

KARYA AKHIR

EFEK PEMBERIAN CEFTRIAXONE, *BLACK SEED OIL (NIGELLA SATIVA)* DAN KOMBINASI TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-10 PADA TIKUS PUTIH *STRAIN WISTAR* YANG MENGALAMI PERITONITIS

THE EFFECT OF CETRIAXONE, BLACK SEED OIL (NIGELLA SATIVA) AND THEIR COMBINATION ON INTERLEUKIN-10 EXPRESSION IN A WISTAR RAT PERITONITIS MODEL



dr. Muhammad Firmansyah Kamal

C 045182009

PEMBIMBING:

1. Dr. dr. Tommy Rubiyanto Habar, Sp.B, Sp.BA, Subsp. DA (K)
2. Dr.dr. Nita Mariana, M.Kes, Sp.BA, Subsp. DA (K)
3. dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp. BD (K)

PENGUJI :

1. dr. Ahmadwirawan, Sp.B, Sp.BA, Subsp. DA (K)
2. Dr. dr. Sulmiati, Sp.BA, Subsp. DA (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)

DEPARTEMEN ILMU BEDAH

LTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDINMAKASSAR

2023



KARYA AKHIR

**EFEK PEMBERIAN CEFTRIAXONE, *BLACK SEED OIL* (*NIGELLA SATIVA*)
ATAU KOMBINASI TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-10 PADA TIKUS
PUTIH *STRAIN* WISTAR YANG MENGALAMI PERITONITIS**

***THE EFFECT OF CEFTRIAXONE, BLACK SEED OIL (NIGELLA SATIVA)
AND THEIR COMBINATION ON INTERLEUKIN-10 EXPRESSION IN A
WISTAR RAT PERITONITIS MODEL***

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

**MUHAMMAD FIRMANSYAH KAMAL
C045182009**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



LEMBAR PENGESAHAN

EFEK CEFTRIAZONE, BLACK SEED OIL DAN KOMBINASI TERHADAP KADAR
INTERLEUKIN-10 PADA TIKUS WISTAR STRAIN PUTIH YANG MENGALAMI
PERITONITIS

Disusun dan diajukan oleh :
MUHAMMAD FIRMANSYAH KAMAL
Nomor Pokok : C045182009

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 Desember 2023
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. dr. Tommy R. Habar, Sp.B, Sp.BA,
Subsp. DA (K)
NIP : 19540128 198303 2 002

Pembimbing Anggota



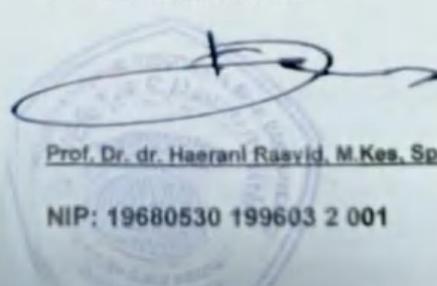
dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp.BD (K)
NIP: 19751017 200501 1 002

Ketua Program Studi



Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B,
Sp.BP-RE, Subsp. KM (K)
NIP: 19760112 200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP: 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Muhammad Firmansyah Kamal

NIM : C045182009

Program Studi : Ilmu Bedah

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Desember 2023



MUHAMMAD FIRMANSYAH KAMAL



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, Dr. dr. Tommy R. Habar, Sp.B, Sp.BA, Subsp.DA(K) dan dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp.BD (K) sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas; serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp.Onk(K), M.Kes dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp.KF(K) sebagai Ketua Departemen Bagian Ilmu Bedah dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih penulis juga ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Januari 2019, Assassin 119, terima kasih untuk semangat dan semua bantuan yang telah diberikan.



Ungkapan istimewa saya haturkan kepada orangtua saya (Alm) dr. H. Kamal Ali P. M.Kes dan Dra. Hj. Sri Murniningsih H, S.Sos, istri saya dr. Nuraria Arifuddin Karim, anak-anak saya Ahmad Faizurramadhan Firman, Muh. Fauzil Akmali Firman dan Nurfiya Firmansyah yang selalu mendukung dan menghibur saya dalam keadaan senang dan susah.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Sebagai penutup, penulis selalu mendoakan semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.



ABSTRAK

MUHAMMAD FIRMANSYAH KAMAL. Pengaruh Ceftriaxone, Minyak Habbatussauda (Nigella Sativa), Dan Pemberian Kombinasinya Terhadap Ekspresi Interleukin-10 (IL-10) Pada Mencit Strain Wistar Model Peritonitis (Dibimbing Tommy Habar, Nita Mariana dan Ihwan Kusuma).

Latar Belakang: Peritonitis merupakan kelainan inflamasi pada peritoneum yang ditandai dengan dominasi sitokin pro inflamasi dibandingkan anti inflamasi dan berhubungan dengan mortalitas yang signifikan. Interleukin – 10 merupakan sitokin yang dikenal luas dan memiliki efek anti-inflamasi dan berpotensi diinduksi oleh beberapa faktor, seperti antibiotik, herbal, dan lain-lain. Minyak jintan hitam (Nigella sativa) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan diidentifikasi dapat menghentikan produksi mediator inflamasi sekaligus meningkatkan regulasi mediator anti-inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan ekspresi IL-10 antara pemberian ceftriaxone atau minyak jintan hitam saja dan kombinasi.

Bahan & Metode: Penelitian eksperimental ini dilaksanakan pada bulan Juli sampai Oktober 2023 di Laboratorium Kedokteran Hewan Universitas Hasanuddin. Sampel penelitian dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu Kelompok 1 (ceftriaxone intramuskular/IM 20 mg/kgBB), Kelompok 2 (minyak jintan hitam per oral, 200 mg/kgBB), dan Kelompok 3 (ceftriaxone IM + minyak jintan hitam PO). Ekspresi IL-10 dianalisis dari sampel vena ekor mencit mulai hari ke 3, 5, 7, dan 14 setelah intervensi menggunakan metode Enzyme Linked Immunoassay (ELISA). SPSS versi 20 digunakan untuk analisis data, nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil: Secara umum, terdapat peningkatan ekspresi IL-10 yang signifikan pada ketiga kelompok pada semua timeline analisis (hari ke-3, 5, 7, dan 14; nilai $p = 0.016, 0.021, 0.038,$ dan $0.024,$ masing-masing); peningkatan terbesar terjadi pada kelompok kombinasi (ceftriaxone + minyak jintan hitam, $124,56 \pm 3,25$ pg/mL). Analisis subkelompok pada hari ke 3 & 5 menunjukkan ekspresi IL-10 lebih besar pada kelompok ceftriaxone dibandingkan kelompok minyak jintan hitam namun tidak bermakna ($p = 0.064$ & 0.386), lebih besar secara signifikan pada kelompok minyak jintan hitam + ceftriaxone dibandingkan ceftriaxone saja ($p = 0.003$ & 0.026) dan dibandingkan minyak jintan hitam saja ($p = 0,000$ & $0,021$). Pada hari ke 7 dan 14, ekspresi IL-10 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang hanya diberi ceftriaxone dibandingkan kelompok yang hanya diberi habbatussauda ($p = 0,032$ & $0,028$), lebih tinggi pada kelompok yang diberi kombinasi $p = 0,024$ & $0,036$), dan yang kombinatif. dibandingkan kelompok jintan hitam saja $0,042$).

: Pemberian kedua resimen dapat meningkatkan ekspresi IL-10 secara signifikan, esi terbesar terlihat pada sampel yang menerima ceftriaxone + minyak jintan hitam. minyak jintan hitam, ceftriaxone, interleukin-10, Nigella sativa, peritonitis.



ABSTRACT

MUHAMMAD FIRMANSYAH KAMAL. *Effects Of Ceftriaxone, Black Seed Oil (Nigella Sativa), And Their Combinatory Administrations On Interleukin-10 (IL-10) Expression In Wistar Strain Mice With Peritonitis Model* (Supervised Tommy Habar, Nita Mariana dan Ihwan Kusuma).

Background: Peritonitis is an inflammatory disorder of the peritoneum that is characterized by the predominance of pro-inflammatory than anti-inflammatory cytokines and associated with significant mortality. Interleukin – 10 is a widely known cytokine that has anti-inflammatory effect and could be potentially induced by several factors, such as antibiotics, herbs, and others. Black seed oil (*Nigella sativa*) has long been used in traditional medicine and is identified could halt the production of inflammatory mediators while at the same time upregulating anti-inflammatory mediators. This study aimed to compare IL-10 expression between the administration of ceftriaxone or black seed oil alone and in combination.

Materials & Methods: This experimental study was conducted from July to October 2023 at the Hasanuddin University's Veterinary Laboratory. The study samples were divided into three groups : Group 1 (intramuscular/IM ceftriaxone 20 mg/kgBW), Group 2 (black seed oil orally, 200 mg/kgBW), and Group 3 (IM ceftriaxone + PO black seed oil). IL-10 expression was analyzed from mice tail's venous sample starting at day 3, 5, 7, and 14 after intervention using Enzyme Linked Immunoassay (ELISA) method. SPSS version 20 was used for data analysis, p value of < 0.05 was considered significant.

Results: In general, there was significant increase in IL-10 expression among three groups on on all analysis timeline (day 3, 5, 7, and 14; p value = 0.016, 0.021, 0.038, and 0.024, respectively); with the greatest increase was recorded on the combination group (ceftriaxone + black seed oil, 124,56 ± 3,25 pg/mL). Subgroup analysis on day 3 & 5 showed IL-10 expression was greater in ceftriaxone group than black seed oil group but not significant (p = 0.064 & 0.386), significantly greater in black seed oil + ceftriaxone than ceftriaxone alone (p = 0.003 & 0.026) and than black seed oil alone (p = 0.000 & 0.021). On day 7 and 14, IL-10 expression was significantly higher on ceftriaxone-only group than black seed-only group (p = 0.032 & 0.028), higher on combinatory than ceftriaxone-only group (p = 0.024 & 0.036), and combinatory than black seed-only group (p = 0.007 & 0.042).

Conclusion: Administration of either regiment could significantly increase IL-10 expression, atest expression was seen on samples receiving both ceftriaxone + black seed oil. black seed oil, ceftriaxone, interleukin-10, *Nigella sativa*, peritonitis.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	6
C. Tujuan Penelitian	6
1. Tujuan Umum	6
2. Tujuan Khusus	6
D. Manfaat Penelitian	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
Telaah Pustaka	9
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	48
A. Kerangka Teori.....	48
B. Kerangka Konsep	49
C. Hipotesis.....	49
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	52
A. Desain Penelitian.....	52
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	52
C. Sampel Penelitian.....	53
Definisi Operasional.....	54
Instrumen dan Alat Penelitian.....	55
Pelaksanaan Penelitian	57



G. Prosedur Penelitian.....	58
H. Cara Pengumpulan Data.....	59
I. Analisa Data	59
J. Pengkajian Etik	60
K. Personalia Penelitian	60
BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	62
A. Hasil Penelitian	62
B. Pembahasan.....	70
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN.....	81
A. Kesimpulan	81
B. Saran.....	81
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN.....	91



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Efek immunosupresif IL-10 terhadap sel dendritik dan makrofag	28
Gambar 2. Regulasi produksi IL-10 pada sel makrofag dan sel dendritic.....	30
Gambar 3. Keseimbangan kadar IL-10 dan efeknya	32
Gambar 4. Cara kerja <i>black seed oil</i> (<i>Nigella Sativa</i>) sebagai anti oksidan	39
Gambar 5. Cara kerja <i>black seed oil</i> (<i>Nigella Sativa</i>) sebagai antiinflamasi.....	42
Gambar 6. Sampel tikus putih strain wistar.....	57
Gambar 7. Induksi peritonitis pada tikus	59
Gambar 8. Grafik perubahan perbandingan kadar IL-10 tikus peritonitis antar kelompok berdasarkan waktu pengukuran	69



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan kadar IL-10 tikus sebelum dan sesudah pemberian kuman <i>Eschericia Coli</i>	42
Tabel 2. Perbandingan kadar IL-10 tikus sebelum dan sesudah pemberiankuman <i>Eschericia coli</i> antara ketiga kelompok perlakuan.....	63
Tabel 3. Perbandingan kadar IL-10 tikus antara sebelum dan sesudah pemberian kuman <i>Eschericia coli</i> antara ketiga kelompok perlakuan.....	64
Tabel 4. Perbandingan kadar IL-10 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>blackseed oil</i> dibandingkan kontrol.....	65
Tabel 5. Perbandingan kadar IL-10 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>blackseed oil</i> dibandingkan kontrol pada hari ke-3.....	66
Tabel 6. Perbandingan kadar IL-10 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>blackseed oil</i> dibandingkan kontrol pada hari ke-5.....	66
Tabel 7. Perbandingan kadar IL-10 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>blackseed oil</i> dibandingkan kontrol pada hari ke-7.....	67
Tabel 8. Perbandingan kadar IL-10 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>blackseed oil</i> dibandingkan kontrol pada hari ke-14.....	68

DAFTAR LAMPIRAN



1 Rekomendasi Persetujuan Etik	92
2 Biodata Penulis	93
3 Data Penelitian.....	94

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peritonitis adalah inflamasi dari peritoneum (lapisan serosa yang menutupi rongga abdomen dan organ-organ abdomen di dalamnya) (Mabewa et al., 2015; Tochie et al., 2020). Prevalensi peritonitis pada pasien di perawatan dilaporkan berkisar antara 1,5% sampai 3,5% dari total keluhan abdominal. Kasus ini dikaitkan dengan tingkat kematian yang bisa mencapai 90% jika tidak ditangani secara komprehensif dan segera (Cardona et al., 2015).

Secara garis besar, peritonitis terbagi atas 3 kelompok utama yaitu primer, sekunder dan tersier. Peritonitis sekunder merupakan kasus yang paling banyak ditemukan pada praktik klinis oleh karena dapat ditimbulkan sebagai akibat dari penyakit lain pada organ abdomen (Van Biesen & Brown, 2017; Warsinggih, 2017). Pada anak-anak, peritonitis paling sering disebabkan oleh adanya infeksi mono-mikroba dimana agen yang paling umum diidentifikasi adalah *Streptococcus Pneumonia*, *E. coli*, *Enterococci* dan kuman *Streptococcus grup A*. Studi telah menunjukkan bahwa sefalosporin generasi ketiga cocok untuk terapi empiris anak-anak dengan kondisi peritonitis (Carmo et al., 2017).

Dalam sebuah studi observasional retrospektif pada pasien yang dirawat di

USA, diagnosis peritonitis sekunder memiliki tingkat insidensi terbesar dibandingkan 2 tipe peritonitis yang lainnya, yaitu mencapai 9,3 per 1000 tahun dimana sekitar 11% pasien dengan peritonitis dalam kelompok ini



berkembang menjadi sepsis berat, dengan kegagalan organ tunggal pada 74% pasien dan kegagalan multi-organ pada 20% (Sartelli et al., 2017). Dalam studi lain yang dilakukan di Cluj-Napoca, Romania pada tahun 2011-2018, prevalensi peritonitis sekunder pada kasus anak dilaporkan terjadi pada 12,4% dari total seluruh pasien yang masuk dengan keadaan darurat bedah dimana usia pasien berkisar antara 1 hari sampai 18 tahun, dengan rata-rata 7,8 tahun dan kelompok usia yang paling sering terkena adalah antara 6 dan 12 tahun (Adrian Surd et al., 2020). Sedangkan, pada penelitian oleh Osifo (2016) di Nigeria, diteliti sebanyak 721 anak berusia antara satu hari hingga 18 tahun (rata-rata 54,2 tahun), yang dirawat karena penyakit gastrointestinal, diketahui 182 (25,2%) berkembang menjadi peritonitis, 179 (98,4%) sebelum operasi dan tiga (1,6%) setelah operasi. Peritonitis bakteri sekunder paling banyak disebabkan oleh apendisitis (65,9%), intususepsi (7,1%), volvulus (2,7%), dan atresia usus (2,2%) (Osifo & Ogiemwonyi, 2011).

Fokus utama manajemen peritonitis adalah identifikasi dan pengobatan yang ditargetkan dari agen penyebab melalui antibiotik dan/atau intervensi bedah. Tindakan non-operatif termasuk pemberian antibiotik spektrum luas dengan penatagunaan yang tepat yakni menyesuaikan rejimen untuk mencapai peningkatan kemanjuran dengan menargetkan mikroorganisme yang diidentifikasi (Brown, dkk., 2022). Terapi empiris berupa antibiotik spektrum luas termasuk gram positif, negatif, dan anaerob. Pasien dengan sepsis atau syok septik antibiotik harus diberikan dalam waktu satu jam. Pengobatan

ris peritonitis sekunder mencakup kombinasi antibiotik, seperti alosporins generasi kedua atau ketiga (Cefuroxime/Ceftriaxone), plus



Metronidazole atau Piperacillin/Sulbactam. Pasien dengan sepsis berat, antibiotik spektrum luas, seperti Meropenem/Carbapenem plus Vancomycin sering digunakan dengan tingkat sensitivitas 98% (Grotelüschen R, et al., 2020).

Dalam berbagai penelitian, dijabarkan bahwa kelanjutan peradangan intraperitoneal menjadi infeksi sistemik mungkin saling terkait dan diperantarai oleh sistem mediator pro-inflamasi dalam hal ini Interleukin-6 (IL-6) dan makrofag. Makrofag adalah sel heterogen yang dapat ditemukan di jaringan sebagai pemberi sinyal spesifik untuk menjaga sistem kekebalan bawaan. Sel ini terlibat dalam pembersihan patogen dan perbaikan jaringan yang cedera. Selain sitokin pro-inflamasi, makrofag juga akan melepaskan sitokin anti-inflamasi seperti Interleukin-10 (IL-10) yang membantu mengurangi respon imun yang berlebihan atau sebagai penyeimbang dari sitokin pro-inflamasi (Laurin et al., 2012).

Interleukin adalah salah satu jenis sitokin, yaitu protein kecil yang diproduksi oleh berbagai tipe sel untuk memfasilitasi komunikasi antar sel dan berperan dalam sistem imun dan proses inflamasi. Sistem imun bekerja dengan cara mengeluarkan respon inflamasi untuk menghilangkan pathogen yang masuk ke dalam tubuh. Namun proses ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang berakibat fatal jika terjadi tidak terkontrol. Oleh karena itu sistem imun mengembangkan mekanisme untuk meregulasi aktivitasnya sendiri, dan salah satu dari mediator utama dari fungsi regulasi tersebut adalah Interleukin-

IL-10). IL-10 merupakan sitokin yang bersifat immunosupresif yang mencegah kerusakan jaringan akibat respon imun pada orang itu sendiri dengan



cara mengurangi respon inflamasi, contohnya pada kasus alergi, autoimun dan proses inflamasi lain seperti colitis (Howes et al., 2014).

IL-10 dianggap sebagai sitokin anti-inflamasi utama yang terkait dengan banyak penyakit autoimun pada manusia dan tikus. IL-10 sangat terkait dengan IBD, seperti yang ditunjukkan oleh perkembangan IL-10 dan IL-10R β pada enterokolitis spontan tikus (Matusiewicz et al., 2017). Pada manusia, polimorfisme IL-10 dan reseptor IL-10 telah ditemukan sebagai penyebab monogenik *very early onset* IBD (Griesenaeur, 2017). Secara keseluruhan, IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi penting yang terlibat dalam regulasi imunitas usus (Matusiewicz et al., 2017; Griesenaeur, 2017).

Black seed oil (Nigella sativa) telah lama dijadikan sebagai obat tradisional. Kandungan dari *black seed oil (Nigella sativa)* memiliki banyak fungsi dan salah satunya sebagai anti inflamasi. *Thymoquinone* merupakan salah satunya komponen bioaktif yang paling utama yang terkandung di dalam *black seed oil (Nigella sativa)*, yang dapat menginduksi penghambatan produksi NO, PGE₂, *down regulation* sitokin pro-inflamasi sehingga memodulasi aktivitas anti-inflamasi seperti IL-10. Oleh sebab itu *black seed oil (Nigella sativa)* diyakini memiliki khasiat dalam meningkatkan mekanisme pertahanan antioksidan dan memberikan perlindungan terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Selain itu, *black seed* digunakan pula sebagai obat anti-kanker, diabetes, antijamur dan antibakteri (Perveen, 2019).

Penggunaan *black seed oil* dalam pengobatan tradisional telah berlangsung

dari 2000 tahun yang lalu, ramuan tersebut digambarkan sebagai 'anthion' oleh Hippocrates dan Discroides. *Black seed* atau yang lebih



dikenal dengan nama habbatussauda dan minyaknya memiliki sejarah panjang yang telah lama dikenal dalam peradaban India dan Arab sebagai makanan dan obat-obatan untuk berbagai kondisi kesehatan yang berkaitan dengan sistem pernapasan, saluran pencernaan, ginjal dan fungsi hati (Tavakkoli et al., 2017).

Analisis fitokimia *black seed* menunjukkan keberadaan lebih dari ratusan *Phytoconstituents* yang meliputi alkaloid, saponin, sterol dan minyak esensial. Beberapa senyawa bioaktif dari biji yang paling penting bioaktifnya adalah *Nigellone* dan *Thymoquinone* (Arquam, 2021). Minyak atsiri (0,66 ml dan 1,55mL/kg, ip) dari *N. sativa* dan *Thymoquinone* (0,5, 1,0, 5mg/kg, ip) menunjukkan efek anti-inflamasi yang efektif pada beberapa kasus infeksi. Sejalan dengan efek anti-inflamasi in vitro dari *N. sativa*, penelitian in vivo mengkonfirmasi efek tersebut. Pemberian oral *Thymoquinone* dan metabolitnya *dihydrothymoquinone* (25, 50, dan 100mg/kg selama 5 hari pada tikus) menunjukkan aktivitas superoksida anion *scavenger* pada jaringan yang berbeda (Amin & Hosseinzadeh, 2016).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pauzan tentang efek pemberian ekstrak *black seed oil* terhadap ekspresi Interleukin-10 pada tikus *Rattus novergicus* yang mengalami luka bakar menunjukkan bahwa terapi ekstrak *black seed oil* dapat meningkatkan ekspresi IL-10 (Pauzan, 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Noviyanti dkk menunjukkan bahwa kandungan aktif ekstrak *black seed oil* mempunyai efek farmakologi (*Thymoquinone*) yang dapat mempercepat perbaikan jaringan pada area luka bakar derajat dua pada in coba tikus putih *Rattus novergicus* (Noviyanti et.al, 2017).



Berdasarkan pada latar belakang diatas, maka pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui tentang efek pemberian ceftriaxone, *black seed oil* (*Nigella sativa*) atau kombinasi keduanya terhadap ekspresi Interleukin-10 pada percobaan tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah : Apakah pemberian ceftriaxone ,*black seed oil* (*Nigella sativa*) atau kombinasi dapat mempengaruhi kadar Interleukin-10 pada percobaan tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis?

1.3 Tujuan Penelitian

a) Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian *black seed oil* (*Nigella sativa*) terhadap kadar Interleukin-10 pada percobaan tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis.

b) Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui kadar Interleukin-10 pada tikus putih *strain* wistar sebelum diberikan *Escherichia coli* (sebelum tikus putih *strain* wistar mengalami peritonitis).
- 2) Mengetahui kadar Interleukin-10 pada tikus putih *strain* wistar sebelum diberikan *Escherichia coli* (setelah tikus putih *strain* wistar mengalami peritonitis).
- 3) Membandingkan kadar Interleukin-10 pada tikus putih *strain* wistar sebelum dan setelah diberikan *Escherichia coli* (sebelum dan setelah tikus putih *strain* wistar mengalami peritonitis).



- 4) Mengetahui kadar Interleukin-10 pada tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis setelah diberikan ekstrak *black seed oil* saja, ceftriaxone saja, atau kombinasi ceftriaxone dan *black seed oil*.
- 5) Membandingkan kadar Interleukin-10 pada tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis setelah diberikan ekstrak *black seed oil* saja dibandingkan dengan yang mendapat ceftriaxone saja.
- 6) Membandingkan kadar Interleukin-10 pada tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis setelah diberikan ceftriaxone saja dibandingkan dengan yang mendapat kombinasi ceftriaxone dan ekstrak *black seed oil*.
- 7) Membandingkan kadar Interleukin-10 pada tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis setelah diberikan *black seed oil* saja dibandingkan dengan yang mendapat kombinasi ceftriaxone dan ekstrak *black seed oil*.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

- 1) Hasil Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai efek pemberian *black seed oil* (*Nigella sativa*) dan antibiotik terhadap kadar Interleukin-10 pada percobaan tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis.

1.4.2 Manfaat Aplikasi

- 1) Apabila terbukti efek pemberian *black seed oil* (*Nigella sativa*) dan antibiotik terhadap kadar Interleukin-10 pada percobaan tikus putih *strain* wistar yang mengalami peritonitis, maka penelitian ini akan



membantu klinisi dalam memberikan tatalaksana yang tepat sehingga tercapai efektifitas dan efisiensi dalam pengobatan peritonitis.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Peritonitis

2.1.1 Definisi

Peritonitis adalah peradangan pada selaput serosa yang melapisi rongga perut dan organ visceral di dalamnya. Peritonitis diklasifikasikan menjadi primer, sekunder dan tersier. Peritonitis spontan primer jarang terjadi dan biasanya disebabkan oleh satu organisme. Pengobatan defenitif pada peritonitis primer biasanya cukup dengan antibiotik spektrum luas atau antimikroba sesuai hasil kultur. Peritonitis sekunder berhubungan dengan saluran cerna. Hal ini terjadi akibat penyebaran infeksi dari organ intra abdomen atau akibat tumpahan dari saluran gastrointestinal atau genitourinary umumnya disebabkan oleh perforasi usus, nekrosis dinding usus, trauma, atau pasca operasi sebagai akibat dari cedera iatrogenik atau kebocoran anastomosis. Pengobatan peritonitis sekunder adalah kombinasi intervensi operatif, penghapusan perangkat prostetik dan antibiotic. Peritonitis tersier, juga disebut peritonitis rekuren, ditandai dengan disfungsi organ dan inflamasi sistemik yang berhubungan dengan infeksi rekuren. Angka kematiannya tinggi dan manajemennya sulit. Pengobatan terdiri dari antibiotik spektrum luas karena infeksi sering mencakup organisme nosokomial dan bakteri yang resisten terhadap banyak obat (Halcomb et al., 19).



2.1.2 Etiologi

Pada kasus pediatri, peritonitis bakterial spontan merupakan kasus yang paling umum dijumpai di rumah sakit. Keadaan ini paling banyak diakibatkan oleh perforasi saluran pencernaan dengan kontaminasi yang jelas seperti ruptur omfalokel atau akibat kontaminasi mekonium. Keadaan peritonitis primer pada umumnya selalu terkait dengan adanya kelainan intra-abdomen lain meskipun studi terbaru menunjukkan insiden kasus hanya kurang dari 1% sampai 2% dari kedaruratan perut pediatrik (Khilji, 2014). Zorludemir dkk melaporkan bahwa etiologi yang mendasari terjadinya peritonitis pada anak antara lain perforasi usus, ruptur omfalokel, nekrosis usus isemik, enteritis atau kolitis, peritonitis primer idiopatik, infeksi luka atau dehiscence, septikemia, asites atau hemoperitoneum serta peritonitis meconium (Zorludemir et al., 1992).

2.1.3 Klasifikasi

a. Peritonitis primer

Peritonitis primer terjadi karena peradangan pada peritoneum oleh sumber di luar peritoneum, seperti melalui jalur hematogen. Ini sangat berbahaya, terutama pada anak-anak yang mengidap nefrosis atau penderita sirosis. Itu terjadi dalam keadaan *immunocompromised*. Sekitar 70% dari agen penyebabnya adalah *Escherichia coli*, 10 - 20% oleh kokus gram positif, dan 10% lainnya oleh anaerob. Jenis ini sering diobati dengan antibiotik dan resusitasi cairan. Kemudian mungkin perlu pembedahan untuk tujuan diagnostik, kultur, atau drainase abses.



b. Peritonitis sekunder

Peritonitis jenis ini terjadi akibat peradangan atau pecahnya dinding organ atau saluran padat ke dalam rongga peritoneum. Lebih lanjut dapat diklasifikasikan sebagai peritonitis karena trauma, pasca operasi, atau karena perforasi. Peritonitis pasca operasi Insiden peritonitis pasca operasi adalah 1% - 20% pada pasien setelah menjalani laparotomi. Penyebab paling umum adalah kegagalan anastomosis yang menyebabkan kebocoran. Gejala tersebut menjadi jelas lima sampai tujuh hari setelah operasi dan memiliki angka kematian yang tinggi. Kebocoran enzim proteolitik di rongga peritoneum menyebabkan inflamasi dan respon sistemik.

c. Peritonitis tersier / rekuren

Jenis peritonitis adalah infeksi berulang atau persisten di dalam rongga peritoneum setelah pengobatan peritonitis primer dan sekunder yang memadai. Biasanya disebabkan oleh organisme yang virulensinya rendah atau bisa juga steril (Mahyoub et al., 2019).

Selain klasifikasi diatas, terdapat pula penggolongan lain peritonitis yaitu:

a. Peritonitis mekonium

Peritonitis mekonium adalah penyakit prenatal yang jarang terjadi dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Menetapkan diagnosis prenatal yang jelas diperoleh dengan USG. Mungkin ada USG prenatal dan postnatal: kalsifikasi abdomen, asites, polihidramnion, ekonium pseudokista, massa ekogenik, dan obstruksi usus atau usus yang elebar. Hasil klinis berbeda-beda bergantung pada adanya diagnosis



antenatal mekonium peritonitis dan bentuknya, yang bisa ringan atau berat. Salah satu pengobatan dan penatalaksanaan mekonium peritonitis bergantung pada gambaran klinis bayi baru lahir. Peritonitis mekonium yang didiagnosis sebelum lahir berbeda dengan bayi baru lahir, tidak hanya dalam hal angka kematian tetapi juga melalui penurunan morbiditas dan prognosis yang lebih baik secara keseluruhan (Forshall,I, 2019).

b. Peritonitis generalisata

Peritonitis generalisata adalah patologi intraabdomen yang berpotensi mengancam nyawa di seluruh dunia yang sebagian bermanifestasi sebagai abdomen akut. Peritonitis generalisata adalah penyebab paling sering dari perut akut yang membutuhkan antibiotik spektrum luas dan kendali sumber dengan laparotomi atau operasi laparoskopi untuk penyembuhan definitif, kecuali dalam kasus peritonitis spontan yang merupakan keadaan darurat medis. Selain itu, peritonitis generalisata merupakan kontributor utama kematian non-trauma di semua pengaturan darurat, dan penyebab utama kedua dari sepsis pada pasien yang sakit kritis. diobati dengan antibiotik saja. Patofisiologinya melibatkan proses inflamasi pada peritoneum yang disebabkan oleh agen infeksius atau kimiawi yang mengiritasi rongga peritoneum baik oleh penyebaran infeksi hematogen dari bagian tubuh lain ke rongga peritoneum, atau dengan perforasi pada viskus berongga intraabdomen yang mengakibatkan tumpahan bakteri ke dalam rongga peritoneum. Respons peradangan lokal yang kuat kemudian muncul untuk mengontrol peradangan yang sebagian besar bersifat menular. Jika tidak obati tepat waktu, itu menyebar ke sirkulasi sistemik yang menyebabkan



bakteremia, septikemia, syok septik, disfungsi multiorgan, dan akhirnya kematian. Peritonitis generalisata mempengaruhi sekitar 9,3 pasien per 1000 pasien yang masuk rumah sakit dan membutuhkan resusitasi pra operasi yang memadai untuk mencegah morbiditas dan mortalitas perioperatif yang tinggi.

c. *Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)*

Di antara pasien dengan asites yang telah diikuti selama satu tahun, *Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)* berkembang pada sekitar 10 sampai 30% dan memiliki perkiraan angka kematian di rumah sakit sebesar 20%. Prevalensi SBP pada pasien rawat jalan sirosis adalah 1,5 sampai 3,5% dan diantara pasien rawat inap sekitar 10%. Dalam kebanyakan kasus, SBP dihasilkan dari translokasi bakteri dari lumen usus. Lebih jarang, SBP terjadi akibat bakteremia yang berasal dari tempat yang jauh, seperti infeksi saluran kemih. Mayoritas kasus SBP disebabkan oleh organisme enterik gram negatif, seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, tetapi dalam beberapa tahun terakhir proporsi SBP disebabkan oleh cocci gram positif, seperti *Streptococcus pneumoniae*, spesies *Staphylococcus*, dan spesies *Enterococcus*, telah meningkat secara signifikan. Faktor risiko yang terkait dengan perkembangan SBP termasuk sirosis, protein total cairan asites kurang dari 1 g / dL, total serum bilirubin lebih besar dari 2,5 mg / dL, perdarahan varises, dan episode SBP sebelumnya. Penggunaan inhibitor pompa proton dapat sedikit meningkatkan risiko terjadinya SBP pada orang-orang dengan sirosis dan asites.



2.1.4 Patomekanisme

1. Patomekanisme Peritonitis Primer.

Peritonitis primer adalah infeksi rongga peritoneal yang tidak berhubungan langsung dengan kelainan intraabdominal lainnya. Sebagian besar kasus disebabkan oleh infeksi bakteri; juga dikenal sebagai peritonitis bakterial spontan. Biasanya ini terjadi dengan adanya asites dari berbagai kondisi yang mendasari. Pada era pra-biotik, peritonitis primer menyumbang 10% dari semua keadaan darurat pediatri perut; sekarang menyumbang > 1 - 2%. Penurunan tersebut telah dikaitkan dengan penggunaan antibiotik secara luas untuk penyakit saluran pernapasan bagian atas ringan. Meskipun peritonitis primer dapat terjadi pada anak-anak tanpa penyakit predisposisi, hal ini terutama terkait dengan sirosis pasca nekrotik dan sindrom nefrotik (Johnson et al., 2018).

Pada kasus anak, literatur menunjukkan bahwa sekitar 2% dari keadaan darurat abdomen adalah kasus peritonitis primer yang lebih sering diamati antara usia 4 dan 9 tahun. Anak dengan gangguan kesehatan seperti: sindrom nefrotik, sirosis hati, dan defisiensi imun lebih rentan terkena peritonitis oleh karena factor risiko tersebut. Jalur hematogen, limfatik, gastrointestinal, dan saluran kelamin/tuba falopi (wanita) adalah kemungkinan rute infeksi yang bisa terjadi. Selain itu, benda asing di saluran kemih dan intra-abdominal adalah rute infeksi lain yang mungkin memperberat (Khilji, 2014).



2. Patomekanisme Peritonitis Sekunder dan Tersier.

Infeksi intraabdominal sekunder biasanya disebabkan oleh tumpahan mikroorganisme gastrointestinal atau genitourinari ke dalam ruang peritoneal sebagai akibat hilangnya integritas sawar mukosa. Contohnya termasuk apendisitis, divertikuli, kolesistitis, luka tembus usus, dan perforasi ulkus lambung atau duodenum. Infeksi sekunder relatif umum, berupa peritonitis umum atau abses lokal. Abses mungkin terbatas pada ruang peritoneal langsung di sekitar organ intraabdominal yang sakit, seperti abses pericholecystic, periappendiceal, atau peridivertikular, atau pada relung peritoneal tertentu, seperti interloop, subdiaphragmatic, subhepatik, kantung kecil, atau abses pelvis. Ulserasi organ intestinal pada pasien ini dapat berkembang menjadi perforasi dan peritonitis sekunder akibat berkembangnya flora normal dalam organ intestinal di dalam rongga peritoneum (Johnson et al., 2018).

Peritonitis tersier telah dipahami sebagai kelanjutan dari peritonitis sekunder yang gagal membaik dengan manajemen sebelumnya. Keadaan klinis peritonitis dan tanda-tanda sistemik sepsis (misalnya, demam, takikardia, takipnea, hipotensi, peningkatan indeks jantung, resistensi vaskular sistemik rendah, leukopenia atau leukositosis, dan kegagalan multiorgan) tetap ada setelah pengobatan untuk peritonitis sekunder. Flora normal dalam organ intestinal dapat memperoleh akses ke rongga peritoneum dengan kontaminasi selama intervensi operasi (Johnson et al., 2018).



Beberapa mikroorganisme yang diisolasi tampaknya berutang kelangsungan hidup mereka sebagian besar pada keberadaan bakteri lain dalam infeksi polimikroba, seperti *B. fragilis* dan *E. coli*, yang jika dihilangkan dengan terapi antimikroba tertentu akan mengakibatkan hilangnya mikroorganisme lain secara bersamaan. Flora usus bagian bawah dapat diubah pada pasien yang sakit parah dan dirawat di rumah sakit di bawah tekanan penggunaan antibiotik yang memungkinkan perkembangbiakan mikroorganisme yang resistan terhadap beberapa obat, seperti *P. aeruginosa*, spesies *Enterobacter*, enterococci yang resistan terhadap beberapa obat, dan Spesies *Candida*. Mikroorganisme ini kemudian dapat berkontribusi pada infeksi peritoneal yang mungkin terjadi setelah perforasi kolon (Johnson et al., 2018).

Penelitian menunjukkan prosedur injeksi peritoneal dengan menggunakan 1×10^7 CFU *E. coli* yang sebelumnya dibiakkan menggunakan agar kedelai dapat menginduksi peritonitis pada tikus (Chen, Q et al, 2010).

3. Respon Sitokin Pada Peritonitis

Respon sitokin pada peritonitis telah menjadi subyek review yang sangat bagus dalam dekade terakhir ini. Tidak diragukan lagi, banyak manifestasi peritonitis sistemik dan abdomen yang dimediasi oleh sitokin, seperti TNF, IL-1, IL-6, IFN-g, dan lainnya. Sitokin muncul dalam sirkulasi sistemik pasien dengan peritonitis dan lebih banyak lagi pada eksudat peritoneum.

tokin ini diproduksi oleh makrofag dan sel inang lainnya sebagai respons terhadap bakteri atau produk bakteri, seperti endotoksin, atau oleh jaringan



yang mengalami trauma selama prosedur operasi. Sumber potensial lainnya adalah translokasi langsung sitokin melalui barrier usus (Johnson et al., 2018).

Urutan kejadian yang mengarah ke sepsis dimulai ketika membran luar bakteri gram negatif (terutama LPS) berinteraksi dengan sistem retikuloendotelial (terutama makrofag). Reseptor dengan karakteristik terbaik untuk LPS adalah komponen membran plasma yang dikenal sebagai CD14. CD14 terutama diekspresikan oleh makrofag, dan interaksi LPS dan CD14 menginduksi aktivasi urutan gen TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta pelepasan sitokin lainnya. Ada protein tertentu yang juga menginduksi produksi sitokin dalam makrofag dengan cara yang berbeda dari aktivasi LPS-CD14: lipopeptida dari *Borrelia*, organisme gram positif, atau eksotoksin bakteri. Makrofag memulai respon primer sitokin terhadap keberadaan bakteri pada permukaan peritoneum (Emparan, C. dan Senninger, N., 2000).

Respon sitokin telah dipelajari dalam pemeriksaan peritoneal pada model hewan percobaan peritonitis, pada pasien dengan peritonitis bakterial spontan, pada pasien yang menjalani rawat jalan dialisis peritoneal (CAPD), dan pada pasien dengan peritonitis bakterial sekunder berat yang menjalani relaparotomi terencana (Johnson et al., 2018).

Antibodi terhadap TNF telah ditemukan gagal melindungi terhadap kematian dan gagal menurunkan kadar serum IL-1 dan IL-6 dalam model eksperimental peritonitis. Sebaliknya, antibodi terhadap endotoksin ditemukan dapat mencegah kematian dalam model ini, serta mengurangi



jumlah bakteri dalam eksudat peritoneal. Antibodi terhadap IFN-g juga memberikan efek perlindungan baik dalam model peritonitis eksperimental ini dan setelah injeksi endotoksin intravena. Mikrobiologi. Dengan perforasi gastrointestinal sebagai kejadian yang memprediksikan, jumlah dan jenis mikroorganisme yang diisolasi dari rongga peritoneum tergantung pada tingkat perforasi. Lambung dalam keadaan puasa mengandung mikroflora yang jarang dari beberapa spesies yang relatif lebih tahan asam, misalnya spesies lactobacilli atau Candida (Johnson et al., 2018).

Setelah stimulasi, makrofag menghasilkan serangkaian sitokin seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6 dan kemokin serta eikosanoid pro-inflamasi yang berasal dari asam arakidonat, asam lemak omega-6 yang merangsang terjadinya edema dan vasodilatasi sehingga memungkinkan untuk terjadinya migrasi netrofil sebagai sel yang pertama yang memasuki jaringan yang mengalami inflamasi. Migrasi sel terarah difasilitasi oleh pembentukan gradien kemokin yang memandu neutrofil yang bermigrasi langsung ke lokasi cedera (Gordon & Martinez-Pomares, 2017).

Resolusi peradangan sekarang dipandang sebagai proses aktif dan de-regulasi dapat menghambat pemulihan fungsi jaringan dengan kurangnya resolusi yang menyebabkan peradangan kronis dan pembentukan parut dan fibrosis. Sifat alamiah dari proses resolusi diilustrasikan dengan adanya interaksi metabolik transeluler antara leukosit, sel epitel dan trombosit untuk sintesis lipoksin, yaitu suatu *lipid pro-resolving* yang pertama kali jelaskan. Karena sifat dari ketiganya yang berpotensi untuk merusak jaringan justru berlawanan dengan sifat dasarnya untuk membantu neutrofil



dalam proses resolusi peradangan. Bagaimanapun, neutrofil meningkatkan resolusi jaringan dengan meningkatkan perekrutan monosit dengan menginduksi perubahan dalam sel endotel, misalnya melalui pelepasan IL-6R α yang kompleks dengan IL-6. Kompleks IL-6R α -IL-6 melibatkan gp130 pada sel endotel dan menginduksi produksi E-selektin (CD62E) dan VCAM1, sehingga mendorong perekrutan monosit. Selain itu, neutrofil apoptosis mengubah aktivasi makrofag karena serapan neutrofil apoptosis bersifat non-phlogistik, menyebabkan sintesis IL-10, TGF- β dan lipoksin oleh makrofag. Perubahan ini terkait dengan “*inflammation threshold*” yang ditetapkan lebih awal selama fase induksi dan sangat bergantung pada sifat dan tingkat keparahan (Gordon & Martinez-Pomares, 2017).

2.1.5 Gejala Klinis

Diagnosis peritonitis adalah diagnosis klinis, sebagian besar didasarkan pada riwayat dan pemeriksaan fisik. Gejala utama dalam semua kasus adalah sakit perut. Rasa sakitnya bisa tajam atau berbahaya; sering kali rasa sakitnya konstan dan intens, dan diperparah dengan gerakan. Mayoritas pasien berbaring diam, dengan lutut ditekuk dan kepala terangkat; manuver ini mengurangi ketegangan pada dinding perut dan mengurangi rasa sakit. Anoreksia, mual, dan muntah adalah gejala yang sering terjadi. Namun demikian, tergantung pada etiologi peritonitis dan waktu evolusinya, gejalanya dapat bervariasi (Ordoñez & Puyana, 2006).

Mayoritas penderita terlihat dalam kondisi umum yang kurang baik, enunjukkan penyakit yang tajam dan parah. Suhu biasanya di atas 38 derajat celcius, tetapi pasien yang mengalami syok septik mungkin



mengalami hipotermia. Takikardia dan penurunan amplitudo denyut nadi merupakan indikasi hipovolemia, dan sering terjadi pada sebagian besar pasien. Pasien datang dengan curah jantung yang tinggi dan penurunan resistensi vaskular sistemik. Mereka mungkin mengalami peningkatan tekanan nadi. Nyeri saat palpasi adalah tanda peritonitis yang paling khas, baik pada sentuhan dalam maupun superfisial. Awalnya ada pengaman sukarela; selanjutnya dinding otot mengalami kejang yang parah dan tidak disengaja (Ordoñez & Puyana, 2006).

Bunyi usus mungkin ada atau tidak, dan mungkin menyerupai ileus awal. Peritonitis terlokalisasi menghasilkan nyeri yang terlokalisasi di organ yang menghasut. Perkusi pada perut dapat membantu menentukan lokasi iritasi peritoneal maksimum secara akurat. Pemeriksaan rektal, meskipun sangat diperlukan dalam pemeriksaan fisik, jarang mengarah ke asal peritonitis. Pada jam-jam pertama iritasi peritoneum, nyeri mungkin hebat, tetapi sejauh waktu berlalu, nyeri menjadi lebih berbahaya dan lebih sulit untuk dinilai. Indeks kecurigaan yang tinggi mungkin menjadi perbedaan dalam membuat diagnosis dini daripada terlambat dengan konsekuensi yang mengerikan (Ordoñez & Puyana, 2006).

Pasien mungkin mengalami peningkatan jumlah sel darah putih lebih dari 11.000 sel per mL dengan pergeseran ke kiri. Leukopenia menunjukkan sepsis umum dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Kimiawi darah mungkin normal, tetapi dalam kasus yang serius dapat mengindikasikan dehidrasi parah, seperti peningkatan nitrogen ureal darah (BUN) dan hipernatremia. Asidosis metabolik membantu dalam penegakan



diagnosis. Urinalisis sangat diperlukan untuk menyingkirkan infeksi saluran kemih, pielonefritis, dan nefrolitiasis. Film polos abdomen tidak teratur secara rutin. Namun, ketika diperoleh, itu bisa mengungkapkan ileus paralitik dengan distensi usus atau kadar cairan udara. Radiografi dada tegak berguna jika dicurigai adanya perforasi visera. Udara bebas di perut dapat terjadi pada 80% kasus perforasi ulkus duodenum, tetapi jarang terjadi bila ada perforasi kolon, usus halus, atau rektum intraperitoneal (Ordoñez & Puyana, 2006).

2.1.6 Pemeriksaan Fisis

Pemeriksaan awal pasien dengan nyeri perut akut harus cepat dan terfokus. Tujuan utama pemeriksa adalah untuk menilai tingkat keparahan klinis dari kondisi pasien dan dengan cepat melakukan triase pasien ke resusitasi dan pembedahan langsung versus pencitraan dengan intervensi terbatas atau uji coba manajemen konservatif.

Tujuan sekundernya adalah untuk mengidentifikasi pasien yang tidak memiliki tanda-tanda luar peritonitis tetapi memerlukan pembedahan segera karena gangguan usus. Setelah mengamati penampilan pasien secara keseluruhan dan tanda-tanda vital, pemeriksa harus menentukan waktu, lokasi, dan karakter nyeri pasien, bersama dengan gejala yang terkait. Penting untuk menentukan apakah pasien pernah mengalami gejala serupa di masa lalu. Pemeriksaan harus fokus pada identifikasi peritonitis umum (rigiditas, nyeri tekan, atau penjagaan di keempat kuadran abdomen) atau

peritonitis lokal (tanda peritoneal terbatas pada satu atau dua kuadran abdomen).



Sebagai catatan, auskultasi abdomen tidak berperan dalam evaluasi nyeri abdomen akut. Meskipun beberapa dokter mempertanyakan keandalan pemeriksaan fisik setelah pasien menerima narkotika, tiga RCT kecil telah menunjukkan bahwa pereda nyeri dini tidak mengubah keakuratan diagnostik dari pemeriksaan fisik atau pengambilan keputusan operasi.

2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

2.1.7.1 Pemeriksaan Laboratorium

Pengujian laboratorium memiliki peran yang mapan dalam diagnosis berbagai patologi perut akut, termasuk pankreatitis, kolesistitis, dan apendisitis akut. Namun, peran tes laboratorium dalam penanganan awal peritonitis sekunder masih terbatas. Demikian pula, pengujian laboratorium memiliki peran terbatas dalam mengidentifikasi pasien dengan gangguan usus yang berisiko tinggi mengalami perforasi. Di sini kami akan meninjau studi yang tersedia tentang peran tes laboratorium yang tersedia secara luas dalam pengelolaan peritonitis sekunder. Karena kebanyakan penelitian telah difokuskan pada identifikasi laboratorium dari gangguan usus. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan antara lain:

a. Jumlah sel darah putih

Peningkatan jumlah sel darah putih (WBC) dalam darah perifer adalah tanda umum infeksi bakteri dan dapat disertai dengan peningkatan proporsi relatif leukosit mono-lobed dan bi-lobed, yang disebut “pergeseran ke kiri.

”⁸⁶ Namun, leukositosis adalah respons non-spesifik terhadap stres fisiologis dan diketahui terjadi setelah olahraga intens, pada periode stres psikologis, dan selama kehamilan. Mungkin karena spesifisitas yang buruk



ini, leukosit belum dievaluasi secara ketat dalam diagnosis peritonitis sekunder atau sebagai prediktor perlunya pembedahan segera pada peritonitis sekunder (Ross et al., 2018).

b. Laktat

L-laktat diproduksi sebagai produk sampingan dari glikolisis di semua sel manusia. Dalam kondisi hipoksia, kelebihan L-laktat diproduksi dan dilepaskan ke sistem vena. Yang penting, L-laktat yang diproduksi di usus mengalir melalui sirkulasi portal ke hati, yang mampu membersihkan laktat dalam jumlah besar melalui glukoneogenesis dan siklus Cori. Laktat telah dipelajari secara ekstensif sebagai penanda hipoperfusi sistemik dan secara independen dikaitkan dengan kematian pada pasien bedah dengan sepsis. Namun, ini belum dievaluasi secara ketat sebagai penanda diagnosis pada peritonitis sekunder atau untuk triase pasien ke pembedahan. Beberapa penelitian kecil telah mengevaluasi kegunaan serum laktat pada pasien yang datang dengan abdomen akut dan kecurigaan klinis dari iskemia mesenterika. Dalam populasi kecil dan sangat terpilih ini, penulis melaporkan sensitivitas 78-100% tetapi spesifisitas hanya 36-53%. Kesimpulannya, L-laktat adalah penanda non-spesifik hipoperfusi sistemik. Kami merekomendasikan penggunaan serum L-laktat untuk memandu resusitasi awal dan sebagai penanda penyakit global, tetapi bukan sebagai penanda iskemia usus (Ross et al., 2018).

c. Asidosis Metabolik



Asidosis metabolik sering dinyatakan sebagai defisit basa — jumlah basa yang harus ditambahkan untuk mengembalikan 1 L darah utuh ke pH

normal. Defisit basa dianggap lebih baik daripada pH atau bikarbonat dalam pengukuran asidosis metabolik karena tidak tunduk pada mekanisme kompensasi yang berfungsi untuk mempertahankan pH normal. Namun, meskipun ukuran asidosis metabolik, termasuk defisit basa, merupakan prediktor yang dapat diandalkan untuk keparahan cedera dan mortalitas dalam trauma, dan telah banyak dipelajari sebagai titik akhir dalam resusitasi, kegunaannya dalam mengidentifikasi pasien dengan peritonitis sekunder atau memandu manajemen bedah masih belum jelas. Sejauh pengetahuan kami, asidosis metabolik belum dievaluasi secara ketat dalam diagnosis peritonitis sekunder atau dalam mengidentifikasi pasien yang membutuhkan pembedahan segera. Beberapa penelitian kecil telah menilai kegunaan asidosis metabolik dalam mengidentifikasi pasien dengan obstruksi tercekik atau iskemia mesenterika dan mereka menyarankan bahwa asidosis metabolik bukanlah prediktor yang dapat diandalkan untuk kedua diagnosis (Ross et al., 2018).

d. Tes lainnya

Prokalsitonin mungkin memiliki beberapa nilai dalam membedakan infeksi bakteri dari sumber peradangan lain, tetapi data tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan prokalsitonin secara rutin dalam diagnosis peritonitis sekunder atau dalam identifikasi pasien dengan gangguan usus. Demikian pula, protein C reaktif mungkin memiliki peran dalam memprediksi kebutuhan pembedahan pada pasien dengan nyeri perut, atau dalam mengidentifikasi pasien pasca operasi yang mengalami komplikasi



septik, tetapi datanya tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan klinis rutin (Ross et al., 2018).

2.1.7.2 Pencitraan (Radiologi)

Pasien yang mengalami nyeri perut sering menerima pencitraan ekstensif, termasuk tomografi komputer, ultrasonografi, dan radiografi, serta pengujian laboratorium. Namun, studi pencitraan harus dipilih dengan bijaksana untuk menghindari penundaan manajemen definitif, memindahkan pasien yang sakit parah keluar dari ruang resusitasi, mengekspos pasien ke radiasi pengion, dan memasukkan data yang berpotensi palsu ke dalam proses pengambilan keputusan. Di sini kita membahas peran pencitraan dalam penyelidikan pasien dengan nyeri perut akut dan meninjau nilai diagnostik dari temuan radiografi tertentu. Pasien dengan peritonitis umum atau peritonitis lokal dengan ketidakstabilan hemodinamik tidak memerlukan pencitraan, karena ini tidak akan mengubah kebutuhan laparotomi. Satu pengecualian penting adalah pasien yang secara hemodinamik stabil dengan peritonitis dan kecurigaan tinggi untuk iskemia mesenterika akut. Dalam kasus ini, angiografi tomografi pra operasi dapat memandu intervensi vaskular yang cepat, yang harus disertai dengan laparotomi (Ross et al., 2018).

2.1.8 Penatalaksanaan

1. Manajemen medis

Peritonitis bakterial primer biasanya terlihat berhubungan dengan aerobacteriaceae gram negatif dan Streptococcus spp. Di sisi lain, peritonitis bakterial sekunder biasanya disebabkan oleh infeksi polimikroba



dengan Enterobacteriaceae gram negatif, Enterococci dan Staphylococci gram positif, atau anaerob dan kandida. Peritonitis tersier disebabkan oleh infeksi poli-mikroba serupa karena peritonitis sekunder dan organisme umum dari pasien adalah Enterococcus, Candida dan Staphylococcus epidermidis. Organisme ini jauh lebih mungkin terlibat dalam strain yang kebal antibiotik. Studi untuk Memantau Tren Resistensi Antimikroba (SMART) mempelajari respons basil gram negatif klinis terhadap agen antimikroba. Telah terlihat bahwa prevalensi Enterobacteriaceae penghasil β -laktamase spektrum luas (ESBL) dalam pengaturan klinis sangat penting dan telah diakui tumbuh di seluruh dunia. Seiring dengan peningkatan yang diharapkan dalam resistensi total terhadap beta-laktam dan fluoroquinolon, resistensi E. coli positif ESBL yang menyebabkan infeksi intra-abdominal sekarang dari 60 menjadi 93%.

2. Manajemen bedah

Pada kasus peritonitis, laparoskopi dan laparatomi adalah modalitas manajemen utama yang disarankan untuk penanganan definitif pada pasien. Terapi antibiotik diterapkan untuk melengkapi pembedahan atau untuk memperpanjang prosedur pembedahan, meskipun, dengan sendirinya, biasanya tidak mengendalikan infeksi pada rongga intraperitoneal. Kong et.al memberikan beberapa contoh kasus, diantaranya yaitu pada perforasi penyakit divertikular kolik kiri yang berhubungan dengan abses kecil, penatalaksanaan dilanjutkan dengan antibiotic serta melakukan drainase perkutan dilakukan pada kasus pembentukan abses besar. Prosedur yang dikenal sebagai The Hartmann digunakan dalam kasus peritonitis difus dan



ketika perkembangan menjadi sepsis telah terjadi, dan pada karsinoma kolon perforasi, prosedur Hartmann adalah manajemen awal dari perawatan bedah. Pada perforasi ulkus gastroduodenal, penjahitan primer, dengan atau tanpa patch omentum, dilakukan secara terbuka atau laparoskopi, merupakan pilihan manajemen. Pada perforasi usus halus, penjahitan primer adalah pilihan awal, namun, jika dikaitkan dengan perforasi besar atau dengan kondisi iskemia lokal, reseksi segmental penting. Penatalaksanaan alternatif yang dianggap sebagai pilihan terbaik, terutama bila terjadi komplikasi, adalah pendekatan klasik (Mahyoub et al., 2019).

2.1.9 Komplikasi dan prognosis

Komplikasi yang umum dijumpai pada kasus peritonitis antara lain:

1. Syok septic. Pasien umumnya memerlukan perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU).
2. Abses intra-abdominal / sepsis abdomen yang persisten - dengan adanya tanda-tanda sepsis yang sedang berlangsung (misalnya pireksia, peningkatan jumlah sel darah putih), pemeriksaan penunjang harus mencakup CT dengan kontras luminal (terutama jika anastomosis terjadi disitu). Laparotomi ulang diperlukan jika peritonitis umum didiagnosis. Drainase perkutan dengan antibiotik 'tembakan terbaik' adalah pengobatan pilihan jika koleksi terlokalisasi diidentifikasi. Terapi antibiotik harus disesuaikan dalam menanggapi umpan balik dari kultur yang diambil pada saat drainase. Sepsis abdomen menyebabkan kematian sekitar 30-60%. Hasilnya seringkali buruk

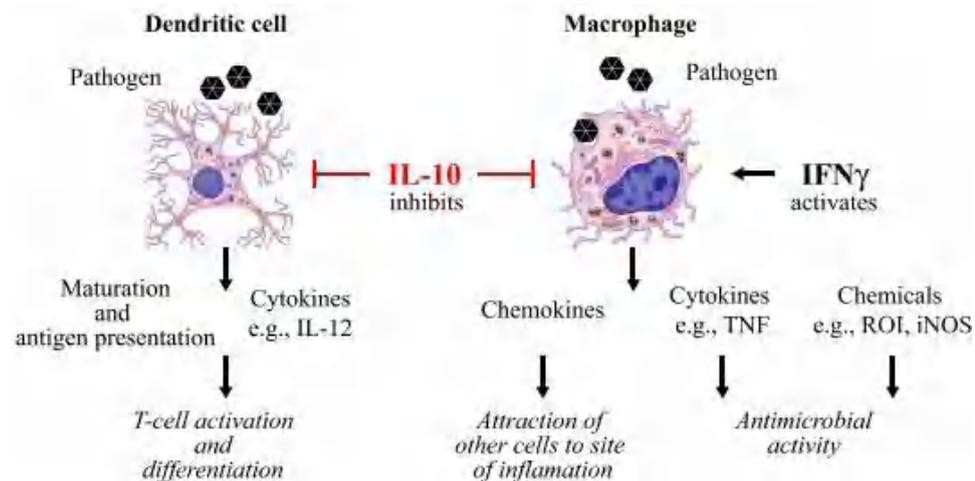


telah masuk ke ICU. Faktor-faktor yang terkait dengan kematian meliputi: usia, skor APACHE II, syok sepsis, penyakit

kronis, jenis kelamin perempuan, sepsis yang berasal dari saluran pencernaan bagian atas, kegagalan untuk membersihkan sumber sepsis. Adhesi dapat menyebabkan obstruksi usus atau volvulus (Skipworth & Fearon, 2007).

2.2 Interleukin-10

Interleukin 10 (IL-10) berperan penting dalam resolusi inflamasi atau kerusakan jaringan (Bakiri A, dan Mingomata E, 2019). IL-10 dapat diproduksi oleh berbagai sel, antara lain limfosit, monosit, makrofag, sel mast, keratinosit, sel endotelial, neuron pada persarafan usus dan sel epitel usus (Latorre et al., 2018; Shouval et al., 2014).



Gambar 1. Efek immunosupresif IL-10 terhadap sel dendritik dan makrofag (Howes et al., 2014).

Meskipun demikian, kadar IL-10 yang berlebihan dapat mengganggu kemampuan sistem kekebalan untuk mengatasi infeksi, yang mengarah ke infeksi kronis, seperti tuberkulosis atau *glandular fever* yang disebabkan eh *Epstein-Barr virus*. Di sisi lain, IL-10 juga terbukti merangsang sel B un sel *T killer* CD8⁺. Aktivitas stimulator IL-10 ini dapat memiliki peran



penting dalam kondisi seperti kanker, imunitas mukosa, dan respon imun terhadap virus (Howes et al., 2014).

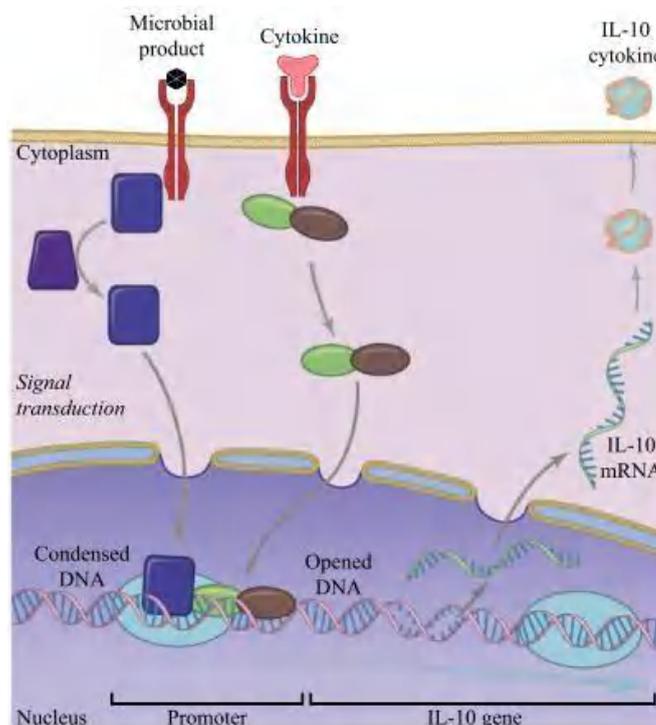
IL-10 bekerja melalui kompleks reseptor trans-membran, yang terdiri dari IL-10R1 dan IL-10R2, dan mengatur fungsi limfosit, makrofag, dan berbagai sel lainnya. Beberapa penelitian mendukung gagasan bahwa sel-sel penghasil IL-10, termasuk sel T regulator (Treg), makrofag, dan sel-sel dendritik (DC), adalah subset utama dari sel-sel imun, yang bersifat menekan sel T efektor. Sel lain yang memproduksi IL-10 adalah sel polimorfonuklear, *natural killer cells* (NK), dan sel B regulator cells (Breg), terlibat dalam penyakit-penyakit infeksi, autoimun, dan neoplastik, serta induksi toleransi (Bakiri A, Mingomata E, 2019).

Breg yang menginduksi IL-10 juga telah terbukti berkontribusi terhadap toleransi alergen melalui penekanan sel T efektor dan induksi selektif terhadap antibodi isotipe IgG4. Kondisi toleransi terhadap alergen setelah terpapar dengan patogen konsentrasi tinggi dikaitkan dengan induksi lokal dan sistemik dari limfosit T regulator spesifik alergen, termasuk IL-10+ Treg, TGF- β + Treg, dan FoxP3+ memory Treg. Efek protektif dan menyokong proses pemulihan dari IL-10 selama penyakit autoimun (terutama diproduksi oleh Breg atau DC) termasuk pengurangan respons proliferasi sel T perifer melalui modulasi fungsi sel yang menghadirkan antigen, penurunan dalam sekresi sitokin pro-inflamasi, dan penghambatan *T-helper (Th) 17-mediated neuro-inflammation*, ekspresi Breg yang tidak sempurna dikombinasikan dengan gangguan Treg dan peningkatan sel Th17



memainkan peran penting dalam perkembangan autoimun (Bakiri A, Mingomata E, 2019).

Deteksi adanya patogen mikroba menginduksi kaskade pensinyalan yang akhirnya mengarah pada pengikatan faktor transkripsi pada gen IL-10. Ikatan yang terjadi pada gen promotor atau pada lokasi tambahan lain menginduksi transkripsi gen IL-10 untuk menghasilkan IL-10 mRNA. IL-10 mRNA ditranskripsi untuk membuat protein IL-10, yang dilepaskan dari sel. Adanya sitokin lain pada lingkungan tersebut juga dapat menginduksi sinyal yang memodulasi tingkat produksi IL-10 (Howes et al., 2014).



Gambar 2. Regulasi produksi IL-10 pada sel makrofag dan sel dendritic (Howes et al., 2014).

IL-10 dikenali oleh reseptor spesifik yang diekspresikan oleh sebagian besar sel hematopoietik dan merupakan bagian dari famili reseptor sitokin tipe II. Reseptor tersebut terdiri dari 2 rantai yang disebut IL-10R1 dan IL-

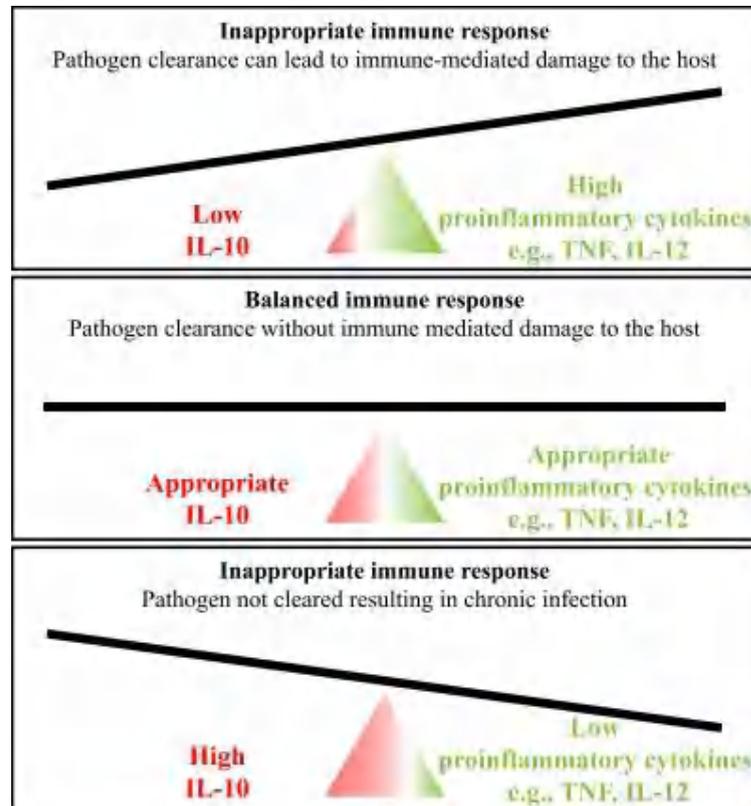


10R2 yang menempel pada membran sel (Howes et al., 2014). Reseptor ini pada referensi lain dikenal sebagai IL-10RA dan IL-10RB. Pola ekspresi reseptor yang berbeda pada masing-masing sel menyebabkan beragam fungsi biologis dari IL-10. Reseptor IL-10RB subunit- β diekspresikan di seluruh tubuh, sedangkan jumlah lokasi reseptor IL-20RB subunit- β lebih terbatas. IL-10RA terutama terdapat pada permukaan leukosit (Wang et al., 2019).

Walaupun fungsi dominan IL-10 adalah sebagai sitokin immunosupresif, namun IL-10 juga dapat memiliki efek immunostimulan terhadap beberapa tipe sel, yaitu sel B dan CD8⁺ sel T (Howes et al., 2014). Beberapa penelitian tentang penyakit infeksi menunjukkan IL-10 sebagai faktor penting dalam menghambat efek berbahaya dari respon imun pro-inflamasi bawaan pada lingkungan yang didominasi Th1 saja, tetapi tidak jika keseimbangan dialihkan ke respon Th2. Manipulasi yang diinduksi sel T dan sel B terhadap profil Th2 dan aktivasi makrofag / monosit dapat menyebabkan gangguan resistensi yang mengakibatkan kronisitas dan adanya peningkatan potensi kelangsungan hidup berbagai agen infeksi, seperti virus, klamidia, protozoa, dan parasit. Produksi IL-10 juga menginduksi perubahan luas dalam ekspresi gen dan pelepasan sitokin, yang juga mengarah pada toleransi dan penyimpangan endotoksin dalam fungsi seluler, pemeliharaan, pertumbuhan, dan proliferasi, serta koagulasi dan fibrinolisis, pensinyalan atau interaksi antar sel, serta pergerakan sel (Bakiri A, Mingomata E, 2019).



Karena fungsi IL-10 yang unik ini, IL-10 dijadikan target untuk pengembangan terapi imunitas di mana peningkatan atau blokade IL-10 akan memperbaiki prognosis penyakit (Howes et al., 2014).



Gambar 3. Keseimbangan kadar IL-10 dan efeknya (Howes et al., 2014).

Publikasi terbaru yang melaporkan keterlibatan IL-10 dalam situasi stres traumatis atau fisik, menunjukkan beberapa kesamaan dengan kondisi murni akibat infeksi. Dalam hal ini, implikasi awal sementara dari IL-10 dalam proses perbaikan setelah trauma juga ditunjukkan dalam mikroglia subjek epilepsi, selama perekrutan makrofag yang menyertai pemendekan fase awal regenerasi otot rangka pada tikus, dalam respon sel T setelah stroke, atau sebagai respons terhadap latihan intensif di lingkungan yang panas. Selain itu, Lentivirus yang berhubungan dengan produksi IL10 dan penurunan respon *neuro-inflammatory* yang terjadi pada mencit dengan



trauma tulang belakang mengakibatkan penurunan infiltrasi neutrofil pada hari ke-7 dan hari ke-28 pada trauma eksperimental tersebut. Ekspresi lokal dari faktor anti-inflamasi, seperti IL-10, dapat memodulasi respon inflamasi setelah berbagai cedera traumatis, dan mungkin menjadi komponen kunci dari kombinasi pendekatan yang berkaitan dengan proses regenerasi dan pemulihan fungsional. Namun, manipulasi respon IL-10 untuk tujuan perawatan harus dipertimbangkan dengan sangat hati-hati karena potensi bahayanya terhadap sistem kekebalan tubuh (Bakiri A, Mingomata E, 2019).

2.3 Hubungan antara Interleukin 10 dan Sistem Digestif

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa IL-10 adalah inhibitor utama terhadap aktivasi sel T efektor dan merupakan mediator homeostasis saluran cerna (Shouval et al., 2014; Seiffart et al., 2015). *Inflammatory bowel diseases* (IBDs) atau penyakit radang kronik yang terjadi akibat konsekuensi dari gangguan homeostasis saluran cerna yang melibatkan disregulasi sistem imun bawaan (Lackeyram et al., 2017; Shouval et al., 2014; Latorre et al., 2018). IBD ditandai dengan nyeri abdomen dan rasa tidak nyaman pada perut disertai dengan perubahan *bowel habit* seperti diare. Dua bentuk utama IBD adalah kolitis ulseratif dan *Crohn's disease* (Iyer et al., 2012; Lackeyram et al., 2017). Kolitis ulseratif hanya terjadi pada kolon dan dapat melibatkan rektum, sementara *Crohn's disease* dapat terjadi di setiap lokasi di sepanjang traktus gasgtraintestinal dengan insiden tertinggi dilaporkan terjadi di ileum, saekum dan kolon (Lackeyram et al., 2017). Peradangan *granulomatous* pada *Crohn's disease* dapat bersifat



nekrotis atau non-nekrotis. Seiring berjalannya waktu, granuloma nekrotis dapat berkembang menjadi ulser kecil yang menyebabkan *scarring* dan penebalan pada segmen usus tersebut kemudian disertai dengan terjadinya edema submukosa, abses dinding usus, dan pseudopolyp. Hal ini menjadi dasar hipotesis para ahli mengenai mengapa invaginasi paling sering ditemukan pada ileum pasien dengan *Crohn's disease* (Blair et al., 2017).

López-Tomassetti melaporkan sebuah kasus dimana terjadi nekrosis usus akibat invaginasi ileoileal yang terjadi karena *Crohn's disease*. *Transient intussusception* pada usus kecil telah beberapa kali dijumpai (meskipun tidak sering) pada pasien dengan penyakit *Crohn's disease* dan *coeliac disease* pada usia dewasa. *Lead point* intususepsi pada *Crohn's Disease* dicurigai adalah kontraksi disritmik sekunder akibat proses inflamasi yang sedang berlangsung dari segmen dinding usus yang menebal dan meradang (Lopez-Tomassetti et al., 2006).

TNF- α dan IL-23 merupakan sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam pathogenesis IBD dan IL-10 telah terbukti dapat menurunkan kadar kedua sitokin tersebut, sehingga saat ini telah dikembangkan penggunaan IL-10 sebagai pengobatan pada IBD. Salah satu contoh rekombinan IL-10 yang digunakan untuk IBD adalah Tenovil untuk Crohn's disease dan AG011 untuk kolitis ulseratif. Selain IL-10, sitokin lain yang diketahui dapat digunakan dalam pengobatan IBD adalah IL-22 yang memiliki efek protektif terhadap mukosa saluran cerna (Wang et al., 2019).

Pada penelitian Shkoda dkk. mendapati bahwa IL-10 menghambat stress tikulum endoplasma pada sel epitel usus dengan cara menekan TNF.



Gangguan pada sistem ini dapat mengakibatkan inflamasi kronik pada saluran cerna (Shkoda et al., 2007).

Berdasarkan *literature review* yang dilakukan oleh Shouval dkk., diketahui beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kebanyakan pasien yang mengalami mutasi yang merusak fungsi IL-10 dan atau IL-10R menunjukkan peradangan usus yang parah dan luas yang resisten terhadap obat immunosupresif termasuk steroid, antibodi anti-TNF, metotreksat, dan thalidomide (Shouval et al., 2014; Engelhardt et al., 2013; Begue et al., 2011; Kotlarz et al., 2012). Defisiensi IL-10 atau IL-10R2 dapat menyebabkan enterokolitis yang parah (Engelhardt et al., 2013).

Toll-like receptor (TLR) 2 dan TLR4 adalah reseptor pengenal pada sistem imun yang terdapat pada epitel usus, merupakan penghalang fisik-fisiologis pertama untuk mikroorganisme, untuk memberi tahu tubuh tentang keberadaan organisme Gram-positif dan Gram-negatif, sehingga dilepaskanlah sitokin (Latorre et al., 2018).

Makrofag merupakan produsen IL-10 utama pada saluran cerna, dimana aktivitasnya di usus halus tergantung dari antigen yang terdapat pada antigen diet yang dikonsumsi, sedangkan aktivitasnya di kolon tergantung pada keberadaan bakteri komensal (Latorre et al., 2018; Morhardt et al., 2019). Sebaliknya, sel-sel dendritik tidak diyakini sebagai produsen utama IL-10 dalam lamina propria. Menariknya, sel-sel epitel usus telah diidentifikasi sebagai tipe sel utama yang mengekspresikan IL-10 dalam

usus normal, yang tampaknya secara fisiologis sangat diperlukan untuk homeostasis epitel. Ini menunjukkan bahwa pada kondisi normal, tanpa



adanya inflamasi, sel-sel epitel usus akan menjadi sumber utama produksi IL-10, karena menjadi tipe sel utama yang mengekspresikan IL-10, tetapi juga karena peningkatan jumlah sel-sel ini di usus. IL-10 telah dideskripsikan sebagai sitokin esensial dalam mempertahankan homeostasis usus dan telah terbukti dimodulasi oleh berbagai mikroorganisme yang berada di lumen usus (Latorre et al., 2018).

Sel-sel epitel usus mampu mensintesis dan melepaskan IL-10 dan hasilnya meningkat setelah terjadinya aktivasi TLR2 atau TLR4. Regulasi IL-10 tampaknya bersifat spesifik terhadap jaringan tertentu, dengan ekspresi IL-10 di ileum yang diatur oleh kompensasi antara ekspresi TLR2 dan TLR4, sedangkan di usus besar, TLR2 dan TLR4 memengaruhi ekspresi IL-10 secara independent (Latorre et al., 2018).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Seiffart dkk. pada tahun 2015, IL-10 yang berasal dari CD4⁺ sel T terlibat dalam kontrol terhadap kolitis yang diinduksi *C. rodentium* pada tikus percobaan. Ekspresi IL10 diregulasi dalam CD4⁺ sel T dari jaringan kolon tikus yang terinfeksi *C. rodentium*. Tikus yang terinfeksi yang kekurangan IL10 menunjukkan pembersihan lebih cepat terhadap bakteri tetapi mengalami kolitis yang lebih parah disertai hiperplasia kripte secara patologis dibanding tikus kontrol. Deplesi IL-10 diikuti dengan meningkatnya respon IFN γ dan IL17 pada kolon hewan yang terinfeksi. Namun sebaliknya, peningkatan IL-10 menyebabkan terhambatnya kerja respon imun untuk mengeliminasi

togen sehingga dapat berkontribusi pada terjadinya infeksi kronik (Seiffart et al., 2015; Morhardt et al., 2019).



Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Burchard dkk. melaporkan suatu kasus yang jarang terjadi, dimana terdapat invaginasi appendiks ke dalam saekum yang diduga terjadi akibat kolitis ulseratif yang menyebabkan perubahan pada appendiks dan kelenjar limfe periappendiks yang kemudian menjadi titik pemicu terjadinya invaginasi (Burchard et al., 2018).

2.4 *Black Seed Oil (Nigella Sativa)*

2.4.1 Aspek Biologi

Penggunaan tanaman obat dalam beberapa penyakit sudah ada sejak tahun-tahun awal evolusi manusia. *Nigella sativa L. (Ranunculaceae)* adalah tanaman herba asli yang berasal dari Asia Barat Daya termasuk Iran, India, dan Pakistan. Tanaman tumbuh hingga ketinggian maksimum sekitar 40–70 cm dan memiliki dedaunan yang terbagi halus dan bunga biru dan putih pucat. Dari kapsul buahnya banyak dihasilkan biji hitam jenis jintan kecil (panjang: 2,5-3,5 mm dan lebar: 1,5-2 mm) dan dilaporkan sebagai sumber utama bahan aktif tanaman ini (Ahmad et al., 2013).

Black Seed Oil (Nigella Sativa) atau dalam bahasa Indonesia jintan hitam biasa juga disebut '*Panacea*' dalam bahasa Latin kuno yang berarti 'menyembuhkan semua penyakit'. Dalam bahasa lain tanaman ini dikenal secara lokal dengan beberapa nama: bunga adas, *love-in-a-mist*, ketumbar Romawi (Inggris); Habbah Al-Sauda, (benih berkah), Habbat Barakah Shooneez, Habba Sauda, 'Habbah Sawda', Habb al-barka 'Habbat el Baraka' (Arab); Cominho-preto (Portugis); Chernushka (Rusia); örek otu (Turki); yah-daneh, siah dana (Persia); dan Krishana-jiraka, upakunchika (Hansekereta) (Vaz et al., 2018).



Habbatussauda dan kandungannya digunakan untuk mengobati berbagai penyakit sejak ribuan tahun yang lalu dan juga mengambil tempat penting dalam Pengobatan Tradisional Cina dan Arab. Habbatussauda juga dianggap sebagai obat vital dalam sistem pengobatan tradisional India, pencegahan, dan penggunaan habbatussauda dalam jangka panjang karena kemampuannya untuk menyembuhkan gangguan saraf, anoreksia, dan masalah ginekologi. Di banyak negara Arab, Asia dan Afrika, minyak Habbatussauda digunakan sebagai obat alami untuk beberapa penyakit termasuk berbagai alergi. Biji dan minyak yang diekstraksi dari tanaman ini digunakan untuk tujuan pengobatan (Belgaumi et al., 2020).

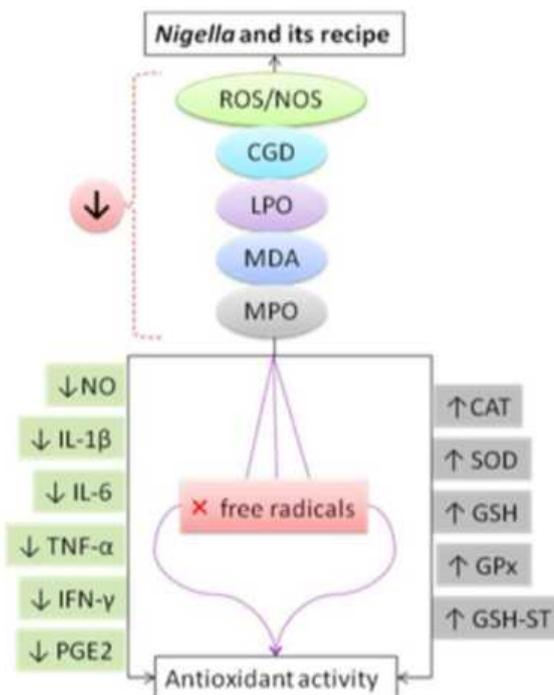
2.4.2 Kandungan Biokimiawi

Black seed oil (Nigella Sativa) diketahui sangat kaya dan beragam dalam komposisi kimia. Mereka mengandung asam amino, protein, karbohidrat, minyak tetap dan mudah menguap. *Nigellone* kemudian ditemukan memiliki sifat antihistamin dalam konsentrasi yang relatif rendah. Senyawa terakhir terbukti terbentuk melalui fotodimerisasi TQ sebagai akibat dari paparan sinar matahari selama pemisahan dan ekstraksi kuinon dari biji. Dalam beberapa tahun terakhir, benih *black seed oil (Nigella Sativa)* telah menjadi sasaran berbagai penyelidikan fitokimia. Tanaman ini telah terbukti mengandung lebih dari 30% minyak tetap dengan 85% dari total asam lemak tak jenuh. Bijinya juga mengandung alkaloid yang aksi farmakologinya tidak diketahui, seperti nigellidine, nigellimine dan nigellicine, saponin dan rat kasar serta mineral seperti kalsium, besi, natrium dan kalium (Galihuasib et al., 2006).



2.4.3 Peranan dalam Imunomodulasi

Penelitian ilmiah memberikan bukti yang jelas bahwa baik minyak dan bahan aktif *black seed oil* (*Nigella Sativa*) seperti *Thymoquinone*, memiliki efek antioksidan. Hal ini dicapai dengan meningkatkan sistem pengikatan oksidan, yang memiliki efek detoksifikasi. Minyak dan *Thymoquinone* memiliki efek anti-inflamasi yang kuat pada beberapa model eksperimental peradangan, diantaranya ensefalitis. Minyak *Nigella Sativa* dan bahan aktif tertentu menunjukkan kemampuan yang bermanfaat untuk mengatur sistem kekebalan tubuh, salah satunya dengan cara memodulasi mediator sitokin (IL1b, IL-6, IL-8 dan IL-10) (Hamid, 2009).



Gambar 4. Cara kerja *black seed oil* (*Nigella Sativa*) sebagai anti oksidan.

Senyawa-senyawa dalam *black seed oil* juga mendukung proliferasi sel

T dan sel NK yang dimediasi. Selain itu, kesimpulan penelitian yang

dilakukan oleh Akrom (2015) menunjukkan bahwa ekstrak heksan *black*



seed dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag tikus betina galur Sprague Dawley melalui suatu studi eksperimental klinis pada model hewan diabetes. (Akrom & Fatimah, 2015) *Nigella sativa* kaya akan asam lemak tak jenuh ganda. Bahan-bahan ini memainkan peran kunci dalam kesehatan dan kebugaran sehari-hari (Hussein et al., 2016).

2.4.4 Efek Antimikroba

Ekstrak *black seed oil (Nigella Sativa)* telah menunjukkan efek yang menjanjikan terhadap bakteri, jamur, virus, parasit dan cacing. Sejak tahun 1975, senyawa murni *Thymoquinone* dari NSO telah ditemukan dan dilaporkan memiliki efek antimikroba yang tinggi terhadap mikroorganisme Gram positif. Dalam penelitian selanjutnya, ekstrak biji *black seed oil (Nigella Sativa)* ditemukan dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* dan *Streptococcus feacalis*. Aktivitas antimikroba *black seed oil (Nigella Sativa)* lebih lanjut didirikan terhadap beberapa spesies bakteri patogen dan ragi. Dalam studi terakhir, cakram kertas saring yang diresapi dengan ekstrak dietil eter biji *black seed oil (Nigella Sativa)* menyebabkan penghambatan bergantung konsentrasi terhadap *Staphylococcus aureus* Gram-positif dan Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa* dan *E. coli* dan ragi patogen *Candida albicans*. Ekstrak *black seed oil (Nigella Sativa)* menunjukkan sinergisme antibakteri dengan streptomisin dan gentamisin dan menunjukkan aksi antibakteri aditif dengan spektinomisin, eritromisin, tobramisin, doksisisiklin, kloramfenikol, asam ulidiksat, ampisilin, linkomisin dan kombinasi sulfametoksizol-metoprim. Menariknya, ekstrak tersebut berhasil membasmi infeksi

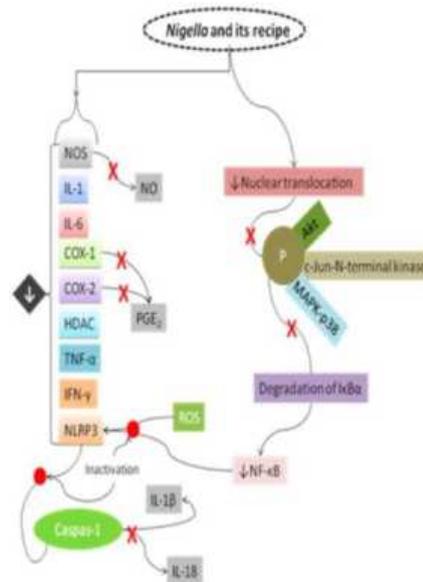


Staphylococcus subkutan non-fatal pada tikus ketika disuntikkan di tempat infeksi. Baru-baru ini, ekstrak kasar *Nigella Sativa* menunjukkan efek antimikroba yang menjanjikan terhadap isolat bakteri dengan berbagai resistensi terhadap antibiotik. Ekstrak yang paling efektif adalah ekstrak alkaloid kasar dan ekstrak air. Ekstrak *Nigella Sativa* telah menunjukkan efek yang menjanjikan terhadap bakteri, jamur, virus, parasit dan cacing. Senyawa murni *Thymoquinone* dari *black seed* ditemukan memiliki efek antimikroba yang tinggi terhadap mikroorganisme Gram positif. Dalam penelitian selanjutnya, ekstrak biji *Nigella Sativa* ditemukan dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* dan *Streptococcus faecalis*. Aktivitas antimikroba *Nigella Sativa* lebih lanjut didirikan terhadap beberapa spesies bakteri patogen dan ragi. Dalam studi terakhir, cakram kertas saring yang diresapi dengan ekstrak dietil eter biji *Nigella Sativa* menyebabkan penghambatan bergantung konsentrasi terhadap *Staphylococcus aureus* Gram-positif dan Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa* dan *E. coli* dan ragi patogen *Candida albicans*. Ekstrak menunjukkan sinergisme antibakteri dengan streptomisin dan gentamisin dan menunjukkan aksi antibakteri aditif dengan spektinomisin, eritromisin, tobramisin, doksisisiklin, kloramfenikol, asam nalidiksat, ampicilin, linkomisin dan kombinasi sulfametoksizol-trimetoprim. Menariknya, ekstrak tersebut berhasil membasmi infeksi stafilokokus subkutan non-fatal pada tikus ketika disuntikkan di tempat infeksi. Baru-

uru ini, ekstrak kasar *Nigella Sativa* menunjukkan efek antimikroba yang menjanjikan terhadap isolat bakteri dengan berbagai resistensi terhadap



antibiotik. Ekstrak yang paling efektif adalah ekstrak alkaloid kasar dan ekstrak air (Gali-Muhtasib et al., 2006).



Gambar 5. Cara kerja *black seed oil* (*Nigella Sativa*) sebagai antiinflammasi

2.4.5 Cara Penggunaan dan Dosis Harian

Black seed oil merupakan minyak esensial yang dihasilkan dari tindakan *cold-pressed* dari *black seed oil*. Esensial oil ini berwarna kuning gelap tanpa flourusensi bahkan dengan pengenceran menggunakan alcohol. Dapat juga di produksi dengan melakukan penyulingan dengan distilasi uap yang menghasilkan minyak atsiri berwarna coklat kekuningan yang berbau tidak sedap. Minyak ini mengandung zat aktif seperti *Thymoquinone*, *Ditymoquinone*, asam linoleate, asam oleat, asam eikosadienoat dan nyawa kimia terkait tymol (Dajani,EZ et al., 2016).

Dosis yang lazim digunakan dalam berbagai jurnal adalah 1-2 gram lam satu hari dapat digunakan dalam dua dosis. 1 gram perharinya

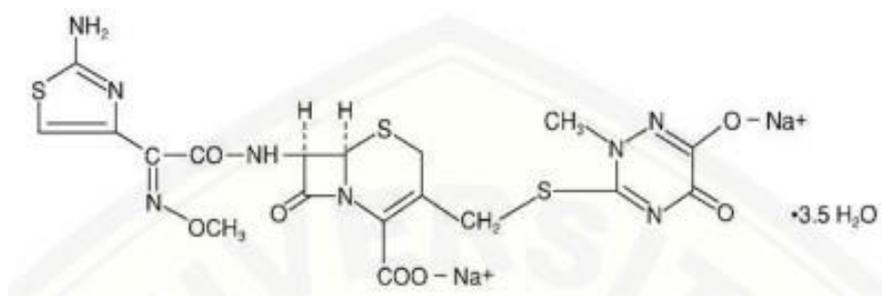


penggunaan *black seed oil* terbukti dapat menekan respon inflamasi pada penderita asma, sementara itu dengan konsumsi 2gram *black seed extract* secara klinis memberikan efek yang baik dalam penatalaksanaan diabetes mellitus tipe II (Ahmad, A et al, 2013).

2.5 Ceftriaxone

2.5.1 Definisi ceftriaxone

Ceftriaxone adalah kelompok obat generasi ketiga yang disebut cephalosporine antibiotics. Ceftriaxone bekerja dengan cara mematikan bakteri dalam tubuh, Merupakan golongan cephalosporine yang mempunyai spektrum luas dengan waktu paruh eliminasi 8 jam. Efektif terhadap mikroorganisme gram positif dan gram negatif. Ceftriaxone sangat stabil terhadap enzim laktamase. Ceftriaxone natrium adalah putih kekuningan-oranye bubuk kristal yang mudah larut dalam air, sedikit larut dalam metanol dan sangat sedikit larut dalam etanol. PH larutan 1% adalah sekitar 6,7. Warna serbuk ceftriaxone adalah putih, tergantung pada tempat penyimpanan, konsentrasi dan pengencer yang digunakan. Memiliki berat molekul dihitung dari 661,59 dan rumus struktur berikut:



Gambar 6. Rumus kimia ceftriaxone



2.5.2 Farmakokinetik ceftriaxone

Farmakokinetik atau kinetika obat reaksi tubuh terhadap obat. Farmakokinetik mencakup 4 proses, yaitu proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Metabolisme atau biotransformasi dan ekskresi bentuk utuh atau bentuk aktif merupakan proses eliminasi obat. Ceftriaxone diabsorpsi lengkap setelah pemberian dengan kadar plasma maksimum rata-rata antara 2-3 jam setelah pemberian. Dosis multiple IM atau IV dengan interval waktu 12-24 jam dengan dosis 0,5-2gram menghasilkan akumulasi sebesar 15- 36% diatas nilai dosis tunggal. Sebanyak 33-67% ceftriaxone yang diberikan, akan diekskresikan dalam empedu dan sebagian kecil dalam feses sebagai bentuk inaktif. Setelah pemberian dosis 1 gram IV, kadar rata-rata ceftriaxone 1-3 jam setelah pemberian adalah: 501 mg/ml dalam kandung empedu, 100 mg/ml dalam saluran empedu dan 62,1 mg/ml dalam plasma. Setelah pemberian dosis 0,15- 3gram, maka waktu paruh eliminasinya berkisar antara 5-8 jam, volume distribusinya sebesar 5,70-13,5L. klirens plasma 0,50-1,45 l/jam dan klirens ginjal 0,32-0,73 L/jam. Ikatan protein ceftriaxone bersifat reversibel dan besarnya adalah 85-95%. Ceftriaxone menembus selaput otak yang mengalami peradangan pada bayi dan anak-anak dan kadarnya dalam cairan otak setelah pemberian dosis 5-mg/kg dan 75 mg/kg IV, berkisar antara 1,3-18,5 ug/ml dan 1,3-44 ug/ml. Dibanding pada orang dewasa sehat, farmakokinetik ceftriaxone hanya sedikit sekali terganggu pada usia lanjut dan juga pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal/hati, karena itu tidak diperlukan.



2.5.3 Farmakodinamik ceftriaxone

Farmakodinamik adalah bagian farmakologi yang mempelajari efek biokimiawi dan fisiologi obat, serta mekanisme kerjanya. Tujuan mempelajari farmakodinamik adalah untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel dan mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respons yang terjadi. Efek bakterisida ceftriaxone dihasilkan akibat penghambatan sintesis dinding kuman. Ceftriaxone mempunyai stabilitas yang tinggi terhadap beta-laktanase, baik terhadap penisilinase maupun sefalosporinase yang dihasilkan oleh kuman gram-negatif dan gram-positif.

2.5.4 Indikasi ceftriaxone

Untuk infeksi-infeksi berat dan yang disebabkan oleh kuman-kuman gram positif maupun gram negatif yang resisten terhadap antibiotika lainnya, misalnya:

- a. Infeksi saluran pernafasan
- b. Infeksi saluran kemih
- c. Infeksi gonoreal
- d. Septisemia bakteri
- e. Infeksi tulang dan jaringan
- f. Infeksi kulit.

2.5.5 Dosis pemberian ceftriaxone

Dosis pemberian ceftriaxone, antara lain:

- . 1-2 gram melalui otot (intra muscular) atau melalui pembuluh darah (intra vena), lakukan setiap 24 jam, atau dibagi menjadi setiap 12 jam.



2. Dosis maksimum: 4 gr/hari.
3. Dewasa dan anak-anak di atas 12 tahun : 1-2 gram sehari secara intra vena.
4. Bayi dan anak-anak di bawah 12 tahun :
 - a. Bayi 14 hari : 20 – 50 mg/kg bb sehari.
 - b. Bayi 15 hari sampai 12 tahun : 20 – 80 mg/kg bb sehari.
 - c. Anak-anak dengan BB 50 kg atau lebih : dosis dewasa melalui infus/intra vena tidak lebih dari 30 menit. Sebagian besar obat dapat disuntikkan dalam waktu satu hingga tiga menit (Swonger & Matejski, 1991).
5. Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal, kliren kreatinin tidak lebih dari 10 mL/menit, dosis tidak lebih dari 2 gram perhari (Rocephin, 2014).

2.5.6 Efek samping ceftriaxone

Secara umum ceftriaxone dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang dapat ditemukan adalah reaksi lokal : sakit, indurasi, atau nyeri tekan pada tempat suntikan dan phlebitis setelah pemberian intra vena.

1. Hipersensitivitas: Ruam kulit dan kadang-kadang pruritus, demam, atau menggigil.
2. Hematologik: Eosinofilia, tromositosis, lekopenia dan kadang- kadang anemia, anemia hemolitik, netropenia, limfopenia, trombositopenia, dan pemanjangan waktu protombin.

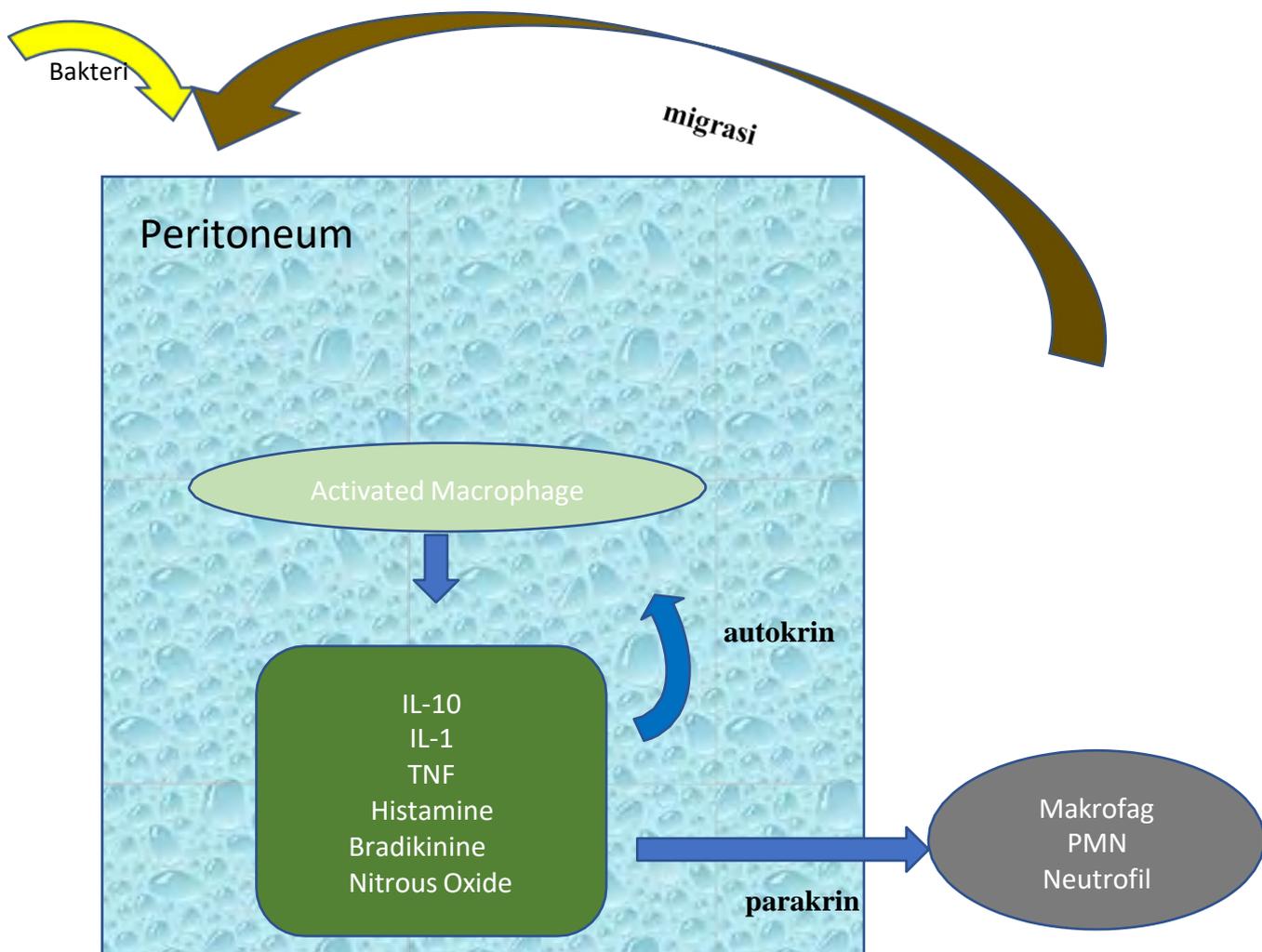


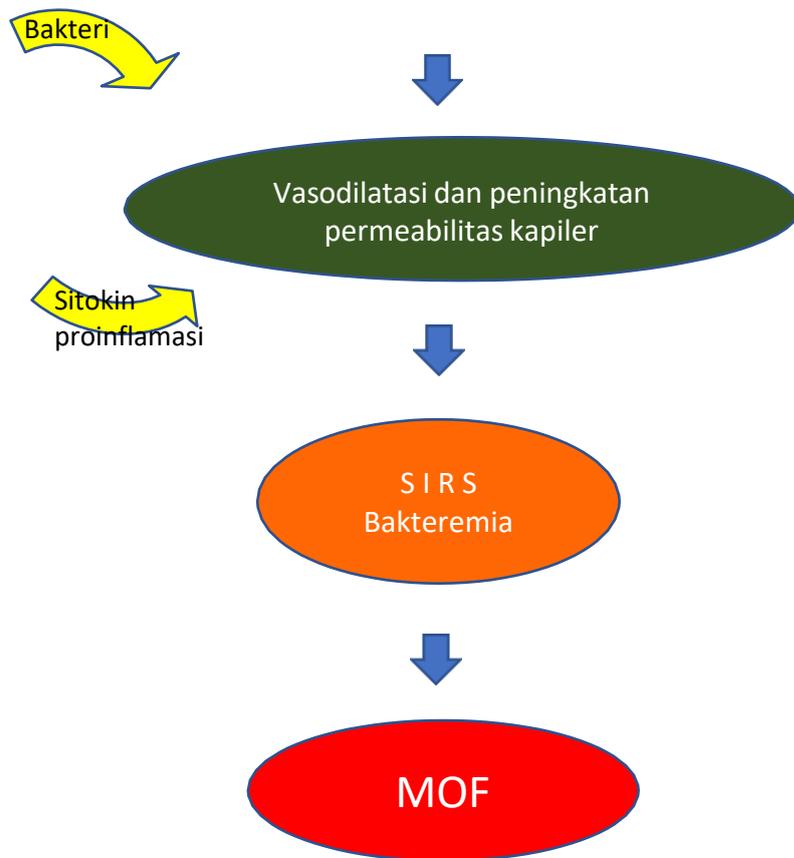
3. Saluran cerna: Diare dan kadang-kadang mual, muntah, peningkatan SGOT atau SGPT dan kadang-kadang peningkatan fosfatase alkali dan bilirubin.
4. Ginjal: Peningkatan BUN dan kadang-kadang peningkatan kreatinin serta ditemukan silinder dalam urin.
5. Susunan saraf pusat: Kadang-kadang timbul sakit kepala atau pusing.
6. Saluran kemih dan genital: Kadang-kadang dilaporkan monitiasis.
7. Perpanjangan PT (protrombin time), perpanjangan APTT dengan atau tanpa perdarahan.



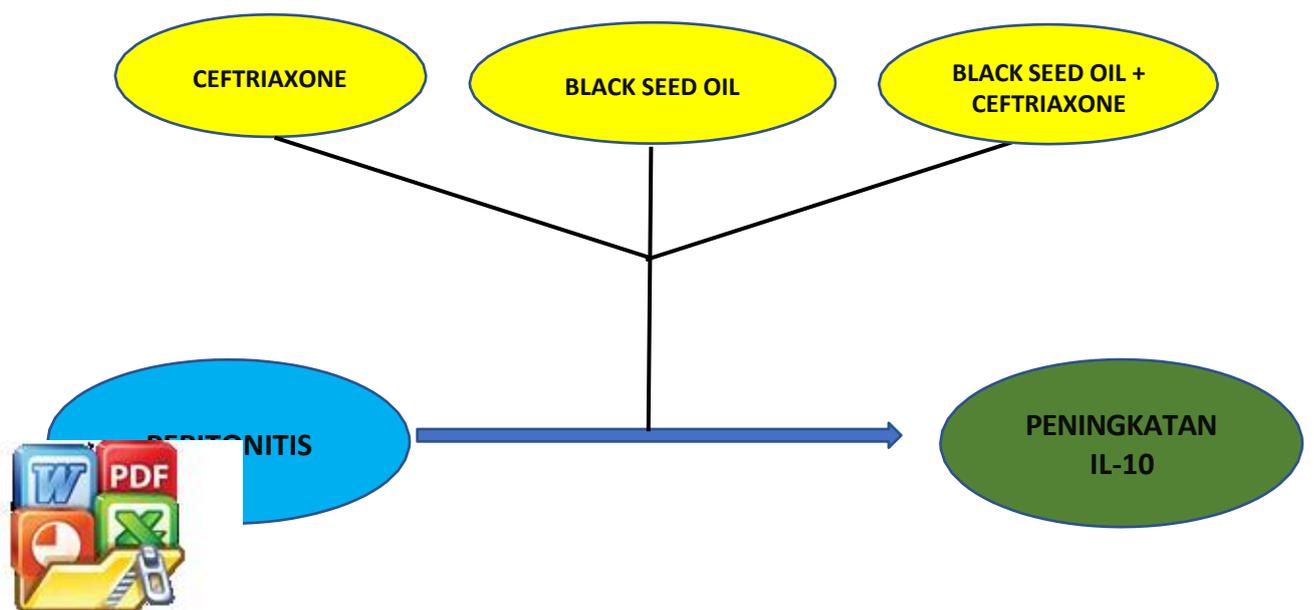
BAB 3
KERANGKA PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori





3.2. Kerangka Konsep



Keterangan :

- Kotak hijau = variabel independen
- Kotak biru = variable dependen
- Kotak kuning = variable antara (perlakuan)

3.3. Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis alternative (Ha): Pemberian *black seed oil* dan atau antibiotik memiliki efek terhadap perubahan kadar IL-10 pada tikus wistar model peritonitis.
2. Hipotesis null (H0): Pemberian *black seed oil* dan atau antibiotik tidak memiliki efek terhadap perubahan kadar IL-10 pada tikus wistar model peritonitis.



