

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons *host* terhadap infeksi. Kondisi ini dapat dipicu oleh berbagai jenis infeksi, yang paling sering disebabkan oleh bakteri, namun juga dapat disebabkan oleh virus, jamur, atau parasit. Sepsis sering dikaitkan dengan infeksi pada paru-paru, saluran kemih, kulit, dan sistem pencernaan. Sepsis berkembang dengan cepat, dan jika tidak dikenali dan ditangani dengan segera, dapat menyebabkan kegagalan organ, syok septik, dan kematian. Pengenalan dini dan intervensi sangat penting, karena keterlambatan dalam pengobatan dapat memperburuk hasil secara signifikan (Evans *et al.*, 2021).

Perkembangan pengobatan sepsis telah mengalami kemajuan signifikan dari tahun ke tahun, dengan adanya peningkatan dalam diagnosa dini, terapi antibiotik yang lebih efektif, dan penggunaan teknologi medis yang lebih canggih. Meskipun demikian, angka kematian akibat sepsis tetap tinggi, menyumbang sekitar 20% dari semua kematian global, setara dengan 13,7 juta kematian per tahun. Diperkirakan 48,9 juta orang mengalami sepsis setiap tahunnya. Anak-anak di bawah usia 5 tahun sangat rentan, dengan sekitar 5,7 juta kasus sepsis dan 2,9 juta kematian setiap tahun. Wanita hamil dan baru melahirkan juga berisiko tinggi, dengan infeksi obstetrik menjadi penyebab utama kematian maternal (WHO, 2020). Negara berpenghasilan rendah dan menengah menghadapi beban sepsis yang jauh lebih tinggi dibandingkan negara berpenghasilan tinggi. Di beberapa negara Asia dan Afrika, angka kejadian sepsis dapat melebihi 1.500 kasus per 100.000 penduduk (La Via *et al.*, 2024).

Staphylococcus aureus, termasuk strain yang resistan terhadap methicillin (MRSA), merupakan patogen Gram-positif utama yang berkontribusi signifikan terhadap kejadian sepsis, dengan ditemukan pada 20,5% kasus sepsis dengan kultur darah positif, dan tambahan 10,2% disebabkan oleh MRSA. Secara keseluruhan, infeksi Gram-positif terdeteksi pada 46,8% pasien, di mana *S. aureus* menjadi penyumbang dominan dibandingkan patogen Gram-positif lainnya seperti *Enterococcus* (10,9%) dan *Staphylococcus epidermidis* (10,8%) (Sahoo *et al.*, 2024). Berdasarkan sebuah studi kohort prospektif yang dilakukan di Jepang, bakteri gram positif merupakan patogen dominan pada infeksi tulang/jaringan lunak (55,7%) dan infeksi kardiovaskular (52,6%). Di antara bakteri gram positif, *Staphylococcus aureus* yang sensitif terhadap metisilin (MSSA) menyumbang 6,5%, sementara *Streptococcus pneumoniae* mencakup 5,0% dari kasus sepsis (Umemura *et al.*, 2021). Dalam sebuah studi lain di unit perawatan intensif anak (PICU), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus koagulase-negatif*, dan *E. coli* merupakan patogen yang paling sering diisolasi pada kasus sepsis berat. Di antara bakteri gram negatif, *E. coli* (10,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,5%), dan *Klebsiella pneumoniae* (9,0%) merupakan yang paling umum ditemukan, sementara *Staphylococcus aureus* (12,5%) dan *Staphylococcus koagulase-negatif* (12,5%) mendominasi spektrum gram positif (Chen *et al.*, 2025).

Staphylococcus aureus merupakan flora normal pada kulit dan mukosa manusia, tetapi dapat menjadi patogen oportunistik ketika memasuki aliran darah atau jaringan tubuh yang steril. *S. aureus* bertanggung jawab atas berbagai infeksi mulai dari ringan (seperti impetigo) hingga berat (seperti pneumonia, endokarditis, dan sepsis). Sepsis akibat *S. aureus*, terutama MRSA, dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi (20–40%), tergantung pada kecepatan diagnosis, jenis strain, resistensi antibiotik, dan kondisi pasien. Studi sistematis mencatat bahwa angka kejadian *Staphylococcus aureus* bakteremia berkisar antara 9,3 hingga 65 kasus per 100.000 penduduk per tahun, dengan variasi yang signifikan antar negara dan wilayah (Hindy *et al.*, 2022).

Berdasarkan laporan global terkini, peningkatan virulensi patogen dan lonjakan yang mengkhawatirkan dalam resistensi antimikroba (AMR) telah secara signifikan mengurangi efektivitas terapi antibiotik konvensional. Strain dengan virulensi tinggi, seperti *Staphylococcus aureus*—terutama *S. aureus* yang resistan terhadap metisilin (MRSA)—serta organisme multidrug-resistant lainnya tidak hanya mampu menghindari efek antibiotik, tetapi juga memicu respons imun tubuh yang berlebihan, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan parah dan disfungsi organ. Diperkirakan sekitar 4,95 juta kematian terkait AMR terjadi setiap tahun, banyak di antaranya

berhubungan langsung dengan sepsis. Sepsis sendiri menambah beban ekonomi yang signifikan pada sistem kesehatan global. Di negara berpenghasilan tinggi, biaya perawatan sepsis rata-rata lebih dari €36.000 per pasien, sementara biaya tidak langsung—seperti kehilangan produktivitas akibat kematian dini dan kecacatan—jauh lebih tinggi, mencapai 70–80% dari total biaya sosial sepsis (Kissoon, 2018).

Levofloxacin merupakan antibiotik golongan fluoroquinolone dengan spektrum luas yang efektif terhadap bakteri Gram-negatif maupun Gram-positif, termasuk yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. Mekanisme kerja levofloxacin melibatkan penghambatan enzim DNA girase dan topoisomerase IV, yang penting dalam proses replikasi, transkripsi, dan perbaikan DNA bakteri. Selain aktivitas antibakterinya, levofloxacin juga menunjukkan efek imunomodulator, khususnya melalui penurunan ekspresi sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6) pada infeksi *S. aureus*. Beberapa studi klinis telah melaporkan bahwa pemberian levofloxacin secara signifikan menurunkan kadar TNF- α dan IL-6 dalam serum (MS Badari, SG Elgendy, AS Mohamed, 2015). Meskipun demikian, penggunaan levofloxacin yang meluas dan tidak rasional telah menyebabkan peningkatan resistensi antimikroba. Analisis longitudinal pada tahun 2016 hingga 2021 menunjukkan adanya tren peningkatan resistensi terhadap levofloxacin pada isolat *Staphylococcus aureus* resisten metisilin (MRSA), dari 5,45% menjadi 7,14%. Data terkini dari studi tahun 2025 bahkan mengindikasikan tingkat resistensi yang lebih tinggi, yakni sebesar 54,9%, pada isolat MRSA yang berasal dari kasus infeksi dermatologis (Koumaki *et al.*, 2025).

Kegagalan terapi yang hanya mengandalkan antibiotik menunjukkan perlunya pendekatan pengobatan terapi tambahan yang cukup mendesak. Bukti terbaru mendukung penggunaan agen antiinflamasi dan antioksidan seperti Zink dan Vitamin E untuk membantu mengatur respons imun tubuh, mengurangi stres oksidatif, serta mencegah kerusakan akibat respons imun yang berlebihan selama infeksi (Lin *et al.*, 2021).

Zink memainkan peran penting dalam mengatur stres oksidatif dan respons inflamasi selama kondisi sepsis, yang menyoroti potensinya sebagai terapi tambahan dalam penanganan kondisi kritis ini. Studi terbaru menunjukkan bahwa zink dapat meningkatkan aktivitas enzim-enzim antioksidan utama seperti superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx), dan katalase, yang berperan dalam menurunkan kerusakan oksidatif yang terjadi selama proses sepsis (Briassoulis *et al.*, 2023). Selain itu, suplementasi zink juga terbukti mampu menekan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta secara bersamaan meningkatkan kadar IL-10 dan TGF- β , sehingga berkontribusi dalam pengaturan respons imun yang lebih seimbang pada pasien sepsis (Utomo, 2020). Lebih lanjut, zink juga memengaruhi sistem imun dengan cara meningkatkan kemampuan fagositosis serta rekrutmen neutrofil, yang keduanya penting dalam proses eliminasi patogen secara efektif selama infeksi sepsis (Ganatra *et al.*, 2022). Bukti-bukti ini mendukung peran zink sebagai agen terapeutik potensial dalam strategi pengobatan sepsis, khususnya sebagai agen antioksidan dan imunomodulator.

Vitamin E, sebagai antioksidan larut lemak, memainkan peran penting dalam mengurangi stres oksidatif dan peradangan pada sepsis. Studi terbaru menunjukkan bahwa vitamin E dapat meningkatkan kapasitas antioksidan tubuh, mengurangi kerusakan jaringan, dan memperbaiki fungsi organ pada model hewan sepsis. Sebuah penelitian *in vivo* pada tikus Wistar menunjukkan bahwa suplementasi vitamin E bersama vitamin D dapat menurunkan kadar oksida nitrat (NO) dan superoksida dismutase (SOD), serta memperbaiki disfungsi endotel vaskular serebral akibat sepsis (Fajri, Fajar and Hasan, 2016).

Selain itu, penelitian lain mengungkapkan bahwa pemberian α -tokoferol sebelum paparan lipopolisakarida (LPS) pada tikus dapat mengurangi kadar peroksida lipid (LPx) dan interleukin-6 (IL-6) baik di otak maupun plasma, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi LPS (Sahoo *et al.*, 2024).

Kombinasi suplementasi zink dan vitamin E dapat memberikan efek sinergis dalam mengurangi stres oksidatif dan peradangan pada sepsis. Suplementasi zink dapat meningkatkan kadar zink dalam tubuh, yang berperan dalam meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan memodulasi jalur NF- κ B. Sementara itu, vitamin E dapat memperkuat pertahanan antioksidan tubuh dan mengurangi kerusakan jaringan akibat peradangan. Kombinasi kedua nutrisi ini diharapkan dapat memperbaiki kondisi sepsis dengan menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 dan

meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi, serta mengurangi stres oksidatif dan kerusakan jaringan (Khatami *et al.*, 2016 ; Jarosz *et al.*, 2017).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

- Apakah pemberian kombinasi zinc dan vitamin E (α -tokoferol) efektif dalam menurunkan kadar TNF- α pada tikus yang diinduksi *Staphylococcus aureus*?
- Bagaimana pengaruh kombinasi zinc dan vitamin E terhadap kadar IL-6 pada tikus yang diinduksi oleh infeksi *Staphylococcus aureus*?
- Apakah pemberian kombinasi zinc dan vitamin E memiliki efek yang lebih signifikan dibandingkan pemberian zinc atau vitamin E secara tunggal terhadap kadar TNF- α ?
- Bagaimana mekanisme pemberian kombinasi zinc dan vitamin E dalam mereduksi inflamasi pada model tikus yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*?
- Apakah pemberian kombinasi zinc dan vitamin E memiliki efek yang lebih signifikan dibandingkan pemberian zinc dan vitamin E dikombinasikan dengan levofloxacin terhadap kadar TNF- α dan IL-6 ?

1.3. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- Kombinasi zinc dan vitamin E (α -tokoferol) efektif dalam menurunkan kadar TNF- α pada tikus yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*.
- Pemberian kombinasi zinc dan vitamin E menurunkan kadar IL-6 secara signifikan pada tikus yang diinduksi *Staphylococcus aureus*.
- Efektivitas kombinasi zinc dan vitamin E lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian zinc atau vitamin E secara individu dalam mengurangi kadar TNF- α dan IL-6.
- Pemberian kombinasi zinc dan vitamin E berkontribusi terhadap penurunan inflamasi melalui mekanisme penekanan produksi TNF- α dan IL-6.
- Pemberian kombinasi zinc dan vitamin E dikombinasikan dengan levofloxacin memiliki efek yang lebih signifikan dibandingkan pemberian zinc dan vitamin E terhadap kadar TNF- α dan IL-6

1.4. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini untuk :

Tujuan umum :

- Mengetahui apakah terdapat efektivitas pemberian Zinc dan Vitamin E terhadap tikus Wistar yang diinduksi sepsis dengan kuman *Staphylococcus aureus* terhadap enzim TNF – Alpha dan IL – 6

Tujuan Khusus :

- Mengidentifikasi peran kombinasi Zink dan vitamin E terhadap kadar produksi TNF- α dan IL-6 pada tikus yang diinduksi *Staphylococcus aureus*
- Menganalisis efek kombinasi Zink dan vitamin E terhadap respon imun pada tikus yang diinduksi *Staphylococcus aureus*.
- Mengembangkan model penelitian yang relevan untuk menginvestigasi peran kombinasi Zink dan vitamin E dalam pengobatan infeksi bakteri.
- Mengukur kadar TNF- α dan IL-6 pada tikus yang diberi kombinasi Zink dan vitamin E.
- Menganalisis data untuk mengetahui dosis optimal kombinasi Zink dan vitamin E yang paling efektif.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

- Memberikan informasi ilmiah tentang potensi kombinasi zinc dan vitamin E sebagai alternatif pengobatan untuk mengurangi inflamasi akibat infeksi bakteri.
- Menyediakan data empiris tentang efektivitas kombinasi zinc dan vitamin E dalam

pengaturan kadar TNF- α dan IL-6.

- c) Memperluas pemahaman tentang mekanisme kombinasi zinc dan vitamin E dalam menekan respon inflamasi, khususnya pada infeksi *Staphylococcus aureus*.
- d) Mendorong pengembangan terapi yang lebih efektif dalam penanganan kondisi inflamasi terkait infeksi bakteri dengan memanfaatkan zinc dan vitamin E