas *vasopressor* sehingga mampu mempertahankan hemodinamik (Moskowitz et al., 2018). Di sisi lain, pemberian vitamin D3 juga dapat memperbaiki kondisi infeksi/sepsis dengan mendorong metabolisme aerob sehingga mencegah pembentukan laktat, terlibat dalam *pentose phosphate pathway* (PPT) yang menghasilkan glutathione tereduksi untuk menangkal radikal bebas/*reactive oxygen species* (ROS), dan meningkatkan fungsi mitokondria (Domino et al., 2010; Moskowitz et al., 201, Nuray et al., 2003).

Suatu penelitian invitro menunjukkan penggunaan vitamin D3 dengan dosis yang besar, 50.000-90.000 IU/ml dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh strain dari *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Escherichia coli* (Kempker, 2012). Penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan 28 tikus Wistar menggunakan vitamin D3 dengan dosis 250 IU, 500 IU dan 1000 IU, tidak dapat menurunkan gula darah puasa, tetapi dapat meningkatkan ekspresi GLUT 4 adiposit pada tikus DM sesuai dengan peningkatan dosis vitamin D3. Pemberian vitamin E dengan dosis 100 mg/kgBB dan dosis 200 mg/kgBB pada tikus Wistar yang diinduksi dengan Cisplastin (obat kanker yang sitotoksik) dapat menurunkan kadar TNF- α pada kedua grup yang mendapat perlakuan, namun

tidak ada perbedaan signifikansi penurunan kadar TNF- α antara kedua dosis vitamin E tersebut (Shidqy, 2020).

Penelitian terdahulu telah memperlihatkan kemampuan kombinasi terapi antioksidan (vitamin C dan vitamin E) dalam menekan stres oksidatif dengan menggunakan dosis yang besar lebih efektif mencegah terjadinya *hyperoxic lung injury* daripada penggunaan monoterapi antioksidan (Sakarya, 2011). Penggunaan kombinasi antioksidan yang sama-sama larut dalam lemak (Lecitin dan vitamin E) pada uji coba tikus Wistar menunjukkan adanya efek *neuroprotective* pada otak tikus serta memperbaiki iskemi atau reperfusi yang baik pada otak tikus (Dalaal, et al., 2004).

Sampai saat ini belum ada penelitian yang menggabungkan vitamin D dan vitamin E dalam menekan kadar TNF- α dan IL-6, yang pada akhirnya dapat memperbaiki kondisi infeksi yang terjadi. Oleh karena itu, penelitian mengenai pengaruh pemberian kombinasi terapi vitamin D dan vitamin E terhadap kadar enzim TNF- α dan IL-6 pada pasien infeksi/sepsis perlu dilakukan demi menurunkan angka kematian akibat infeksi/sepsis yang masih menjadi masalah kesehatan global.

1.2. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi vitamin D3 (kolekalsiferol) dan vitamin E (α -tokoferol) terhadap kadar TNF- α dan IL-6 pada model tikus yang diinduksi kuman *Staphylococcus aureus*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dan vitamin E terhadap kadar TNF- α dan IL-6 pada model tikus yang diinduksi *Staphylococcus aureus*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kultur bakteri dan hapusan pada darah serta efek kombinasi vitamin D dan vitamin E dalam memodulasi parameter tersebut.
2. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar gula darah serta efek kombinasi vitamin D dan vitamin E dalam memodulasi parameter tersebut.
3. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap Leukosit serta efek kombinasi vitamin D dan vitamin E dalam memodulasi parameter tersebut.
4. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar Hemoglobin serta efek kombinasi vitamin D dan vitamin E dalam memodulasi parameter tersebut.
5. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) serta efek kombinasi vitamin D dan vitamin E dalam memodulasi parameter tersebut.
6. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar SGOT dan SGPT serta efek kombinasi vitamin D dan vitamin E dalam memodulasi parameter tersebut.
7. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar Albumin serta efek kombinasi vitamin D dan vitamin E dalam memodulasi parameter tersebut.
8. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar Kreatinin dan Ureum serta efek kombinasi vitamin D dan vitamin E dalam memodulasi parameter tersebut.
9. Mengidentifikasi potensi perlindungan dari kombinasi vitamin D3 dan E terhadap kerusakan organ yang diinduksi oleh infeksi *Staphylococcus aureus* melalui analisis histopatologi jaringan organ hati dan paru tikus.
10. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar enzim serum TNF- α pada model tikus yang diinduksi kuman *Staphylococcus aureus*.

11. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar enzim serum IL-6 pada model tikus yang diinduksi kuman *Staphylococcus aureus*.
12. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar enzim serum Procalcitonin (PCT) pada model tikus yang diinduksi kuman *Staphylococcus aureus*.
13. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar enzim serum C-Reactive Protein (CRP) pada model tikus yang diinduksi kuman *Staphylococcus aureus*.
14. Untuk menemukan pengaruh pemberian kombinasi vitamin D dosis 36, 72, 144 IU/kgBB/hari dan vitamin E dosis 250 mg/kgBB/hari terhadap kadar enzim serum G-HbA1C pada model tikus yang diinduksi kuman *Staphylococcus aureus*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bidang akademik dan ilmiah

1. Mengembangkan pengetahuan di bidang perawatan intensif, khususnya pendekatan terbaru dengan adanya kombinasi vitamin D dan vitamin E pada pasien yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*.
2. Menambah pengetahuan tentang manfaat TNF- α dan IL-6 pada pasien yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*.
3. Sebagai referensi bagi studi berikutnya yang ingin menginvestigasikan pendekatan tata laksana dan biomarker potensial pada pasien yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* ataupun jenis kuman/bakteri lainnya yang dirawat di rumah sakit pada umumnya dan di ruangan ICU pada khususnya.

1.4.2. Bidang pelayanan masyarakat

1. Sebagai sumber yang dapat dijadikan acuan pendekatan tata laksana terbaru untuk memaksimalkan terapi pasien yang terinfeksi kuman/bakteri khususnya *Staphylococcus aureus*.
2. Sebagai bahan masukan khususnya bagi praktisi medis yang bekerja di rumah sakit umumnya dan di ICU khususnya tentang pemanfaatan TNF- α dan IL-6 sebagai biomarker potensial pada pasien yang terinfeksi kuman/bakteri.
3. Meningkatkan kualitas pelayanan intensif pada pasien yang terinfeksi kuman/bakteri khususnya *Staphylococcus aureus*.

1.4.3. Bidang pengembangan masyarakat

1. Sebagai informasi bagi masyarakat pada umumnya tentang manfaat vitamin D dan vitamin E pada pasien yang terinfeksi kuman/bakteri.
2. Sebagai salah satu referensi untuk penyuluhan mengenai infeksi kuman/bakteri dan tata laksananya kepada masyarakat luas.
3. Meningkatkan kesehatan masyarakat dengan mengembangkan ilmu pengetahuan tentang manfaat vitamin D dan vitamin E pada pasien yang terinfeksi kuman/bakteri sehingga dapat menurunkan angka kejadian morbiditas dan mortalitas.

1.5. Orisinalitas

Berdasarkan penelusuran literatur, peneliti belum menemukan laporan tentang pemberian kombinasi vitamin D dan vitamin E terhadap kadar TNF- α dan IL-6 pada pasien yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*.