

**TUGAS AKHIR**

**PENGARUH PEMBERIAN KETAMIN TERHADAP DERAJAT INFLAMASI  
MUKOSA USUS PADA TIKUS MODEL SEPSIS**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Spesialis-1 Anestesiologi dan Terapi Intensif**



Oleh :

**SINDU SINTARA  
NIM. 1380715000111002**

**PROGRAM PENDIDIKAN SPESIALIS ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2017**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH PEMBERIAN KETAMIN TERHADAP DERAJAT INFLAMASI  
PADA MUKOSA USUS TIKUS MODEL SEPSIS

Oleh:

Sindu Sintara  
1380715000111002

Telah diuji pada

Hari: Jum'at

Tanggal: 2 Februari 2018

dan dinyatakan lulus oleh,

Penguji I

Dr. dr. A. Andyk Asmoro, SpAn  
NIP 19630810 199803 1 002

Penguji II

dr. Wiwi Jaya, Sp.An, KIC  
NIP 19630514 198903 1 013

Penguji III

dr. Djudjuk R. Basuki, SpAn, KAKV  
NIP 19581201 198803 1 007

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sindu Sintara

NIM : 1380715000111002

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya aku sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dalam sumber kutipan. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 8 Februari 2018

Yang membuat pernyataan,



Sindu Sintara

## RIWAYAT HIDUP

Penulis dengan nama Sindu Sintara lahir di Banyuwangi, tanggal 17 Juli 1984, merupakan anak pertama dari pasangan Bapak Sutarno Sutarmadji, SH dan Ibu Siti Nafsikah. Penulis menempuh pendidikan Sekolah Dasar di Ketapang Banyuwangi. Kemudian dilanjutkan pada pendidikan Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama hingga profesi dokter di Kota Samarinda.



Malang, 8 Februari 2018

Penulis

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulisan dan penyusunan tesis ini tidak lepas dari bantuan oleh berbagai pihak, baik berupa saran, petunjuk dan dukungan. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr.dr.Sri Andarini, MKes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dan dr. Djudjuk Rahmad B,Sp.An, KAKV selaku Ketua Program Pendidikan Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUB atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk belajar dan menimba ilmu.
2. Dr.dr. A. Andyk. A, Sp.An dan dr. Wiwi Jaya, Sp.An, KIC selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis selama penyusunan tesis ini.
3. Segenap dosen pengajar pada Program Pendidikan Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUB yang telah berkenan memberikan ilmu pengetahuan dan pengalaman sehingga memperkaya wawasan penulis.
4. Istri tercinta Noor Annisa Susanto,S.Farm.,Apt,MMRS yang telah mengikhhlaskan waktu dan perhatian penulis terbagi serta senantiasa memberikan doa, dukungan dan semangat yang tiada henti.
5. Ayah dan Mama tercinta Bapak Sutarno Sutarmadji dan Ibu Siti Nafsikah terima kasih yang mendalam penulis persembahkan atas dukungan dan doanya selama penulis menjalani pendidikan

6. Ayah dan Ibu Mertua saya Bapak Susanto dan Ibu Asmidawati HS terima kasih penulis persembahkan atas doa, dukungan dan perhatian serta pengertian yang selalu tercurah pada penulis.
7. Segenap staf Program Pendidikan Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUB yang telah mendorong, mengingatkan serta memberikan bantuan selama masa studi.
8. Seluruh teman-teman Program Pendidikan Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUB atas kebersamaan, suka, duka dan perjuangan yang dialami penulis selama menempuh pendidikan.
9. Segenap pihak yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama masa studi di Program Pendidikan Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUB.

Semoga amal kebaikan yang telah diberikan kepada penulis mendapatkan berkah dan pahala dari Allah SWT. Akhir kata semoga tesis ini bisa memberi manfaat sebagaimana mestinya.

Malang, 8 Februari 2018

Penulis

## ABSTRAK

SINDU SINTARA, 138071500011002, Program Pendidikan Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Pengaruh Pemberian Ketamin terhadap Derajat Inflamasi Mukosa Usus Tikus Model Sepsis, Komisi Pembimbing, Ketua : Dr.dr. A. Andyk. A, Sp.An, anggota dr. Wiwi Jaya, Sp.An, KIC

Sepsis dapat mengakibatkan hilangnya pertahanan mukosa usus sehingga menyebabkan translokasi produk bakteri ke dalam sirkulasi darah yang meningkatkan inflamasi pada organ lain. Pemberian ketamin secara intraperitoneal diharapkan dapat menurunkan derajat inflamasi pada mukosa usus yang akan mengurangi terjadinya sepsis sehingga menurunkan morbiditas maupun mortalitas akibat sepsis. Tujuan penelitian untuk mengetahui perbedaan derajat inflamasi dan pengaruh perbedaan waktu pemberian ketamin terhadap derajat inflamasi usus tikus. Penelitian menggunakan metode experimental, dengan sampel hewan coba tikus putih *rattus norvegicus* dari galur wistar model sepsis menggunakan metode fecal induced peritonitis (FIP). Sampel dibagi menjadi enam kelompok perlakuan yaitu : kontrol negatif (A), kontrol positif (B), pemberian ketamin 5mg/kgbb pada jam ke-0 (C), ke-3 (D), ke-5 (E) dan pemberian berturut-turut pada jam ke 0,2,4 (F). Analisa data menggunakan *kruskal wallis* dan regresi sederhana. Hasil analisis *kruskal wallis* diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan ada perbedaan bermakna antar tiap kelompok perlakuan. Hasil uji regresi didapat nilai koefisien korelasi sebesar 0,730 dan nilai  $R^2$  yaitu 0,533 yang menunjukkan waktu pemberian ketamin berpengaruh positif terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis. Kesimpulan penelitian menunjukkan waktu pemberian ketamin berpengaruh positif terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus serta terdapat perbedaan derajat inflamasi pada setiap kelompok perlakuan pemberian ketamin

**Kata Kunci.** Ketamin, derajat inflamasi

## ABSTRACT

SINDU SINTARA, 138071500011002, Educational Program Specialist of Anesthesiology and Therapy Intensive, Faculty of Medicine, University of Brawijaya Malang, Influence of Ketamin on Inflammation Degree of Mucosal Bowel Infection Mice Sepsis Model, Supervisor: Dr.dr. A. Andyk. A, Sp.An, Co-supervisor of dr. Wiwi Jaya, Sp.An, KIC

Sepsis can lead to loss of intestinal mucosal defenses resulting in translocation of bacterial products into the blood circulation that increases inflammation in other organs. Intraperitoneally administered ketamine is expected to promote inflammatory degrees in the intestinal mucosa that will reduce the occurrence of sepsis, thus reducing the morbidity and mortality due to sepsis. The aim of this research was to know the difference of inflammation degree and the effect of time difference of ketamine to rat inflammation degree of rat intestine. The study used experimental method, with animal samples of white *rattus norvegicus* rats from septic wistar strains using the method of fecal induced peritonitis (FIP). The samples were divided into six treatment groups: negative control (A), positive control (B), ketamine 5mg / kgb on the 0th (C), 3rd (D), 5th (E) hours and consecutive giving - at the hour to 0.2.4 (F). Data analysis using cruciate wallis and simple regression. The result of wallist crucial analysis was obtained by significance value of 0.000 ( $p < 0,05$ ) which showed significant difference between each treatment group. Regression test results obtained correlation coefficient value of 0.730 and R2 value of 0,533 which shows the time of ketamine giving positive effect on inflammatory degree of intestinal mucosa of sepsis model rat. The conclusion of the study showed that the time of ketamine administration had a positive effect on inflammatory degree of mucosa of rat intestine and there were different degree of inflammation in each treatment group giving ketamine

**Keywords.** Ketamine, degree of inflammation

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena atas Rahmat dan Ridho-Nya serta anugerah yang tak terhingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ketamin terhadap Derajat Inflamasi Mukosa Usus Tikus Model Sepsis” tepat pada waktunya. Sholawat serta salam turunkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya.

Penulisan tugas akhir ini merupakan salah satu prasyarat untuk memperoleh gelar Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif dalam Program Pendidikan Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUB. Dalam penyusunan tugas akhir ini penulis dibimbing oleh Dr.dr. A. Andyk. A, Sp.An dan dr. Wiwi Jaya, Sp.An, KIC Dosen staf pengajar Program Studi Anestesi dan Terapi Intensif serta semua pihak yang telah membantu hingga terselesaikannya tugas akhir ini.

Penulis juga menyadari dengan kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki penulis, walaupun telah dikerahkan segala kemampuan untuk lebih teliti, tetapi masih dirasakan banyak kekurangtepatan. Penulis mengharapkan saran yang membangun agar tulisan ini bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 8 Februari 2018

Penulis

## DAFTAR ISI

### HALAMAN JUDUL

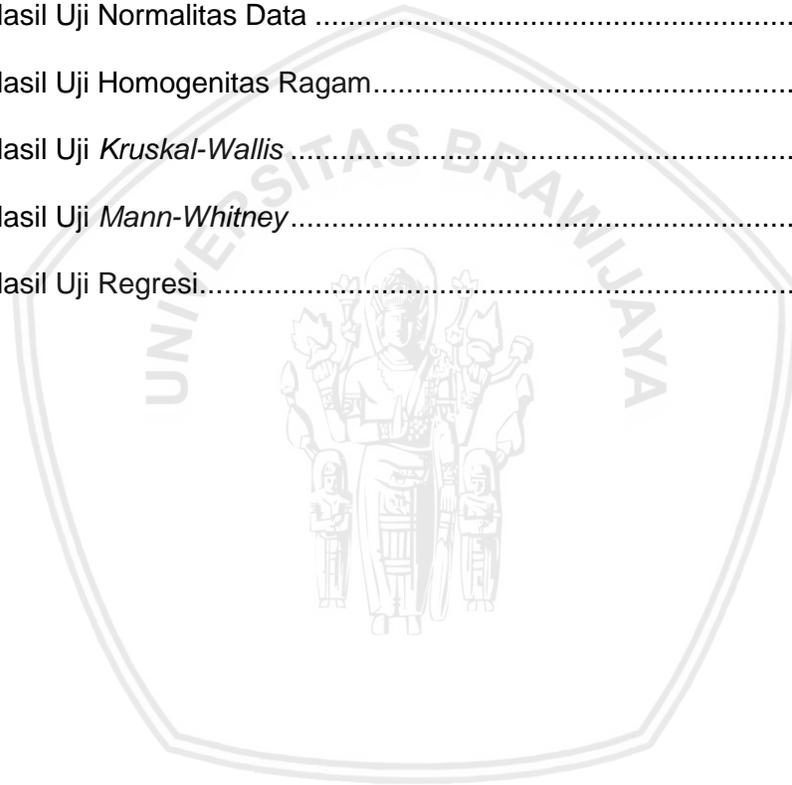
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan.....	4
1.4. Manfaat.....	4
1.4.1. Manfaat Keilmuan.....	4
1.4.2. Manfaat Klinis .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1. Sepsis.....	5
2.1.1. Definisi Sepsis .....	5
2.1.2. Patogenesis .....	7
2.1.3. Peran Respon Imun .....	9
2.1.4. Apoptosis Limfosit.....	10

2.2. Histologi Usus.....	12
2.3. Ketamin .....	14
2.3.1. Hubungan Aktifitas Struktur.....	15
2.3.2. Mekanisme Kerja .....	16
2.3.3. Farmakokinetik.....	17
2.3.4. Metabolisme.....	18
2.3.5. Penggunaan Klinis Ketamin .....	18
2.3.6. Efek Ketamin Pada Sepsis dan Mediator Inflamasi .....	19
2.4. <i>Fecal Induced Peritonitis</i> .....	20
<b>BAB III KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>22</b>
3.1. Kerangka Konsep .....	22
3.2. Hipotugas akhir.....	23
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>24</b>
4.1. Desain Penelitian.....	24
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	24
4.3. Sampel .....	24
4.4. Variabel Penelitian .....	25
4.5. Definisi Operasional.....	25
4.6. Prosedur Penelitian.....	26
4.6.1. Persiapan Hewan Coba .....	26
4.6.2. Pembagian Kelompok Perlakuan .....	26
4.6.3. <i>Fecal Induced Peritonitis</i> .....	28
4.6.4. Pemberian Ketamin.....	29
4.6.5. Pembedahan Tikus .....	29
4.7. Alur Kerangka Kerja Penelitian .....	29

4.8. Prosedur Pengumpulan Data.....	30
4.8.1. Pengumpulan Data .....	30
4.8.2. Uji Prasyarat Parametrik .....	30
4.8.3. Uji Komparasi Kelompok Sampel .....	30
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
5.1. Statistik Deskriptif .....	31
5.2. Analisa Data .....	34
5.3. Uji Asumsi Data .....	35
5.3.1. Uji Distribusi Data.....	35
5.3.2. Uji Homogenitas Ragam Data.....	36
5.4. Analisis Kruskal Wallis .....	37
5.5. Pengujian Berganda dengan Mann Whitney .....	37
5.6. Pengujian Regresi .....	39
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>40</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>44</b>
7.1. Kesimpulan.....	44
7.2. Saran.....	44
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>45</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

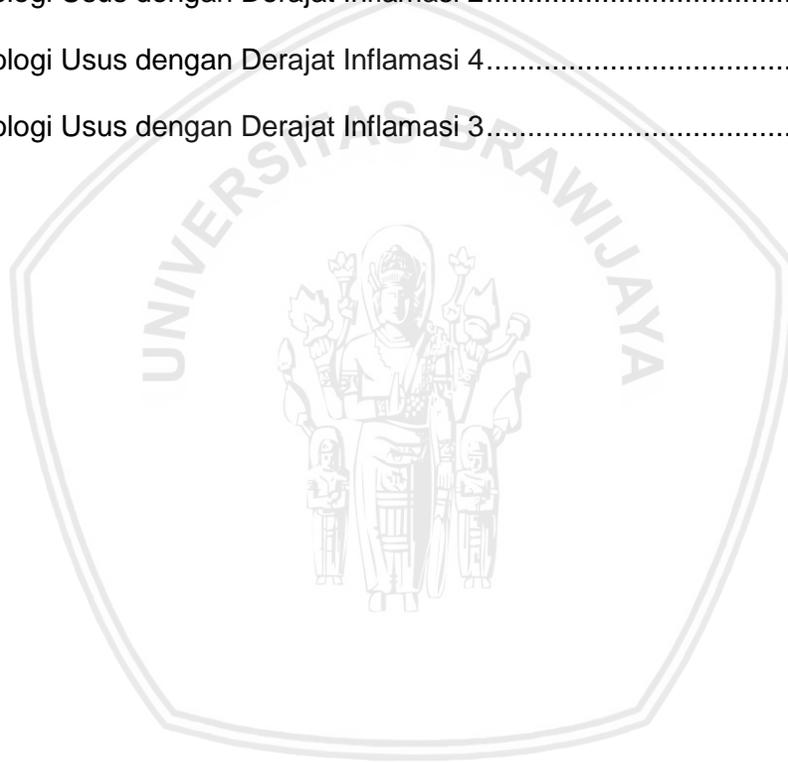
## DAFTAR TABEL

No.	Judul Tabel	Hal
5.1.	Pembagian Kelompok Perlakuan .....	31
5.2.	Statistik Deskriptif Derajat Inflamasi Mukosa Usus Tikus .....	33
5.3.	Hasil Uji Normalitas Data .....	35
5.4.	Hasil Uji Homogenitas Ragam.....	36
5.5.	Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> .....	37
5.6.	Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> .....	38
5.7.	Hasil Uji Regresi.....	39



## DAFTAR GAMBAR

No.	Judul Gambar	Hal
1.	Mekanisme Apoptosis.....	12
2.	Histologi Usus dengan Derajat Inflamasi 1.....	32
3.	Histologi Usus dengan Derajat Inflamasi 2.....	32
4.	Histologi Usus dengan Derajat Inflamasi 4.....	32
5.	Histologi Usus dengan Derajat Inflamasi 3.....	33



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Sepsis berat dan syok sepsis memiliki angka kematian yang tinggi hingga 46% (Tannehill, 2012). Sepsis menyumbang lebih dari 250.000 kematian setiap tahun di *United States* (Hotchkiss *et al*, 2003). Penelusuran data rekam medis mulai bulan Januari 2012 sampai dengan bulan Juni 2013 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang, secara keseluruhan ditemukan 1026 pasien terdiagnosis sepsis dan 788 diantaranya meninggal dunia (76,8%). Sedangkan khusus di ICU terdapat 168 pasien sepsis dan 78 diantaranya meninggal dunia (46,4%) (Asmoro *et al*, 2015).

Sepsis dan Systemic Inflammatory Respon Syndrome (SIRS) berkaitan dengan kerusakan dan gagalnya fungsi saluran pencernaan. Gagalnya fungsi saluran pencernaan adalah masalah yang sering terjadi selama sepsis yang mengakibatkan hilangnya pertahanan mukosa usus, peningkatan permeabilitas mukosa dan translokasi dari produk-produk bakteri ke dalam sirkulasi darah yang berlanjut meningkatnya respon inflamasi pada organ-organ yang lain, sehingga mengakibatkan MOD serta kematian. Mekanisme yang mendukung perusakan saluran cerna adalah apoptosis yang meningkat. Peningkatan apoptosis saluran pencernaan yang berlebihan akan mendukung terjadinya atrofi, perusakan dan gangguan fungsi pertahanan mukosa saluran pencernaan (Alscher *et al.*, 2001).

Gangguan pertahanan mukosa saluran pencernaan dapat mengakibatkan infeksi intra abdomen yang merupakan salah satu sumber terjadinya sepsis. *Fecal Induced Peritonitis* (FIP) adalah suatu model yang mampu

menggambarkan dengan baik keadaan sepsis mirip dengan keadaan klinis peritonitis yang disebabkan infeksi polimikroba. Infeksi tersebut akan menghasilkan respon inflamasi peritoneum terhadap organisme polimikroba yang berasal dari saluran pencernaan sehingga terjadi peritonitis akut (Shrum *et al*, 2014). Peritonitis secara klinis dimulai dari kerusakan organ abdomen, seperti perforasi intestinal akut yang berkembang menjadi sepsis (Remick *et al.*,2002).

Sepsis disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri gram negatif maupun positif, jamur, virus dan parasit (O'Brien *et al.*, 2005). Bakteri gram negatif menjadi penyebab terbesar dari kasus sepsis yaitu 30%-80% sedangkan bakteri gram positif antara 6%-24% (Van Amersfoort dan Kuiper, 2007). Komponen utama dari bakteri gram negatif yang berperan penting terhadap sepsis adalah lipopolisakarida (LPS). LPS atau endotoksin glikoprotein kompleks merupakan bagian utama membran terluar dari bakteri gram negative. LPS langsung mengaktifkan sistem imun seluler maupun humoral yang dapat menimbulkan perkembangan septicemia. LPS memicu sitokin proinflamasi melalui aktivasi gen nuclear factor k-B (NF-kB) (Guntur, 2006).

NFkB berperan penting dalam sistem imun dan respon inflamasi melalui gen penyandi sitokin pro-inflamasi, molekul adhesi, growth factor dan menginduksi enzim cyclooxygenase dan nitric oxide synthase. NFkB diaktivasi oleh stimulus dari sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin* (IL-1, sinyal aktivasi sel T, dan induksi stress (Tripathi dan Aggarwal, 2006). Produksi mediator-mediator inflamasi atau sitokin proinflamasi meningkatkan ekspresi *nitric oxide* (NO) dalam jumlah besar, sehingga dapat mengakibatkan hipotensi sistemik dan proses apoptosis yang mengarah pada kegagalan organ atau disebut juga *multiple organ system failure* (MOSF) (Mao *et al.*, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Loix (2011) menemukan bahwa ketamin tidak hanya mencegah eksaserbasi peradangan tetapi juga memodulasi peradangan

ketika sudah berjalan. Ketamin adalah suatu antagonis dari reseptor *N*-methyl-D-aspartat, sering digunakan karena mempunyai efek sedasi dan analgesi kuat. Ketamin adalah obat anestesi yang mempunyai efek stimulasi terhadap kardiovaskuler, meningkatkan *cardiac output* dan *systemic vaskuler resistance* melalui stimulasi pada system saraf simpatis, menghasilkan pelepasan dari katekolamin.

Ketamin menghasilkan penurunan mortalitas melalui penurunan signifikan produksi *tumor necrosis factor- $\alpha$*  dan interleukin (IL-6) pada tikus model sepsis namun tetap bergantung dosis yang diberikan. Dosis anestesi ketamin menurunkan inflamasi pada liver yang diinduksi lipopolisakarida melalui penurunan cyclooxygenase-2, protein nitrat oksida sintase, dan NF-kB. Hal ini menunjukkan bahwa ketamin dapat memiliki sifat anti-inflamasi yang dibuktikan secara *in vivo* (Hirota dan Lambert, 2011). Pemberian ketamin juga dilaporkan dapat meningkatkan *survival rate* tikus yang mendapat perlakuan sepsis. Efek ini diduga karena penghambatan sitokin proinflamasi IL-6 (Gurfinkel, 2006).

Kemampuan ketamin menurunkan cyclooxygenase-2, protein nitrat oksida sintase, dan NF-kB sebagai anti inflamasi diharapkan mampu mengurangi SIRS. Tempat terjadinya SIRS yang paling sering adalah saluran pencernaan yaitu usus atau abdomen (Munford, 2006). Pemberian ketamin secara intra peritoneal diharapkan dapat menurunkan derajat inflamasi pada mukosa usus yang selanjutnya akan mengurangi terjadinya sepsis sehingga dapat menurunkan morbiditas maupun mortalitas akibat sepsis.

Karena latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk melihat perbedaan terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus dari pemberian ketamine secara intraperitoneal. Serta perbedaan derajat inflamasi mukosa usus tikus karena perbedaan waktu pemberian ketamin pada tikus model sepsis.

## 1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini dapat dijabarkan dalam beberapa masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis dengan berbagai perlakuan pemberian ketamine ?
2. Apakah ada pengaruh perbedaan waktu pemberian ketamin terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis?

## 1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui perbedaan derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis dengan berbagai perlakuan pemberian ketamin?
2. Mengetahui pengaruh perbedaan waktu pemberian ketamin terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis?

## 1.4 Manfaat

### 1.4.1 Manfaat Keilmuan

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah khasanah konsep dasar tentang peran ketamin sebagai imunomodulator dalam menurunkan jumlah sel neutrofil sehingga dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya terkait dengan pengembangan imunoterapi pada pasien sepsis.

### 1.4.2 Manfaat Klinis

Dapat dijadikan sebagai referensi tambahan dan pertimbangan perusahaan industri kesehatan maupun tenaga kesehatan untuk pemilihan intervensi imunoterapi pada sepsis.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sepsis

##### 2.1.1 Definisi Sepsis

Sepsis adalah suatu sindroma klinis yang dicetuskan oleh infeksi. Sepsis dapat didefinisikan sebagai respon sistemik terhadap infeksi yang insidennya terus meningkat (Yildiz *et al.*, 2002). Sepsis adalah sindroma klinik yang dikarakteristikkan dengan takipneu (*respiratory rate* >20x/mt) dengan PaCO<sub>2</sub> < 32 torr (4,3 Kpa), takikardia (Heart rate > 100x/mt), hipertermi/hipotermi (suhu rektal tubuh >101<sup>0</sup>F/38<sup>0</sup>C atau <96<sup>0</sup> F/35<sup>0</sup>C), leukositosis (>12.000/mm<sup>3</sup>), leukopeni (<4000/mm<sup>3</sup>) dengan atau tanpa adanya bakteri di dalam darah (Hotchkiss dan Karl, 2003).

SIRS dan sepsis dapat diartikan berbeda sebab SIRS adalah spesifik untuk reaksi inflamasi tanpa adanya suatu infeksi, sedangkan sepsis pada dasarnya adalah hasil produksi bakteri yang berupa toksin baik endotoksin maupun eksotoksin yang berperan sebagai super antigen, virus, parasit, kerusakan jaringan (faktor eksternal). Faktor hospes yang disebut respon imun meliputi faktor pertahanan humoral dan seluler. Respon hospes terhadap sepsis tersebut bersifat sistemik sehingga disebut SIRS (Guntur, 2006).

Mencegah timbulnya kerancuan, perlu disepakati standarisasi terminologi. Pada tahun 1991 telah terjadi konsensus pada *American*

College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine memberikan kesepakatan pada beberapa pengertian :

- a. Infeksi : respon inflamasi oleh adanya mikroorganisme yang secara normal pada jaringan tersebut yang seharusnya steril.
- b. Bakteremia : adanya bakteri hidup dalam darah.
- c. SIRS : merupakan inflamasi masif sebagai akibat dilepasnya berbagai mediator secara sistemik dan dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi organ ganda yang dikenal sebagai *Multiple Organ Dysfunction* (MOD) dan gambaran klinisnya MODS. Manifestasi klinis dari SIRS jika terdapat 2 atau lebih tanda tersebut di bawah :
  - 1) Suhu<sup>o</sup> > 38 °C atau < 36 °C
  - 2) Nadi > 90 x/mt
  - 3) Frekuensi Napas > 20 x/mt atau  $P_aCO_2 < 32$  torr (< 4,3 kpa)
  - 4) Hitung lekosit > 12.000 sel /mm<sup>3</sup> atau ditemukan > 10% sel imatur.
- d. Sepsis : SIRS yang disebabkan oleh infeksi
- e. Sepsis berat : Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ, yaitu : kelainan hipoperfusi atau hipotensi. Hipoperfusi ini tidak hanya meliputi timbulnya asidosis laktat, oliguria atau perubahan akut status mental.
- f. Syok septik : Sepsis dengan hipotensi walaupun sudah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat tetapi masih didapatkan gangguan perfusi jaringan atau sepanjang penderita menunjukkan perfusi yang abnormal.

- g. Hipotensi : Tekanan sistolik <90 mmHg atau terjadi penurunan >40 mmHg dari keadaan sebelumnya tanpa disertai penyebab dari penurunan tekanan darah yang lain.
- h. MODS : Adanya perubahan dari sistem organ pada penderita sakit akut, homeostatis tidak dapat dipertahankan tanpa melakukan intervensi (Putro MD *et al*, 2002).

Pada sepsis berat, reaksi inflamasi sistemik berlangsung lebih hebat dan diikuti MODS dengan manifestasi klinik berupa gagal ginjal akut (GGA), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan syok, manifestasi MODS berupa :

- a. Paru : penurunan awal PaO<sub>2</sub>, ARDS, kebocoran kapiler pada alveoli, takipneu, hiperpneu.
- b. Ginjal : terjadi GGA, oliguria, anuria, azotemia, proteinuria.
- c. Lien : peningkatan keadaan serum bilirubin, fosfatase alkali, ikterus kolestatik.
- d. Gastrointestinal : neausea, muntah, diare, ileus.
- e. Kulit : *ecthyma gangrenosum*, petechia, *erythroderma generalisata*.
- f. Jantung : penurunan kontraksi miokard, takikardi.
- g. Otak : gelisah, bingung.
- h. Darah : diastesis, trombosis diikuti diastesis hemoragik (Hardono dan Kusworini, 2004).

### 2.1.2 Patogenesis

Rangkaian reaksi imunologi menghasilkan respon sepsis, dapat disebabkan oleh kerusakan jaringan, iskemia *reperfusion injury*, organisme

gram + / gram -, fungi dan kuman-kuman endotoksin. Respon sepsis dapat dominan dari fokus infeksi yang kemudian masuk ke dalam aliran darah (Abbas *et al.*, 2014).

Pada dasarnya reaksi tubuh terhadap stimulus merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh yang bertujuan untuk mencapai keadaan homeostatis akibat keseimbangan yang terjadi karena stimulus tersebut diatas. Reaksi tubuh terhadap stimulus baik yang ringan maupun yang berat kita kenal sebagai proses inflamasi. Stimulus yang ringan akan mengundang reaksi lokal pada tempat dimana trauma atau infeksi mengenai bagian tubuh yang bersangkutan, sedangkan stimulus yang berat, akan mengundang reaksi yang hebat berupa reaksi sistemik.

Jika stimulus yang terjadi secara berulang-ulang, reaksi inflamasi yang semula bertujuan untuk mencapai keadaan homeostatis, justru akan menimbulkan keadaan yang merugikan khususnya pada berbagai organ yakni menimbulkan gangguan fungsi organ yang bersangkutan dan gambaran kliniknya kita kenal sebagai MODS. Respon tubuh terhadap trauma atau infeksi diawali dengan dikeluarkan sitokin dari lingkungan lokal yang salah satu fungsinya membantu proses penyembuhan, juga sejumlah kecil akan dilepaskan ke dalam sirkulasi sehingga merangsang sistem imunitas tubuh (Cunha, 2006).

Sitokin merupakan substansi yang dikeluarkan oleh sel imunokompeten setelah mendapat stimulasi dari toksin. Secara keseluruhan kerja sitokin adalah mempengaruhi aktivasi, pembelahan, apoptosis atau gerakan sel berdasarkan sifat autokrin (mempengaruhi diri sendiri), parakrin (mempengaruhi sel didekatnya), endokrin (mempengaruhi sel-sel di tempat yang jauh) (Abbas *et al.*, 2014).

Sitokin yang diproduksi oleh leukosit dan mempengaruhi kerja leukosit yang lain disebut *Interleukin* (IL), sitokin yang bersifat mempengaruhi gerak sel imun (kemotaksis) disebut *chemoattractan*, sitokin yang merangsang diferensiasi dan proliferasi sel asal (stem sel) disebut *Colony Stimulating Factor* (CSF) dan sitokin yang mempengaruhi replikasi virus disebut *interferron* (IFN). Sitokin akan meneruskan sinyal kepada sel imunokompeten yang lain sampai dengan limfosit B untuk menghasilkan antibodi yang akan menetralkan toksin tersebut.

Pada keadaan normal sitokin berfungsi untuk menetralkan toksin yang masuk ke dalam tubuh berperan sebagai parakrin efek, tetapi bila reaksi yang terjadi berlebihan akan menyebabkan stress pada sel imunokompeten sehingga terjadi reaksi berlebihan dari respon imun (menyebabkan kelelahan) selanjutnya berperan sebagai endokrin efek dan sistemik, sehingga menyebabkan kerusakan dalam tubuh. Berdasarkan hal tersebut diatas maka sepsis lebih diartikan sebagai suatu respon inflamasi imunologis. Sesuai pendapat yang mengatakan bahwa sepsis adalah reaksi tubuh yang berlebihan (hiperaktivitas). Reaksi inflamasi dari tubuh akan mengekspresikan mediator inflamasi yang disebut respon imun (Kresno, 2003).

### 2.1.3 Peran Respon Imun

Sepsis terjadi oleh karena adanya interaksi antar antigen dengan sistem imun dari hospes yang disebut respon imun meliputi faktor pertahanan humoral dan seluler. Respon host terhadap sepsis bersifat sistemik sehingga disebut SIRS. Pada SIRS dikenal mediator pro inflamasi yaitu TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8 mediator anti inflamasi yaitu : IL-4, IL-10, IL-1 (Abbas *et al.*, 2014). Pada proses inflamasi apabila mediator pro

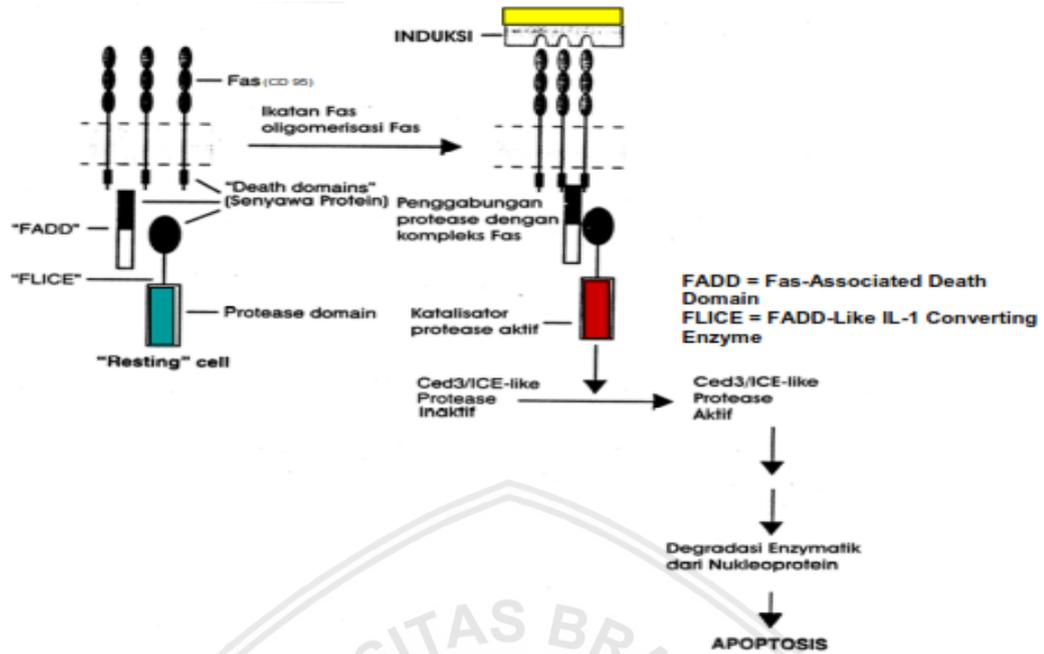
inflamasi lebih dominan maka SIRS menjadi lebih berat dan cenderung menjadi syok septik. Apabila mediator anti inflamasi lebih dominan efeknya dari mediator pro inflamasi maka akan terkompensasi dan terjadi keadaan yang disebut *Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome* (CARS). Pada keadaan CARS dari hasil penelitian ternyata dapat menyebabkan reaksi imunologis yang menyebabkan perubahan dinding pada pembuluh darah sehingga terjadi syok. Apabila efek mediator pro inflamasi dan mediator anti inflamasi seimbang maka tubuh terjadi suatu keadaan homeostatis yang disebut *Mixed Antagonistic Response Syndrome* (MARS). Yaitu membuat kondisi tubuh dalam keadaan homeostatis. Sepsis dijabarkan sebagai suatu proses autodestruksi yang menyebabkan respon patofisiologi yang normal terhadap infeksi, yang melibatkan jaringan yang sebelumnya normal dan menghasilkan MODS. Kematian sel yang terjadi pada sepsis akibat nekrosis dan apoptosis. Selama proses apoptosis sel akan mengalami bunuh diri secara seluler non nekrotik yang berbeda dengan nekrosis yang tidak diakibatkan oleh hasil dari proses inflamasi dan kerusakan pada jaringan (Oberholzer *et al.*, 2001).

#### **2.1.4 Apoptosis Limfosit**

Apoptosis adalah suatu kematian sel yang terprogram atau *programmed cell death*. Sekali terjadi aktivasi akan menyebabkan reaksi *enzymatik* intraseluler. Enzym, protein, dan DNA akan terurai, dan tidak ada komponen intraseluler yang terdispersi ke ekstraseluler. Sel yang mengalami apoptosis akan mengeluarkan signal ke ekstraseluler berupa phospholipid pada membran sel nya yang dapat dikenali oleh sel-sel imun, terutama makrofag.

Ada banyak stimulasi yang dapat menginduksi apoptosis. Stimulasi utama adalah ligand TNF pada FAS (TNF-R1) reseptor, ultraviolet/radiasi, panas, *osmotic imbalance* dan *Nitric Oxide* (NO). Menurut jenis triger dan tipe selnya, ada banyak jalur signal untuk mengaktifasi apoptosis. Apoptosis yang diinduksi oleh ligand TNF pada FAS reseptor. Pada SIRS terjadi peningkatan  $TNF\alpha$ , FasL, dan Glukokortikoid, peningkatan tersebut akan mengakibatkan meningkatnya apoptosis sel. Peningkatan sitokin-sitokin ini akan menginduksi sel menjadi apoptosis. Pada sel-sel limfosit juga akan mengalami apoptosis, hal ini terjadi karena adanya sitokin ligan penyebab apoptosis, seperti FasL, dan  $TNF-\alpha$ . Pada sepsis, limfosit mengalami aktivasi terutama oleh IL-2, di mana limfosit yang sudah teraktifasi ini lebih mudah mengalami induksi apoptosis dibandingkan limfosit dalam keadaan istirahat (*resting cell*). Peran IL-2 pada limfosit adalah sebagai stimulator proliferasi dan juga sebagai aktifator, tetapi pada konsentrasi yang berlebih, justru akan berperan sebagai *feedback regulator* sel limfosit-T, yaitu dengan meningkatnya *TCR- engaged* sel limfosit-T terhadap *death ligand* (Abbas et al., 2014).

Kerusakan DNA dipicu oleh enzim caspase aktif, di mana caspase ini merupakan suatu molekul protein 10 dan 20 kD berupa *protease cystein*. Saat ini sudah dikenal  $\pm$  12 jenis caspase. Protein target dari caspase ini adalah protein *DNA repair system* [seperti (*ADP-ribose*)-*polymerase*], protein struktural/sitoskeletal (seperti *lamin*, *actin*, *cytokeratin*, dll) , dan onkoprotein (terutama Rb protein). Caspase juga akan mengaktifkan *DNase* yang menyebabkan kerusakan DNA selama apoptosis (Lieberman, 2003).



Gambar 1. Mekanisme Apoptosis

## 2.2 Histologi Usus

Dinding usus halus terdiri dari 4 lapisan utama yaitu mukosa, submukosa, muskularis eksterna dan serosa.

### a. Mukosa Usus

Mukosa usus halus terdiri atas 3 lapisan yaitu : epitelium, lamina propria dan muskularis mukosa

#### 1) Epitelium

Terdiri dari epitelium kolumnar simpleks. Sel-sel yang terdapat di bagian epitelium yaitu :

- a) Sel-sel absortif, bentuknya silindris tinggi, pada permukaan apeks terdapat striated border, tidak menghasilkan mucus, hanya berfungsi absortif.
- b) Sel-sel goblet, menghasilkan mucus, mengandung glikoprotein asam dan pelumas. Berbentuk seperti piala dan mengandung butir-butir zymogen.

- c) Sel paneth, hanya terdapat pada bagian basal crypte usus halus, bentuk pyramid, basal melebar dan puncak menyempit. Berperan sebagai penghasil lisosom yaitu enzim yang mencerna dinding bakteri dan dapat memfagosit bakteri-bakteri tertentu.
- d) Sel stem, terletak pada bagian basal glandula intestinal, sebagai sumber sel-sel lain, baik dalam crype maupun dalam vili.

## 2) Lamina propria

Terdiri dari jaringan pengikat longgat dengan banyak serabut retikuler, kelenjar-kelenjar, dan kelompok limfosit. Lamina propria ikut membentuk semisirkularis kerkringi dan vili.

## 3) Muskularis mukosa

Tersusun oleh lapisan dalam berbentuk sirkuler atau spiral dan bagian luar berbentuk longitudinal. Muskularis mukosa merupakan otot-otot polos yang berbentuk plika semisirkularis yang berfungsi mendekatkan mukosa dengan makanan sehingga absorbs lebih sempurna (Nugroho, 1998).

## b. Submukosa

Terdiri dari jaringan pengikat longgar yang lebih padat dengan banyak serabut elastis dan sedikit jaringan lemak (Nugroho, 1998). Terdapat persarafan parasimpatis yaitu pleksus meissner (Gartner and Hiatt, 2007).

## c. Muskularis Eksterna

Terdiri dari dua lapisan yaitu sirkuler pada bagian dalam dan longitudinal pada bagian luar. Diantara kedua lapisan terdapat pleksus myentericcus aurbach (Nugroho, 1998)

d. Serosa

Merupakan lapisan terluar dinding usus yang terdiri jaringan pengikat longgar (Gartner and Hiatt, 2007).

### 2.3 Ketamin

Ketamin telah dikenal lebih dari 30 tahun, namun baru dalam beberapa tahun belakangan dapat diterima secara luas dalam praktek anestesi. Ketamin ditemukan oleh Steven dari Detroit dan dicobakan pada sukarelawan di penjara Michican pada tahun 1964. Ketamin mulai digunakan untuk anestesi pada tahun 1965 oleh Domino dan Corssen (Morgan *et al.*, 2006; Stoelting dan Hillier, 2012).

Ketamin atau *2-0-chlorophenyl-2-methylaminocyclohexanone hydrochloride* adalah derivat *phencyclidine*, yang menimbulkan “*dissociative anesthesia*,” yang ditandai oleh bukti pada electroencephalogram (EEG) tentang disosiasi antara thalamocortical dan sistem limbic. *Dissociative anesthesia* menyerupai suatu keadaan kataleptik di mana mata membuka dengan suatu tatapan nystagmus lambat, pasien tidak komunikatif, walaupun nampak seperti sadar, terjadi berbagai derajat gerakan otot skelet hipertonus yang sering terjadi tanpa tergantung dari stimulasi bedah dan pasien mengalami amnesia serta analgesi kuat (Reves, 2000).

Ketamin terbukti dapat dipakai pada berbagai kasus gawat darurat dan dianjurkan untuk pasien dengan sepsis atau pasien dengan sakit parah, hal ini karena efek stimulasi ketamin terhadap kardiovaskuler. Ketamin akan meningkatkan *cardiac output* dan *systemic vascular resistance*

lewat stimulasi pada system saraf simpatis akibat pelapasan katekolamin (Morgan *et al.*, 2006).

Penggunaan ketamin dalam anesthesia sangat bervariasi. Ketamin dapat diunakan untuk premedikasi, sedasi, induksi dan rumatan anestesi umum. Selain itu penderita dengan resiko tinggi gangguan respirasi dan hemodinamik merupakan indikasi penggunaan ketamin. Hal ini oleh karena beberapa sifat ketamin seperti indeks terapeutik yang tinggi, mempertahankan fungsi kardiovaskuler, kecukupan ventilasi spontan dan tetap utuhnya reflek-reflek laryngeal dan faringeal (Morgan *et al.*, 2006).

### 2.3.1 Hubungan aktivitas struktur

Ketamin adalah suatu molekul dapat larut dalam air yang dari sudut bangunannya menyerupai *phencyclidine*, adanya suatu atom karbon yang tidak simetris mengakibatkan keberadaan dua isomer optis ketamin, yaitu isomer S (+) dan R (-). Hanya campuran yang *racemic* berisi sejumlah sama dua ketamin isometri yang tersedia untuk penggunaan secara klinis. Ketika dipelajari secara terpisah, isometri yang positif (S) menghasilkan (1) analgesia yang lebih baik, (2) kesadaran lebih cepat, dan (3) lebih rendahnya insiden reaksi terbangun dibandingkan isomer negatif (R). Kedua isometri ketamin mampu menghalangi pengambilan kembali katekolamin ke saraf simpatik postganglion (suatu efek seperti kokain). Pada percobaan secara *in vivo* ditunjukkan bahwa isomer S (+) ketamin 2 – 3 kali lebih poten dari pada isomer R (-) ketamin dalam analgesia. Pada faktanya bahwa isomer optis ketamin oleh para ahli farmakologis dinyatakan bahwa obat ini saling berhubungan dengan rangsangan yang spesifik (Stoelting dan Hillier, 2012).

### 2.3.2 Mekanisme kerja

Ketamin adalah suatu obat penghilang sakit kuat pada konsentrasi plasma subanestetik, dan efek anestetik dan analgesia mungkin diperantarai oleh mekanisme yang berbeda. Yang secara rinci, analgesia mungkin dalam kaitan dengan suatu interaksi antara ketamin dan opioid reseptor di dalam sistem saraf pusat. Ketamin dan campuran seperti *phencyclidin* telah memperlihatkan blok nonkompetitif eksitasi neural induksi dengan asam amin *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) (Morgan *et al.*, 2006).

Ketamin dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang ringan. Efek terhadap kardiovaskuler adalah peningkatan tekanan darah arteri paru dan sistemik, laju jantung dan kebutuhan oksigen jantung. Ketamin dapat pula meningkatkan isi semenit jantung pada menit ke 5 – 15 sejak induksi. *Cardiac index* (CI) akan meningkat dari 3,1 liter/menit/m<sup>2</sup> menjadi 3,5 liter/menit/m<sup>2</sup>. Ketamin tidak menyebabkan pengeluaran histamine (Stoelting dan Hillier, 2012).

Ketamin dilaporkan berinteraksi dengan mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) dan kappa ( $\kappa$ ) reseptor dari opioid. Interaksi dengan opioid reseptor ini pada berbagai studi menduga bahwa ketamin sebagai antagonis pada  $\mu$  reseptor dan agonis pada  $\kappa$  reseptor. *N-methyl-D-aspartate* adalah suatu asam amino yang bekerja sebagai reseptor dan merupakan subgrup dari opioid reseptor. Ketamin bekerja sebagai suatu antagonist reseptor untuk memblok spinal nociceptive reflek (Hermawan,2006). Toleransi silang antara ketamin dan opioids suatu reseptor umum untuk induksi analgesia ketamin. Suatu opioid reseptor akan lebih lanjut didukung oleh pembalikan efek ketamin dengan *naloxone*. Saat ini, pembahasan efek *naloxone* atau respon ketamin belum selesai (Stoelting dan Hillier, 2012).

Uji klinik dilaporkan ketamin tidak hanya digunakan dalam general anestesi tetapi juga regional anestesi. Neuronal system mungkin melibatkan kerja antinosiseptif dari ketamin, blokade norepinefrin dan serotonin reseptor merupakan kerja ketamin sebagai analgesia. Dari berbagai data menduga bahwa aksi antinosiseptif dari ketamin mungkin menghambat jalur monoaminergik pain. Ketamin juga saling berhubungan dengan reseptor kolinergik muskarinik dalam sistem saraf pusat, yang berpusat pada kerja agen antikolinesterase seperti *physostigmine* mungkin menjelaskan anestesi dari ketamine (Reves, 2000; Stoelting dan Hillier, 2012).

### 2.3.3 Farmakokinetik

Farmakokinetik ketamin menyerupai tiopental dalam onset yang cepat, durasi yang singkat, dan daya larut tinggi dalam lemak. Ketamin mempunyai suatu pKa 7,5 pada pH fisiologis. Konsentrasi plasma puncak ketamin terjadi dalam 1 menit pada pemberian IV dan dalam 5 menit pada suntikan IM. Ketamin tidaklah harus signifikan menempel ke protein plasma dan meninggalkan darah dengan cepat dan didistribusikan ke dalam jaringan. Pada awalnya, ketamin didistribusikan ke jaringan yang perfusinya tinggi seperti otak, di mana puncak konsentrasi mungkin empat sampai lima kali di dalam plasma. Daya larut ketamin dalam lemak (5 – 10 kali dari tiopental) memastikan perpindahan yang cepat dalam sawar darah otak. Lagipula, induksi ketamin dapat meningkatkan tekanan darah cerebral bisa memudahkan penyerapan obat dan dengan demikian meningkatkan kecepatan tercapainya konsentrasi yang tinggi dalam otak. Sesudah itu, ketamin didistribusikan lagi dari otak dan jaringan lain yang perfusinya tinggi ke lebih sedikit jaringan yang perfusinya baik. Waktu paruh ketamin adalah 1 – 2 jam (Morgan *et al.*, 2006).

Kegagalan fungsi ginjal atau enzim tidak mengubah durasi dari dosis tunggal ketamin yang mempengaruhi distribusi kembali obat dari otak ke lokasi jaringan non-aktif. Metabolisme hepar, seperti halnya dengan tiopental, adalah penting untuk bersihan ketamin dari tubuh. Ketamin tersimpan dalam jaringan dimana dapat berperan pada efek kumulatif obat dengan pengulangan atau pemakaian yang kontinyu (Morgan *et al.*, 2006).

#### 2.3.4 Metabolisme

Metabolisme ketamin secara ekstensif oleh microsomal enzim hepatic. Suatu jalur metabolisme yang penting adalah demethylation ketamin oleh sitokrom P-450. Enzim dapat membentuk norketamin (Hotchkiss, 2003). Pada binatang percobaan, norketamin adalah seperlima sampai sepertiga sama kuat seperti ketamin. Metabolit yang aktif ini dapat berperan untuk ketamin yang diperpanjang. Norketamin adalah *hydroxylated* dan kemudian menghubungkan ke glucuronide metabolit yang non-aktif dan dapat larut dalam air. Pada pemberian secara intra vena (IV), kurang dari 4% dosis ketamin dapat ditemukan dalam air seni tanpa perubahan. *Fecal* kotoran badan meliputi kurang dari 5% dari dosis ketamin injeksi (Morgan *et al.*, 2006).

#### 2.3.5 Penggunaan klinis ketamin

Ketamin adalah suatu obat yang unik yang menimbulkan analgesia kuat pada dosis subanestetik dan memproduksi induksi anesthesia yang cepat melalui intra vena pada dosis lebih tinggi. Pemberian dari suatu *antisialogogue* dalam pengobatan preoperatif sering direkomendasikan untuk menghindari batuk dan laryngospasme oleh karena ketamin berhubungan dengan pengeluaran ludah. Glikopirolat mungkin lebih baik, seperti atropin

atau skopolamin bisa secara teoritis meningkatkan timbulnya kegawatan delirium (Reves, 2000).

Analgesia kuat dapat dicapai dengan dosis ketamin subanestetik, 0,2 sampai 0,5 mg kg<sup>-1</sup> IV. Analgesia ditujukan lebih baik untuk nyeri somatik dibanding untuk nyeri viseral. Analgesia dapat dilakukan selama kehamilan tanpa berhubungan dengan depresi Neonatal. *Neonatal neurobehavioral score* bayi yang dilahirkan lewat pervaginal dengan ketamin analgesia adalah lebih rendah dari pada bayi mereka yang lahir dengan epidural atau spinal anesthesia, tetapi lebih tinggi dibanding skor bayi dengan tiopental-nitrous oksida (Reves, 2000).

Ketamin digunakan sebagai induksi anestesi dengan dosis, 1 – 2 mg kg<sup>-1</sup> IV atau 5–10 mg kg<sup>-1</sup> IM. Suntikan ketamin melalui intra vena tidak menimbulkan nyeri atau iritasi pembuluh darah. Kebutuhan untuk intramuskular dengan dosis besar mencerminkan suatu efek metabolisme di hepar yang signifikan untuk ketamin. Kesadaran hilang 30 sampai 60 detik setelah penggunaan intravena dan 2 sampai 4 menit setelah suntikan intramuscular. Kesadaran hilang dihubungkan dengan pemeliharaan normal atau hanya reflex berkenaan dengan depresi faringeal dan laringeal. Kembalinya kesadaran pada umumnya terjadi 10 sampai 15 menit yang mengikuti suatu dosis induksi ketamin intravena, tetapi kesadaran yang komplit dapat tertunda lama. Amnesia dapat menetap untuk sekitar 1 jam setelah kembalinya kesadaran, tetapi ketamin tidak menyebabkan amnesia retrograde (Reves, 2000).

### **2.3.6 Efek ketamin pada sepsis dan mediator proinflamasi**

Paparan LPS yang akan menyebabkan terjadinya sepsis digambarkan dengan adanya pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF-

$\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 yang berhubungan dengan kerusakan endotel dan jaringan. Efek paparan LPS menyebabkan pelepasan beberapa sitokin (TNF, NFkB, IL-1, IL-8, NO) sebagai pertahanan terhadap benda asing yang memiliki dampak positif dan negatif terhadap tubuh. Dampak yang timbul akibat pelepasan sitokin menyebabkan efek inflamasi (Danielle, 2005 ; Abbas, 2014).

Faktor transkripsi NF-kB mempunyai peranan krusial pada proses inflamasi. Aktivasi NF-kB dapat menuju kearah transkripsi dari protein-protein proinflamasi. Ketamin menghambat aktivasi NF-kB melalui penekanan degradasi I $\kappa$ B- $\alpha$  dan translokasi NF-kB sehingga akan menghambat produksi sitokain proinflamasi. Ketamin mensupresi produksi LPS-induced TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8 dan rhTNF-induced IL-6 and IL-8 dalam darah manusia. TNF- $\alpha$  adalah sitokin pertama yang timbul setelah stimulasi LPS, yang kemudian menstimulasi sekresi IL-6 and IL-8 dari makrofag monosit, neutrofil, dan sel endotel. Supresi ketamin pada produksi LPS induced IL-6 and IL-8 disebabkan efek inhibisi ketamin pada produksi LPS-induced TNF- $\alpha$  (Yi, 2005 ; Kawasaki, 2001).

#### **2.4 Fecal Induced Peritonitis**

Model sepsis pada hewan coba dapat menggunakan mono ataupun poli mikroba. Penggunaan sepsis model polimikroba akan membuat model sepsis yang mirip dengan sepsis intra abdomen (peritonitis) yang merupakan 20 % penyebab sepsis yang dirawat di rumah sakit. Model polimikroba yang dapat digunakan untuk sepsis adalah *Fecal induced peritonitis* atau *caecal ligation puncture*. *Fecal Induced Peritonitis* (FIP) adalah metode pembuatan model sepsis dengan melakukan injeksi intraperitoneal cairan feses dengan

melakukan injeksi intraperitoneal cairan feses dengan konsentrasi yang telah ditentukan untuk menghasilkan peritonitis akut (Shrum *et al*, 2014).

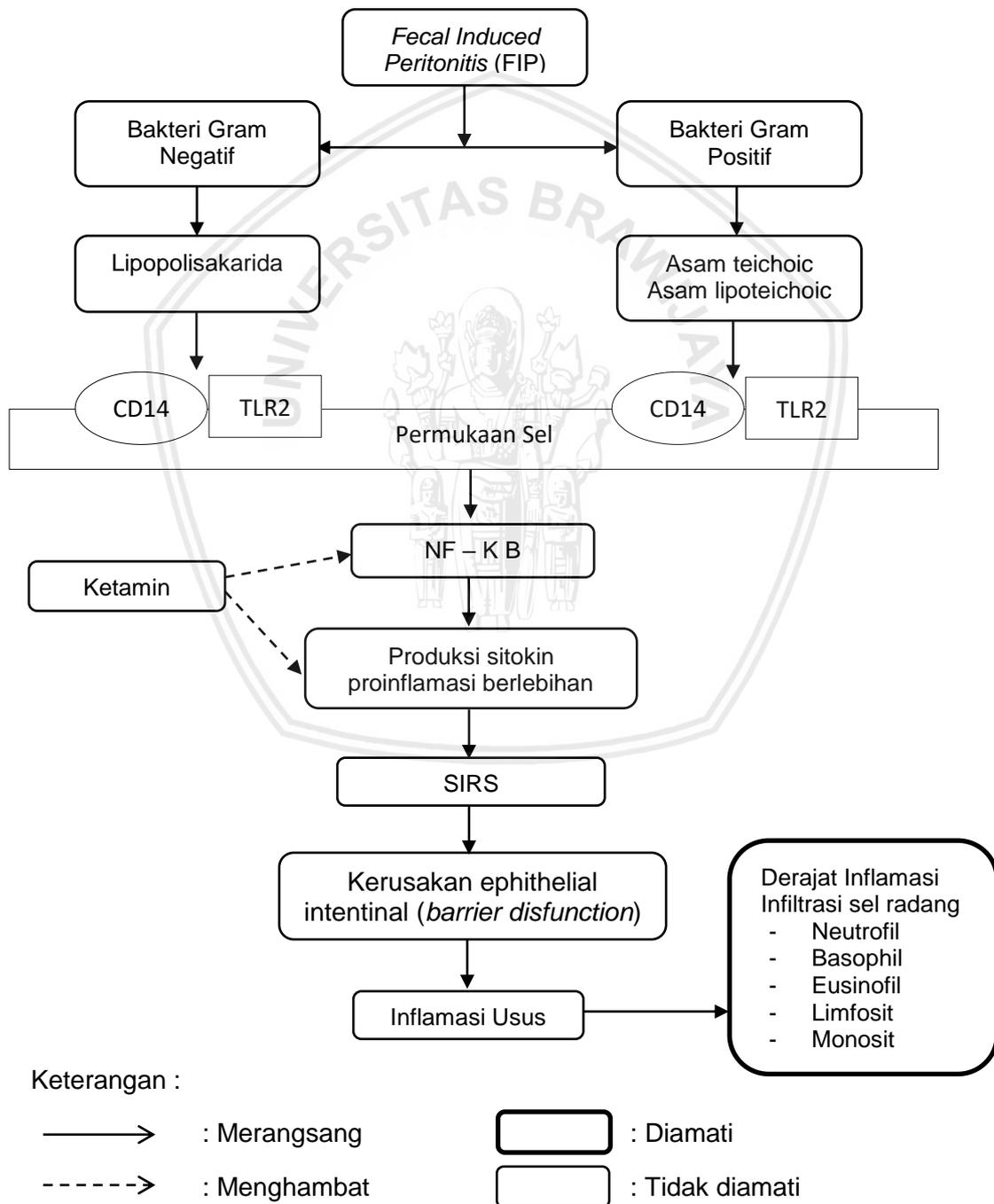
Tingkat keparahan sepsis ditentukan dari dosis feses yang diberikan pada hewan coba. Shrum *et al* (2014) membagi dosis feses untuk prosedur *Fecal Induced Peritonitis* (FIP) pada mencit menjadi 2, 4, dan 8 mg per gram berat badan mencit. Dosis ini bila dikonversi ke dosis tikus akan menjadi 1, 2, dan 4 mg per gram berat tikus (Nair *and* Jacob, 2014). Gadelha *et al* (2013) dalam penelitiannya memakai prosedur FIP dengan konsentrasi feses 100 mg/ml dan dosis 0.5 mg per gram berat badan tikus untuk membuat tikus sepsis. Pada penelitian ini setelah melalui penelitian pendahuluan, dipilih konsentrasi feses 200 mg/ml dan dosis 1 mg per gram berat badan tikus untuk membuat tikus model sepsis dengan prosedur FIP.

Berikut langkah pembuatan tikus model sepsis dengan metode FIP:

1. Feses segar dari sekum bawah tikus yang di korbakan (tikus yang termasuk kontrol negatif (5 ekor)) dikumpulkan dan ditimbang kemudian dicampur dengan normal saline sehingga menjadi konsentrasi 200 mg/ml.
2. Cairan feses (*Fecal slurry*) kemudian disaring menggunakan nylon mesh strainer 70  $\mu$ m untuk memisahkan partikulat.
3. Dilakukan disinfeksi dengan menggunakan *alcohol swap* sebelum dilakukan injeksi larutan FIP intraperitoneal.
4. Larutan FIP disuntikkan intraperitoneal dengan dosis 1 mg per 1 gram berat badan tikus dengan jarum nomor 27.
5. Analgetik dengan menggunakan injeksi morfin 0.05 % dengan dosis 1 mg/kg subkutan.
6. Kembalikan tikus ke kandang.

### BAB III KERANGKA KONSEP

#### 3.1 Kerangka Konsep



### 3.2 Hipotesis

Hipotesis merupakan jawaban sementara terhadap permasalahan yang diajukan. Hipotesis perlu diuji secara empiric untuk mengetahui kebenarannya (Amirullah, 2013).

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- H1 : Terdapat perbedaan derajat inflamasi pada mukosa usus tikus model sepsis pada setiap perlakuan
- H2 : Perbedaan waktu pemberian ketamin berpengaruh terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis



## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian experimental dengan desain *true experimental laboratory* dengan metode *Randomized Posttest Only Controlled Group Design*. Penelitian ini dilaksanakan secara eksperimental pada tikus model sepsis dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh ketamin terhadap derajat inflamasi usus pada tikus model sepsis.

#### 4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang sebagai tempat pemeliharaan hewan coba. Pembacaan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang untuk pemeriksaan variabel. Penelitian ini dilaksanakan pada Januari hingga Agustus 2017.

#### 4.3 Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih *Rattus Norvegicus* dari galur wistar dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

- a. **Kriteria inklusi:** Jenis kelamin jantan, umur 5 bulan, berat badan 200-250 gram, belum mengalami perlakuan apapun atau belum mendapat *intake* bahan kimia apapun, dan dalam keadaan sehat dengan ditandai bergerak aktif serta bulu tidak rontok.

- b. Kriteria eksklusi:** Tikus yang sakit atau terluka, serta gagal dalam induksi FIP selama penelitian.

#### 4.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini meliputi :

1. Pemberian ketamin
2. Waktu pemberian ketamin

Variabel Terikat : Derajat inflamasi usus tikus model sepsis

#### 4.5 Definisi Operasional

1. Hewan coba: Tikus putih jantan berusia 5 bulan dengan berat badan 200-250 gram yang didapatkan dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
2. Tikus model sepsis adalah representasi yang menjelaskan suatu model kondisi sepsis pada hewan coba
3. *Fecal Induced Peritonitis* (FIP) adalah pengambilan kotoran dari colon tikus yang dibuat dengan konsentrasi tertentu dengan dicampur normal salin dan disuntikkan secara intraperitoneal untuk menghasilkan respon imun karena infeksi polimikroba (Shrum *et al*, 2014).
4. Pemberian ketamin adalah pemberian ketamin-HCl intraperitoneal dengan dosis ketamin 5 mg/ kgbb intraperitoneal pada jam ke-0, 3, 5 setelah FIP, dan tiap 2 jam setelah FIP (jam ke-0, 2, 4).
5. Derajat inflamasi usus ditentukan dengan adanya sel-sel radang, yaitu : neutrophil, basophil, eosinophil, limfosit, dan monosit ke dalam lapisan dinding usus halus yang dinyatakan dengan derajat inflamasi.

Penentuan derajat inflamasi usus :

- Grade 0 : tidak ada infiltrasi
- Grade 1 : Infiltrasi sampai ke lapisan epitel
- Grade 2 : infiltrasi sampai ephitel dan sedikit ke lapisan submukosa
- Grade 3 : Infiltrasi sampai ke lapisan submukosa
- Grade 4 : Infiltrasi sampai ke lapisan muskularis/transmural

#### **4.6 Prosedur Penelitian**

Pendekatan yang dilakukan untuk membuktikan hipotesis adalah dengan melakukan penelitian eksperimental pada sel-sel radang pada lapisan mukosa usus dari tikus model sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ketamin terhadap derajat inflamasi pada tikus model sepsis.

##### **4.6.1 Persiapan Hewan coba**

Melakukan persiapan pemeliharaan hewan coba dimulai dengan persiapan alat dan bahan penelitian dan dilakukan seleksi tikus berdasarkan usia, berat badan, jenis kelamin, kesehatan. Tikus sebelumnya diaklimasi selama 1 minggu dengan diberi pakan normal yang terdiri dari comfeed PARS, tepung terigu, dan air. Diet diberikan sebanyak 40 g/ ekor tikus/ hari dari campuran bahan tersebut dan diberikan setiap hari. Diet diberikan pada siang hari pukul 12.00-14.00. Sisa pakan kemudian diambil dan ditimbang setelah 24 jam. Hasilnya kemudian dihitung sebagai rata-rata asupan pakan harian tikus/ kelompok/ hari.

##### **4.6.2 Pembagian Kelompok Perlakuan**

Setelah aklimatisasi, tikus dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif tidak dilakukan perlakuan FIP, kelompok kontrol positif yang dijadikan model sepsis dengan diberi perlakuan FIP, kelompok perlakuan yang dijadikan model sepsis dengan diberi perlakuan FIP dan pemberian ketamin 5

mg/kgbb pada jam ke-0, 3, 5 setelah induksi sepsis dengan FIP, dan tiap 2 jam setelah induksi sepsis dengan FIP (jam ke-0,2,4). Dosis ini ditentukan berdasarkan penelitian tentang pengaruh ketamin pada sitokin, NFκB, dan TLR pada saluran cerna tikus saat sepsis dengan induksi endotoksin (Sun, 2004).

Estimasi besar sampel yang terdiri dari 6 (enam) kelompok ini dihitung berdasarkan rumus federer (Hanafiah, 2004; Nasir, 1999).

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

Keterangan :

t : jumlah perlakuan, r: jumlah sampel penelitian , 15: konstanta,  
pada penelitian ini t = 6, sehingga jumlah pengulangan adalah:

$$(6-1)(r-1) \geq 15, 5r-5 \geq 15, 5r \geq 15+5, r = 20/5 = 4$$

Jadi banyaknya pengulangan minimal 4 kali untuk setiap perlakuan. Untuk penelitian ditambah satu kali pengulangan, menjadi 5 kali, jadi jumlah tikus yang digunakan pada penelitian ini sejumlah 5x6 kelompok = 30 ekor hewan model.

Pembagian kelompok pada tikus model sepsis adalah sebagai berikut :

1. KN (-): kelompok kontrol negatif (tikus yang tidak dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP)
2. KP (+): kelompok kontrol positif (tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP namun tidak diberikan ketamin)
3. KP A : Tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP jam ke 0 dan dilakukan pemberian ketamin dengan dosis 5 mg/kgbb intraperitoneal pada jam ke 0 (segera setelah penyuntikan FIP).
4. KP B : Tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP jam ke 0 dan dilakukan pemberian ketamin dengan dosis 5 mg/kgbb intraperitoneal pada jam ke 3.

5. KP C : Tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP jam ke 0 dan dilakukan pemberian ketamin dengan dosis 5 mg/kgbb intraperitoneal pada jam ke 5.
6. KP D : Tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP jam ke 0 dan dilakukan pemberian ketamin dengan dosis 5 mg/kgbb intraperitoneal tiap 2 jam (jam ke 0,2,4)

#### 4.6.3 *Fecal Induced Peritonitis*

*Fecal Induced Peritonitis* (FIP) adalah metode pembuatan model sepsis dengan melakukan injeksi cairan feses yang dibuat dengan mencampurkan feses dari colon tikus dengan normal saline menjadi konsentrasi 200 mg/ml dan dosis 1 mg per gram berat badan tikus untuk menghasilkan respon imun karena infeksi polimikroba (Shrum *et al*, 2014). Penilaian derajat sepsis pada tikus menggunakan *murine sepsis score* (Shrum *et al*, 2014).

Berikut langkah pembuatan tikus model sepsis dengan metode FIP:

1. Feses segar dari sekum bawah tikus yang di korbakan (tikus yang termasuk kontrol negatif (5 ekor)) dikumpulkan dan ditimbang kemudian dicampur dengan normal saline sehingga konsentrasi menjadi 200mg/ml.
2. Cairan feses (*Fecal slurry*) kemudian disaring menggunakan nylon mesh strainer 70  $\mu$ m untuk memisahkan partikulat.
3. Dilakukan disinfeksi dengan menggunakan *alcohol swap* sebelum dilakukan injeksi larutan FIP intraperitoneal.
4. Larutan FIP disuntikkan intraperitoneal dengan dosis 1 mg per 1 gram berat badan tikus dengan jarum nomor 27.
5. Analgetik dengan menggunakan injeksi morfin 0.05 % dengan dosis 1 mg/kg subkutan.
6. Kembalikan tikus ke kandang.

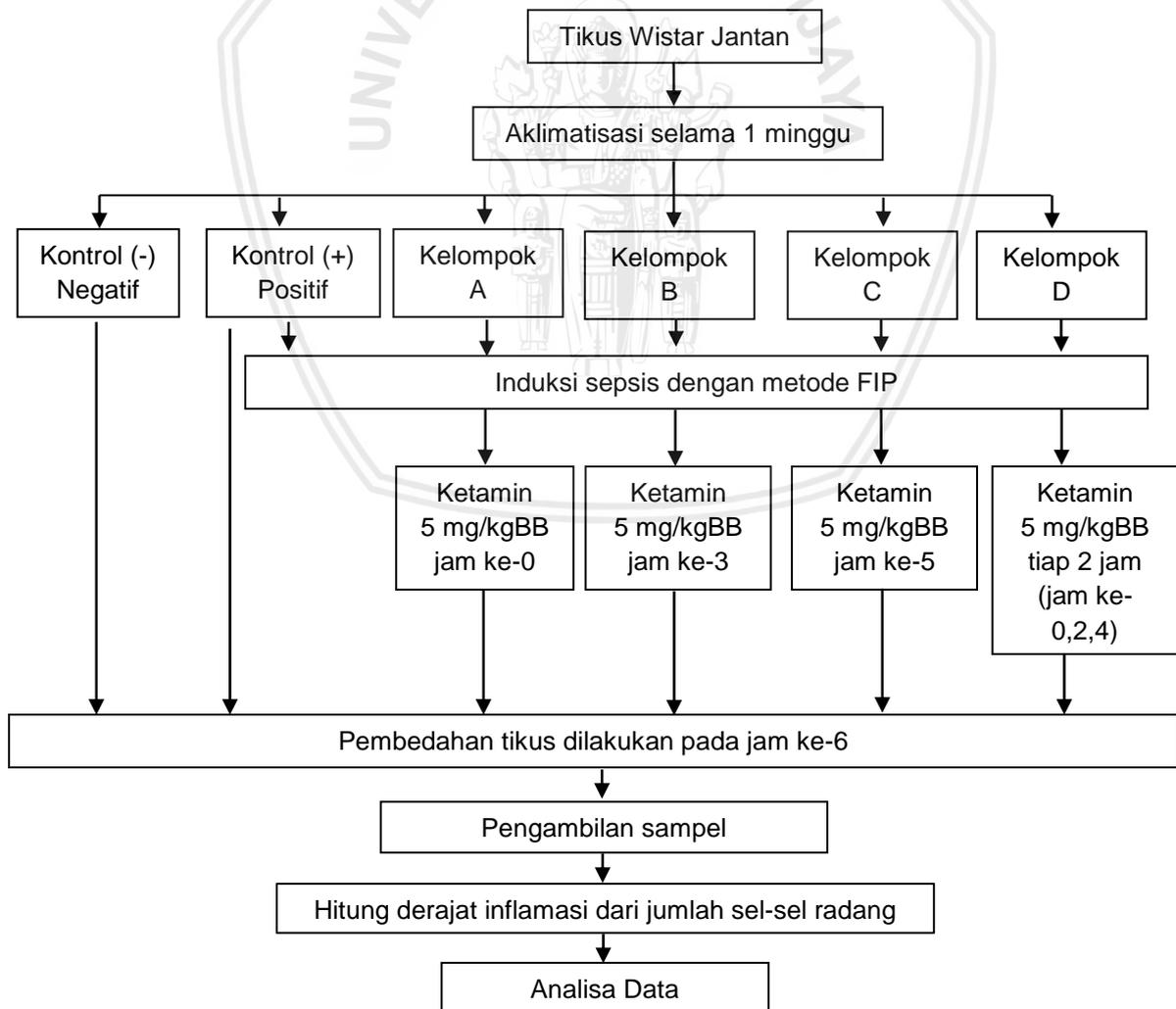
#### 4.6.4 Pemberian Ketamin

Ketamin yang digunakan dengan dosis 5 mg/kgbb intraperitoneal yang diberikan pada jam ke-0, 3, 5 setelah FIP, dan tiap 2 jam setelah FIP (jam ke-0,2,4).

#### 4.6.5 Pembedahan Tikus

Pembedahan tikus dilakukan 6 jam setelah prosedur FIP. Tikus dikorbakan setelah dinarkose menggunakan kloroform, dibaringkan terlentang dan seluruh permukaan perut disiram dengan alkohol 70% lalu bedah mulai perut dan diambil darahnya dengan spuit 5cc melalui jantung.

#### 4.7 Alur Kerangka Kerja Penelitian



## 4.8 Prosedur Pengumpulan dan Analisis Data

### 4.8.1 Pengumpulan Data

Data yang diambil berupa data-data hasil pengamatan jumlah sel neutrofil. Data-data tersebut diambil setelah dilakukan perhitungan jumlah dari sel neutrofil. Data masing-masing kelompok berupa skala data numerik.

### 4.8.2 Uji Prasyarat Parametrik

Pada uji prasyarat parametrik yang dimaksudkan adalah uji normalitas data. Bila data terbukti terdistribusi dengan normal, maka pembuktian hipotesis penelitian dapat dilakukan dengan uji di dalam statistika parametrik. Uji normalitas data dalam penelitian ini dilakukan dengan uji *Shapiro Wilk*. Uji prasyarat ini dihasilkan keputusan data terdistribusi normal apabila didapatkan nilai  $p > 0,05$ , maka akan dilanjutkan dengan uji parametrik. Namun, apabila sebaran data tidak normal ( $p < 0,05$ ) maka akan dilanjutkan dengan uji non parametrik.

### 4.8.3 Uji Komparasi Kelompok Sampel

Pada uji komparasi kelompok, dilakukan dengan uji *one-way anova*, apabila setelah dilakukan uji prasyarat parametrik didapatkan hasil sebaran data normal. Apabila pada uji prasyarat parametrik, didapatkan hasil sebaran data tidak normal akan dilakukan uji non parametrik yaitu uji *Kruskal Wallis*. Digunakan uji ini oleh karena skala data rasio dan mencakup lebih dari 2 kelompok uji. Uji ini digunakan untuk membandingkan derajat inflamasi serta jumlah sel dari semua kelompok. Tujuan dilakukan uji ini adalah untuk membuktikan pengaruh dan perbedaan dari perlakuan yang diberikan pada masing-masing kelompok. Perbedaan tiap kelompok dinilai bermakna atau signifikan apabila didapatkan nilai  $p < 0,05$ .

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Statistik Deskriptif

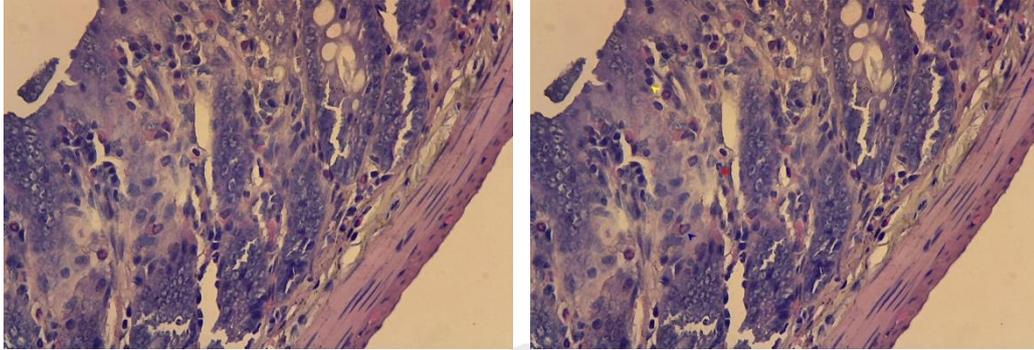
Pada penelitian ini, terdapat 6 kelompok perlakuan dengan setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus. Setelah dilakukan pengamatan mikroskopis diperoleh berbagai tingkatan derajat inflamasi pada masing-masing kelompok. Data hasil pengamatan mikroskopis terhadap derajat inflamasi usus pada kelompok kontrol negative (N), kelompok kontrol positif (P), kelompok pemberian ketamine pada jam ke – 0 (A), kelompok pemberian ketamine pada jam ke – 3 (B), kelompok pemberian ketamine pada jam ke – 5 (C) dan kelompok pemberian ketamine setiap 2 jam (Jam ke 0, 2 dan 4) (D) dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 5.1 Pembagian Kelompok Perlakuan

No	Kelompok					
	N	P	A	B	C	D
1	1	4	2	3	4	1
2	1	3	2	2	3	1
3	2	4	2	2	3	1
4	1	3	2	3	3	1
5	2	4	1	4	3	2

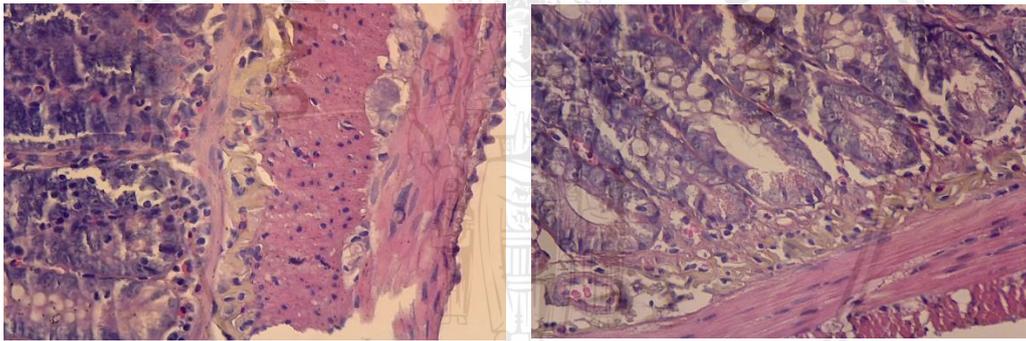
Tabel 5.1 menunjukkan pada kelompok kontrol positif (N) yaitu kelompok yang tidak diberikan induksi sepsis dengan metode FIP menunjukkan dari 5 ekor tikus 3 diantaranya memiliki derajat inflamasi 1. Hal ini sama dengan kelompok D, sebanyak 4 dari 5 tikus yang diberikan ketamine setiap 2 jam setelah diinduksi sepsis dengan metode FIP memiliki derajat inflamasi 1.

Gambaran histologi usus yang memiliki derajat inflamasi 1 ditunjukkan pada gambar berikut :



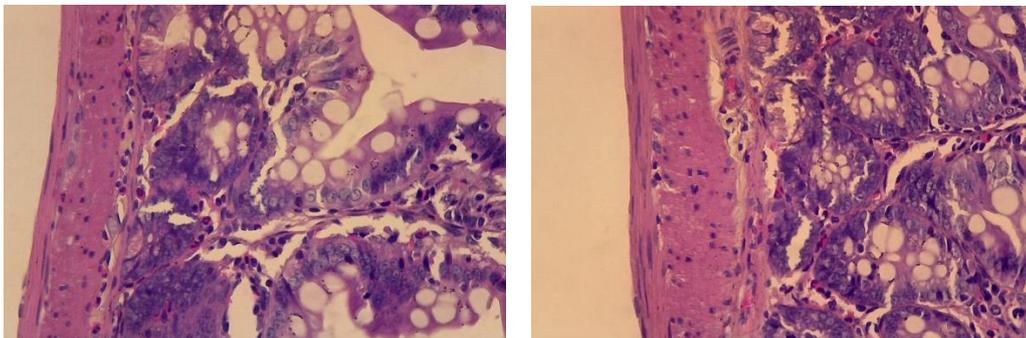
Gambar 2 . Histologi Usus dengan derajat inflasi 1

Pada kelompok A yaitu tikus yang mendapatkan induksi sepsis dengan metode FIP dan diberikan ketamine pada jam ke 0 mayoritas memberikan hasil derajat inflamasi 2. Hasil ini ditunjukkan pada gambar berikut :



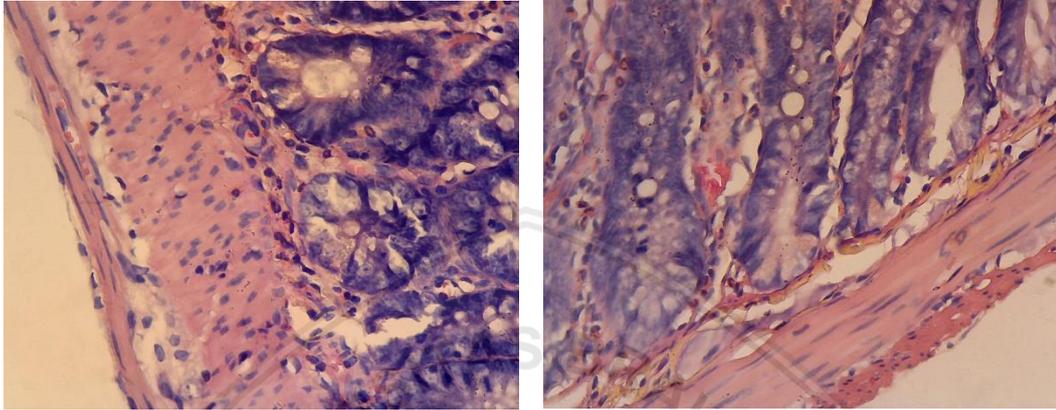
Gambar 3 . Histologi Usus dengan derajat inflasi 2

Kelompok positif yaitu tikus yang mendapatkan induksi sepsis dengan metode FIP tanpa diberikan ketamine sebanyak 60% mengalami derajat inflamasi 4. Hal ini disajikan pada gambar berikut :



Gambar 4. Histologi usus dengan derajat inflamasi 4

Pada kelompok B dengan perlakuan induksi sepsis menggunakan metode FIP dan diberikan ketamine pada jam 3 dan kelompok C ketamine diberikan pada jam ke 5 memberikan gambaran histologi usus dengan derajat inflamasi 3. Gambaran tersebut disajikan sebagai berikut :



Gambar 5 . Histologi usus dengan derajat inflamasi 3

Pada penelitian ini terdapat 4 perlakuan pemberian ketamine dengan dosis 5mg/kgbb pada berbagai jam serta kontrol negatif dan positif. Pada masing-masing perlakuan tersebut diujicobakan pada 5 sampel tikus yang kemudian akan dilakukan pengukuran derajat inflamasinya. Hasil pengukuran derajat inflamasi dari masing-masing perlakuan disajikan pada tabel berikut :

Tabel 5.2. Statistik Deskriptif Derajat Inflamasi Mukosa Usus Tikus

<b>Perlakuan</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>K (-)</b>	5	1,40	0,548	1	2
<b>K (+)</b>	5	3,60	0,548	3	4
<b>A</b>	5	1,80	0,447	1	2
<b>B</b>	5	2,80	0,837	2	4
<b>C</b>	5	3,20	0,447	3	4
<b>D</b>	5	1,20	0,447	1	2

Sumber : data primer diolah tahun 2017

Pada penelitian ini terdapat 4 perlakuan pemberian ketamine dengan dosis 5 mg/kgbb pada berbagai jam serta kontrol negatif dan positif. Pada masing-masing perlakuan tersebut diujicobakan pada 5 sampel tikus yang kemudian akan dilakukan pengukuran derajat inflamasinya.

Rata-rata derajat inflamasi terendah terdapat pada perlakuan D (Tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP jam ke 0 dan dilakukan pemberian ketamin dengan dosis 5 mg/kgbb intraperitoneal tiap 2 jam (jam ke 0,2,4) yaitu sebesar 1,2. Rata-rata perlakuan ini lebih rendah daripada rata-rata perlakuan kontrol negatif (tikus yang tidak dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP) yang hanya sebesar 1,4.

Rata-rata tertinggi derajat inflamasi sebesar 3,20 terdapat pada perlakuan C (Tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP jam ke 0 dan dilakukan pemberian ketamin dengan dosis 5 mg/kgbb intraperitoneal pada jam ke 5). Rata-rata ini bahkan hampir mendekati kontrol positif (tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP namun tidak diberikan ketamin) dengan rata-rata sebesar 3,60.

Berdasarkan rata-rata dapat dikatakan bahwa perlakuan D (Tikus yang dilakukan induksi sepsis dengan metode FIP jam ke 0 dan dilakukan pemberian ketamin dengan dosis 5 mg/kgbb intraperitoneal tiap 2 jam (jam ke 0,2,4)) merupakan perlakuan yang paling baik dalam menurunkan derajat inflamasi mukosa usus tikus yang telah terinduksi sepsis.

## 5.2 Analisis Data

Berikut ini adalah langkah-langkah yang harus dilakukan dalam melakukan analisis data.

1. Memeriksa syarat uji *one-way anova* yang meliputi uji distribusi data (berdistribusi normal) dan uji homogenitas ragam data. Apabila salah satu

atau kedua asumsi tidak terpenuhi maka uji *one-way anova* akan digantikan dengan uji Nonparametrik khususnya uji *kruskal-wallis*. Uji *one-way anova* atau uji *kruskal-wallis* dilakukan untuk mengetahui perbedaan derajat inflamasi mukosa usus tikus antar perlakuan yang diteliti.

2. Analisa *Post Hoc Tes (Tukey Test)*, merupakan analisis lanjutan dalam uji *one-way anova* untuk mengetahui perbedaan derajat inflamasi mukosa usus tikus antar masing-masing perlakuan. Apabila uji *one-way anova* digantikan dengan uji *kruskal-wallis* maka analisa *Post Hoc Tes (Tukey Test)* digantikan dengan uji *Mann-Whitney*.
3. Uji Regresi, dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui besarnya pengaruh waktu pemberian ketamin terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus.

### 5.3 Uji Asumsi Data

#### 5.3.1 Uji Distribusi Data (Berdistribusi Normal)

Untuk menguji apakah sampel penelitian merupakan jenis distribusi normal maka digunakan pengujian *Shapiro-wilk* terhadap masing-masing kelompok perlakuan. Hasil uji normalitas disajikan pada tabel berikut :

Tabel 5.3. Uji Normalitas Data

Perlakuan		Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Derajat Inflamasi	K (-)	,367	5	,026	,684	5	,006
	K (+)	,367	5	,026	,684	5	,006
	A	,473	5	,001	,552	5	,000
	B	,231	5	,200*	,881	5	,314
	C	,473	5	,001	,552	5	,000
	D	,473	5	,001	,552	5	,000

Sumber : data primer diolah tahun 2017

Berdasarkan hasil pengujian normalitas data dengan menggunakan uji *Shapiro-wilk*, terlihat bahwa nilai signifikansi pada perlakuan K (-), K (+), A, C dan D lebih kecil dari taraf nyata 0,05 maka disimpulkan data hasil penelitian pada masing-masing perlakuan tersebut tidak berdistribusi normal. Sedangkan pada perlakuan B, nilai signifikansi yang diperoleh lebih besar dari taraf nyata 0,05 sehingga disimpulkan data hasil penelitian pada perlakuan ini berdistribusi normal. Karena tidak semua perlakuan memiliki data hasil penelitian yang berdistribusi normal, maka asumsi normalitas tidak terpenuhi.

### 5.3.2 Uji Homogenitas Ragam Data

Uji kehomogenan (kesamaan) ragam data dapat dilakukan dengan menggunakan uji *Levene* (*Levene Test Homogeneity of Variance*). Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan, diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,341. Nilai ini lebih besar dari taraf nyata 0,05. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ragam data hasil penelitian antar perlakuan yang dibandingkan adalah homogen. Dengan kata lain, asumsi homogenitas ragam data terpenuhi. Berikut hasil uji homogenitas ragam data :

Tabel 5.4. Uji Homogenitas Ragam

<b>Levene Statistic</b>	<b>df1</b>	<b>df2</b>	<b>Sig.</b>
<b>1,196</b>	5	24	,341

Sumber : data primer diolah tahun 2017

Berdasarkan uji prasyarat *one-way anova* yang telah dilakukan, didapatkan bahwa asumsi normalitas data tidak terpenuhi dan asumsi homogenitas ragam terpenuhi, sehingga pengujian yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan derajat inflamasi antar perlakuan yang dibandingkan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk pengujian bergandanya.

#### 5.4 Analisis *Kruskal-Wallis*

Hipotesis awal (H1) yang diajukan pada penelitian ini adalah terdapat perbedaan yang signifikan derajat inflamasi mukosa usus tikus pada berbagai perlakuan. Pengambilan keputusan berdasarkan hipotesis yang diajukan ditentukan dengan membandingkan antara nilai signifikansi yang diperoleh dengan taraf nyata yang telah ditentukan oleh peneliti. Pada penelitian ini taraf nyata yang digunakan sebesar 0,05 (5%). Hipotesis H1 diterima jika nilai signifikansi yang diperoleh dari hasil analisis lebih besar dari taraf nyata 0,05. Sedangkan jika sebaliknya maka H1 ditolak. Berikut hasil analisisnya :

Tabel 5.5. Hasil Uji *Kruskal-Wallis*

Derajat Inflamasi	
<b>Chi-Square</b>	22,746
<b>Df</b>	5
<b>Asymp. Sig.</b>	0,000

Sumber : data primer diolah tahun 2017

Berdasarkan hasil analisis diperoleh nilai signifikansi hasil analisis sebesar 0,000. Nilai signifikansi ini kurang dari taraf nyata 0,05 ( $p < 0,05$ ), maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan derajat inflamasi mukosa usus tikus pada berbagai perlakuan yang dibandingkan.

#### 5.5 Pengujian Berganda dengan Uji *Mann-Whitney*

Uji *Mann-Whitney* merupakan analisis lanjutan dalam uji *kruskal-wallis* untuk mengetahui perbedaan derajat inflamasi mukosa usus tikus antar masing-masing kelompok perlakuan. Hasil uji *Mann-Whitney* ditampilkan pada tabel 5.6 sebagai berikut :

Tabel 5.6. Hasil Uji *Mann-Whitney*

No	Perbandingan perlakuan	Nilai Sig.	Keterangan
1	K (-) – K (+)	0,007	Berbeda signifikan
2	K (-) – A	0,221	Tidak Berbeda signifikan
3	K (-) – B	0,021	Berbeda signifikan
4	K (-) – C	0,006	Berbeda signifikan
5	K (-) – D	0,513	Tidak Berbeda signifikan
6	K (+) – A	0,006	Berbeda signifikan
7	K (+) – B	0,118	Tidak Berbeda signifikan
8	K (+) – C	0,221	Tidak Berbeda signifikan
9	K (+) – D	0,006	Berbeda signifikan
10	A – B	0,045	Berbeda signifikan
11	A – C	0,005	Berbeda signifikan
12	A – D	0,072	Tidak Berbeda signifikan
13	B – C	0,343	Tidak Berbeda signifikan
14	B – D	0,012	Berbeda signifikan
15	C – D	0,005	Berbeda signifikan

Sumber : data primer diolah tahun 2017

Jika nilai sig. < 0,05 dapat dikatakan berbeda signifikan diantara kelompok perlakuan. Pada tabel di atas terdapat 6 pasang perbandingan perlakuan yang tidak berbeda signifikan yaitu K (-) dengan perlakuan A, K (-) dengan perlakuan D, K (+) dengan perlakuan B, K (+) dengan perlakuan C, perlakuan A dengan Perlakuan D serta perbandingan perlakuan B dengan perlakuan C. Artinya perlakuan pemberian ketamine yang baik yang akan menghasilkan derajat inflamasi mukosa tikus terendah adalah perlakuan A dan perlakuan D karena hasil pengujian menunjukkan bahwa kedua perlakuan ini memiliki derajat inflamasi yang tidak berbeda signifikan dengan perlakuan kontrol (-), sedangkan perlakuan yang tidak dianjurkan adalah perlakuan B dan C karena dari hasil analisis kedua perlakuan ini memiliki derajat inflamasi yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol (+) di mana derajat inflamasinya masih tinggi.

## 5.6 Pengujian Regresi

Uji regresi digunakan untuk mengetahui besarnya pengaruh waktu pemberian ketamin terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus. Hasil uji regresi disajikan pada tabel 5.7, sedangkan hasil pengujian selengkapnya terdapat pada lampiran.

Tabel 5.7 Hasil Uji Regresi

Persamaan Regresi	R	R <sup>2</sup>	Nilai sig.	Kesimpulan
$Y = 1,842 + 0,284 X$ <b>Y = Derajat Inflamasi</b> <b>X = Waktu Pemberian Ketamin</b>	0,730	0,533	0,002	Berpengaruh signifikan

Sumber : data primer diolah tahun 2017

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa waktu pemberian ketamine berpengaruh signifikan terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus (nilai sig.<0,05). Koefisien korelasi sebesar 0,730 menunjukkan besarnya hubungan antara waktu pemberian ketamine dengan derajat inflamasi. Besarnya pengaruh waktu pemberian ketamine terhadap peningkatan derajat inflamasi sebesar 53,3%. Tanda koefisien waktu pemberian ketamine (X) adalah positif, artinya semakin lama waktu pemberian ketamine setelah adanya induksi sepsis maka akan mengakibatkan tingginya derajat inflamasi mukosa usus tikus atau sebaliknya semakin cepat pemberian ketamine maka akan menurunkan derajat inflamasi mukosa usus tikus.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Ketamin adalah suatu obat unik yang menimbulkan analgesia kuat pada dosis subanestetik dan memproduksi induksi anesthesia yang cepat melalui intra vena pada dosis lebih tinggi. Penggunaan ketamin dalam anesthesia sangat bervariasi. Ketamin dapat digunakan untuk premedikasi, sedasi, induksi dan rumatan anestesi umum. Selain itu penderita dengan risiko tinggi gangguan respirasi dan hemodinamik merupakan indikasi penggunaan ketamin. Hal ini karena beberapa sifat ketamin seperti indeks terapeutik yang tinggi, mempertahankan fungsi kardiovaskuler, kecukupan ventilasi spontan dan tetap utuhnya reflek-reflek laryngeal dan faringeal (Morgan, 2006).

Ketamin terbukti dapat dipakai pada berbagai kasus gawat darurat dan dianjurkan untuk pasien dengan sepsis atau pasien dengan sakit parah, hal ini karena efek stimulasi ketamin terhadap kardiovaskuler. Ketamin akan meningkatkan cardiac output dan systemic vascular resistance lewat stimulasi pada system saraf simpatis akibat pelepasan katekolamin (Morgan, 2006).

Paparan LPS yang akan menyebabkan terjadinya sepsis digambarkan dengan adanya pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 yang berhubungan dengan kerusakan endotel dan jaringan. Efek paparan LPS menyebabkan pelepasan beberapa sitokin (TNF, NFkB, IL-1, IL-8, NO) sebagai pertahanan terhadap benda asing yang memiliki dampak positif dan negatif terhadap tubuh. Dampak yang timbul akibat pelepasan sitokin menyebabkan efek inflamasi.

Faktor transkripsi NF- $\kappa$ B mempunyai peranan krusial pada proses inflamasi. Aktivasi NF- $\kappa$ B dapat menuju kearah transkripsi dari protein-protein proinflamasi. Ketamin menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B melalui penekanan degradasi I $\kappa$ B- $\alpha$  dan translokasi NF- $\kappa$ B sehingga akan menghambat produksi sitokain proinflamasi. Ketamin mensupresi produksi LPS-induced TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8 dan rhTNF-induced IL-6 and IL-8 dalam darah manusia. TNF- $\alpha$  adalah sitokin pertama yang timbul setelah stimulasi LPS, yang kemudian menstimulasi sekresi IL-6 and IL-8 dari makrofag monosit, neutrofil, dan sel endotel. Supresi ketamin pada produksi LPS induced IL-6 and IL-8 disebabkan efek inhibisi ketamin pada produksi LPS-induced TNF- $\alpha$ .

Pada penelitian ini, kelompok kontrol negative (N) menunjukkan gambaran histologis usus tikus yang normal (*grade 1*). Beberapa diantaranya menunjukkan gambaran histologis usus dengan *grade 2*. Hal ini kemungkinan karena adanya variabel luar yang tidak dapat dikendalikan seperti kepekaan mencit terhadap suatu zat, kondisi psikologis mencit, maupun kondisi awal usus mencit.

Pemberian material *Fecal Induced Peritonitis* (FIP) pada kelompok kontrol positif (P) menyebabkan meningkatnya derajat inflamasi usus tikus secara bermakna yaitu sebagian besar menunjukkan *grade 4* seperti yang disajikan pada tabel 5.1. Pemberian material secara FIP menggambarkan keadaan klinis peritonitis yang disebabkan infeksi polimikroba, adanya infeksi kuman patogen tersebut pada subjek penelitian merupakan penyebab terjadinya sepsis (Kristine *et al.*, 2007). Menurut Alscher *et al.*, 2001 bahwa proses patologik yang utama pada sepsis adalah apoptosis dari saluran pencernaan, termasuk intestinal. Proses ini menyebabkan hipoperfusi intestinal berupa gangguan mikrosirkulasi mukosa intestinal, disfungsi *barrier* intestinal dengan peningkatan permeabilitas usus, invasi bakteri patogen dan translokasi

toksiny ke dalam sirkulasi darah serta pelepasan sitokin inflamasi yang berlebihan seperti TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 yang merupakan tanda reaksi inflamasi (Birnbaum *et al.*, 2006).

Pemberian ketamine langsung setelah keadaan sepsis pada jam ke – 0 (kelompok A) dapat menurunkan derajat inflamasi usus secara bermakna (Tabel 5.1). Kelompok ini memperlihatkan sebagian besar tikus menunjukkan derajat inflamasi usus pada *grade* 2 dan ada satu tikus yang menunjukkan grade 1. Namun pada kelompok tikus yang diberikan ketamine 3 jam (kelompok B) dan 5 jam (kelompok C) sesudah di induksi FIP menunjukkan sebagian besar tikus telah mengalami derajat inflamasi pada grade 3 bahkan ada yang mencapai grade 4 pada kedua kelompok tersebut. Hasil pengujian statistic menggunakan Uji Mann Whitney bahwa perlakuan yang tidak berbeda signifikan yaitu K (-) dengan perlakuan A, K (-) dengan perlakuan D, K (+) dengan perlakuan B, K (+) dengan perlakuan C, perlakuan A dengan Perlakuan D serta perbandingan perlakuan B dengan perlakuan C. Artinya perlakuan pemberian ketamine yang baik yang akan menghasilkan derajat inflamasi mukosa tikus terendah adalah perlakuan A dan perlakuan D karena hasil pengujian menunjukkan bahwa kedua perlakuan ini memiliki derajat inflamasi yang tidak berbeda signifikan dengan perlakuan kontrol (-). Sedangkan perlakuan yang tidak dianjurkan adalah perlakuan B dan C karena dari hasil analisis kedua perlakuan ini memiliki derajat inflamasi yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol (+) di mana derajat inflamasinya masih tinggi.

Pemberian ketamine menyebabkan faktor transkripsi NF-kB mempunyai peranan krusial pada proses inflamasi. Aktivasi NF-kB dapat menuju kearah transkripsi dari protein-protein proinflamasi. Ketamin menghambat aktivasi NF-kB melalui penekanan degradasi I $\kappa$ B- $\alpha$  dan translokasi NF-kB sehingga akan menghambat produksi sitokain proinflamasi. Ketamin

mensupresi produksi LPS-induced TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8 dan rhTNF-induced IL-6 and IL-8 dalam darah manusia. TNF- $\alpha$  adalah sitokin pertama yang timbul setelah stimulasi LPS, yang kemudian menstimulasi sekresi IL-6 and IL-8 dari makrofag monosit, neutrofil, dan sel endotel. Supresi ketamin pada produksi LPS induced IL-6 and IL-8 disebabkan efek inhibisi ketamin pada produksi LPS-induced TNF- $\alpha$ .



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan pada penelitian ini maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat perbedaan terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis dari setiap perlakuan pemberian ketamin.
2. Perbedaan waktu pemberian ketamin berpengaruh positif terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis

#### 7.2 Saran

Berdasarkan hasil, pembahasan, kesimpulan dan keterbatasan penelitian dapat disampaikan beberapa saran yang diharapkan dapat bermanfaat bagi keilmuan dan penelitian selanjutnya.

1. Sebagai pertimbangan perlu dilakukan dengan berbagai dosis pemberian ketamine agar diketahui pengaruh dosis pemberian ketamine terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis.
2. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk mengetahui faktor lain yang berpengaruh terhadap derajat inflamasi mukosa usus tikus model sepsis

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A.K., Lichtman A.H. dan Pillai S., 2014. *Cellular and Molecular Immunology E-Book*, Elsevier Health Sciences.
- Alscher K.T., Phang P.T., McDonald T.E. dan Walley K.R., 2001. Enteral feeding decreases gut apoptosis, permeability, and lung inflammation during murine endotoxemia, *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281(2): pp. G569-G576.
- Asmoro A.A., Rakhmatullah R., Puspitasari S., Tarimah K., Saleh S.C., Widodo M.A., *et al.*, 2015. The effect of ketamine on the lipopolysaccharide-induced inflammation in in vitro culture of HUVEC, *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(11): pp. 894-896.
- Birnbaum, J., Klotz, E., Spies, C.D., Lorenz, B., Stuebs, P., Hein, O.V., Gründling, M., Pavlovic, D., Usichenko, T., Wendt, M. and Kox, W.J., 2006. Effects of dexamethasone on the intestinal microvascular blood flow and leucocyte activation in a sepsis model in rats. *Critical Care*, 10(4), p.R117.
- Cunha B.A. 2006, 'Sepsis, Bacterial'. eMedicine.
- Cottrell J.E. dan Young W.L., 2010. *Cottrell and Young's neuroanesthesia* Elsevier Health Sciences.
- Danielle, P.K., Bull, S., Duk, P.V., Gremmels, J. and Hellebrekers, L., 2005. Ketamin inhibits LPS-induced Tumor Necrosis Faktor-alpha and Interleukin-6 in an Equine Macrophag Cell Line. *Section Anesthesiology and Intensive Care, Utrecht University*, pp.257-62.
- Gadelha, DNB et al. 2013. *Autogenous Fecal Peritonitis in Wistar Rats with Permanent Bilateral Carotid Occlusion. Morbidity, Mortality, and Microbiological Response. Available at :http://www.ncbi.nlm.nih.gov/23568238.*
- Gartner LP. and Hiatt JL. 2007. *Color textbook of histology*. Philadelphia : Elsevier Saunder, pp:398-406
- Guntur AH. The Role Cytokine of the Pathogenesis of SIRS – Sepsis. Perspektif Masa Depan Imunologi Infeksi. *International Journal on Immunorehabilitation* 2003 ; 4 : 23-0.
- Gurfinkel R., Czeiger D., Douvdevani A., Shapira Y., Artru A.A., Sufaro Y., *et al.*, 2006. Ketamine improves survival in burn injury followed by sepsis in rats, *Anesthesia & Analgesia*, 103(2): pp. 396-402.

- Hanafiyah, K. A. 2004. *Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi*. PT. Raja Grafindo Persada. Jakarta.
- Hardono K, Kusworini H. *Basic Sciene in Septicaemia*, Trigonum plus XVI, Malang
- Hermawan A. G., 2006, '*SIRS dan Sepsis (Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan)*', Sebelas Maret University Press, Edisi pertama., Solo.
- Hirota, K. and Lambert, D.G., 2011. Ketamine: new uses for an old drug?. *British journal of anaesthesia*, 107(2), pp.123-126.
- Hotchkiss R.S. dan Karl I.E., 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis, *New England Journal of Medicine*, 348(2): pp. 138-150.
- Kawasaki, C., Kawasaki, T., Ogata, M., Nandate, K. and Shigematsu, A., 2001. Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine production in human whole blood. *Canadian Journal of Anesthesia*, 48(8), pp.819-823.
- Kresno SB. *Aspek imunologi pada kanker*. Nelwan editor. Simposium ke-4, Jakarta Antimicrobial Update 2003. Jakarta : Sub Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr Cipto Mangunkusumo; 2003: 59 – 77.
- Kresno *et al.* 2003. *Pengantar Hematologi dan Imunohematologi*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
- Kirsten, P *et al.* 2003. *Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis*. *Cardiovascular Research* 60 (2003) 49–57.
- Lieberman, J., 2003. Cell death and immunity: the ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. *Nature Reviews Immunology*, 3(5), p.361.
- Loix S., De Kock M. dan Henin P., 2011. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art, *Acta Anaesthesiol Belg*, 62(1): pp. 47-58.
- Mao K., Chen S., Chen M., Ma Y., Wang Y., Huang B., *et al.*, 2013. Nitric oxide suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock, *Cell research*, 23(2): pp. 201-212.
- Morgan G., Mikhail M.S. dan Murray M.J., 2006. Pain management, *Clinical anesthesiology*, 2: pp. 274-316.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Nonvolatile anesthetic agents. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Clinical Anesthesiology* 4th ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2006 : p164.

- Munford RS. *Severe sepsis and septic shock*, in : Kasper DL, editor : Harrison's Principles of Internal Medicine 16<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill Company Inc.2005. Page:1606-1612.
- Nair, A and Jacob, S. 2016. *A Simple Practice Guide for Dose Conversion between Animals and Human*. Available at:<http://www.jbclinpharm.org>.
- Nasir, M. 1999. *Metode Penelitian*. Ghalia Indonesia. Jakarta.
- Nugroho R. 1998. *Histologi II Traktus Digestivus*. Surakarta : Universitas Sebelas Maret, pp:23-6.
- O'Brien J.M., Ali N.A. dan Abraham E., 2005. Year in review in Critical Care, 2004: sepsis and multi-organ failure, *Critical Care*, 9(4): p. 409
- Oberholzer C., Oberholzer A., Clare-Salzler M. Dan Moldawer L.L., 2001. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration, *The FASEB Journal*, 15(6): pp. 879-892.
- Putro MD, Yoga RW, Garajito W. SIRS dan MODS, Folia Chirurgica, *Indonesiana Journal of Surgery* Laboratorium ilmu bedah FK UNAIR Januari– Maret 2002 : 33-9.
- Remick D.G., Bolgos G., Copeland S. dan Siddiqui J., 2005. Role of interleukin-6 in mortality from and physiologic response to sepsis, *Infection and immunity*, 73(5): pp. 2751-2757.
- Reves J.G., 2000. Nonbarbiturate intravenous anesthetics, *Anesthesia*.
- Shrum B., Anantha R.V., Xu S.X., Donnelly M., Haeryfar S.M., McCormick J.K., et al., 2014. A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model, *BMC research notes*, 7(1): p. 233.
- Stoelting R.K. dan Hillier S.C., 2012. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Sun J, 2003, *Ketamin Inhibits LPS induced Kalsium Elevation and NFκB activation in Monocytes*, Inflammation Research, Basel.
- Sun, J, Feng L, Chen J, Xu J. 2004. *Effect of Ketamin on NF-kappa B Activity and TNF-alpha Production in Endotoxin-Treated Rats*. Annals of Clinical & Laboratory Science 34:2
- Tannehill D., 2012. Treating severe sepsis and septic shock in 2012, *J Blood Disord Tranfus*.
- Tripathi P. dan Aggarwal A., 2006. NF-kB transcription factor: a key player in the generation of immune response, *Current Science-Bangalore-*, 90(4): p. 519.
- Van Amersfoort E.S. dan Kuiper J., 2007. B18 Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock, *Endotoxins: Pyrogens, LAL Testing and Depyrogenation*: p. 383

Yi Chang, TL Chen, JR Sheu, RM Chen. Effect of Ketamin to The Macrophage Function. *Toxicology and applied pharmacology* 2005;204 : 2735.

Yildiz O., Doğanay M., Aygen B., Güven M., Keleştimur F. dan Tutuş A., 2002. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388], *Critical Care*, 6(3): p. 251.

