

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Antraks merupakan infeksi zoonosis yang sering terjadi pada hewan herbivora misalnya sapi, domba, kambing, dan dapat ditularkan ke manusia (Doğanay, 2008). Agen penyebab antraks adalah *Bacillus Anthracis*. Diagnosis klinis infeksi ini terbagi menjadi tiga, sesuai dengan lokasi masuknya spora ke dalam tubuh, diantaranya antraks kulit, inhalasi serta gastrointestinal (Savransky *et al.*, 2020). *Cutaneous anthrax* adalah salah satu manifestasi klinis yang sering muncul pada kejadian *outbreak* antraks (Li *et al.*, 2020). Antraks kulit merupakan jenis yang paling sering hampir 95% kasus antraks yang terjadi di dunia (Tunkel *et al.*, 2019).

Epidemiologi antraks di Indonesia pertama kali terjadi di Purwakarta, Subang, Bekasi, dan Karawang pada tahun 1996. Kemudian muncul *outbreak* lagi pada tahun 1997 hingga 2000. Pada tahun 2011 terjadi *outbreak* antraks di Boyolali (Redhono, 2016). *Outbreak* muncul kembali tahun 2018 di Gunungkidul, terdapat 15 kasus, kemudian terjadi kasus di Pacitan, Jawa Timur dan yang terakhir pada tahun 2019 di Kulonprogo, Yogyakarta. Sebagian besar menunjukkan manifestasi sebagai *cutaneous anthrax* (Kemenkes RI, 2017).

Manusia dapat tertular *cutaneous anthrax* melalui kontak langsung dari hewan atau produk hewan yang terinfeksi, melalui area kulit yang tidak intact (Li *et al.*, 2020). Manifestasi pada kulit diawali munculnya papula eritema tanpa rasa sakit, gatal yang membentuk *eschar* (Tunkel *et al.*, 2010). Lesi yang timbul, tidak nyeri, bila tidak disertai infeksi sekunder (Savransky *et al.*, 2020). Angka mortalitas antraks kulit mencapai 30%, jika tidak ditangani dengan tepat (Moayeri *et al.*, 2015).

Kejadian antraks pada kulit dimulai dengan masuknya spora melalui kulit, kemudian spora berubah bentuk menjadi vegetatif yang berkembang biak dan menyebabkan infeksi (Xie, Auth and Frucht, 2011). Bentuk ini menghasilkan 3 sub toksin, yaitu *Protective Antigen* (PA), *Edema Factor*

(EF) dan *Lethal Factor* (LF) (Paccani *et al.*, 2011). Sub toksin EF akan mengikat PA membentuk *Edema Toxin* (ET) dan LF mengikat PA menjadi *Lethal Toxin* (LT) (Prince, 2003). Kedua toksin ini bersama *furin* berikatan dengan reseptor di sel yang menyebabkan reaksi imun seluler sehingga memicu *respon* humoral yaitu imunoglobulin hingga muncul sebagai manifestasi klinis yang sering terjadi di kulit (Laws *et al.*, 2016). Hal ini menyebabkan inflamasi, yang ditandai dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi, *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), *interleukin-6* (IL-6), IL-8, IL-1 β dan juga memicu pelepasan *reactive oxygen spesies* (ROS), yang dinilai dengan kadar *Malondialdehyde* (MDA) (Cherian *et al.*, 2019). Proses ini dapat berlanjut menyebabkan timbulnya disfungsi endotel, ditandai dengan peningkatan produksi *e-selectin*, yang akan berakhir dengan terjadinya nekrosis di kulit (Coggeshall *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2015).

Tatalaksana antraks saat ini adalah dengan antibiotik, bila muncul gejala atau tanda baik dari kulit, inhalasi atau gastrointestinal (Moayeri *et al.*, 2015). Beberapa efek samping yang sering terjadi pada pemberian antibiotik ini, adalah, mual, muntah, serta munculnya resistensi. (Savransky *et al.*, 2020). Berdasarkan hal tersebut, perlu dicari upaya dalam mencegah efek samping yang terjadi, yaitu dengan bahan alami, mudah didapat, tidak toksik dan tidak ada efek samping, yaitu propolis.

Propolis mengandung *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) yang dapat digunakan sebagai antioksidan dan anti-inflamasi (Wagh *et al.*, 2013). Efek antibakteri propolis, yang pertama adalah langsung pada organismenya, yang kedua melalui sistem imun (Izabela *et al.*, 2019). Lebah menggunakan propolis sebagai penutup lubang dan retakan dalam rekonstruksi sarang lebah, menghaluskan permukaan bagian dalam sarang lebah, mempertahankan suhu internal sarang (35°C), mencegah pelapukan dan invasi oleh predator (Curti *et al.*, 2019). Propolis akan menjadi lunak dan lengket saat dipanaskan, serta memiliki bau yang khas (Pasupuleti *et al.*, 2017). Penelitian Sarsono *et al.*, (2012) menyatakan zat aktif utama yang ada pada ekstrak etanol propolis (EEP) Gunung Lawu adalah CAPE sebesar

$30.24 \pm 3.53 \times 10^{-6}$ g dan *quersetin* sebesar $4.42 \pm 0.50 \times 10^{-6}$ g, penelitian ini juga menyatakan penggunaan EEP sebagai antioksidan dengan dosis 200 mg/kgBB/hari selama 30 hari, terbukti menurunkan kadar MDA dan memperbaiki luka pada mencit Balb/C model kaki diabetik. Penelitian lain menggunakan EEP Gunung Lawu dengan dosis 200 mg/kgBB/hari selama 7 hari, dapat menurunkan derajat inflamasi intestinal dan kadar MDA pada hewan coba model sepsis (Diding *et al.*, 2013).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis ingin membuktikan pengaruh EEP sebagai antioksidan dan anti-inflamasi pada tikus model *cutaneous anthrax* dengan kajian terhadap TNF- α , *Caspase-1*, IL-8, *E-selectin*, MDA serum dan histopatologi jaringan kulit. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif sebagai profilaksis pada individu yang terpapar antraks, dalam upaya eliminasi *outbreaks*.

B. Keaslian Penelitian

PENULIS (TAHUN)	JUDUL	PUBLIKASI	HASIL	PERBEDAAN
Savransky <i>et al.</i> (2020).	Current Status and Trends in Prophylaxis and Management of Anthrax Disease.	<i>Pathogens</i> . Vol. 9 (5). p 370.	Rejimen profilaksis antraks dengan ciprofloksasin 2x 500 mg selama 60 hari. pasca paparan	Upaya preventif munculnya <i>eschar</i> pada kulit dengan EEP pasca paparan antraks
Lee <i>et al.</i> (2019).	Preliminary Evaluations of the Antibacterial Activity of <i>Tasmannia lanceolata</i> against <i>B. anthracis</i> : Natural Resource Probing to Prevent Anthrax.	<i>Pharmacognosy Communications</i> . Vol 9. p.124-129.	<i>Tasmannia lanceolata</i> terbukti dapat digunakan sebagai antioksidan pada antraks	Peneliti akan menggunakan EEP Gunung Lawu sebagai anti-inflamasi dan antioksidan dalam mencegah munculnya manifestasi klinis.

PENULIS (TAHUN)	JUDUL	PUBLIKASI	HASIL	PERBEDAAN
Raffray <i>et al.</i> (2017).	Increased levels of soluble forms of <i>E-selectin</i> and ICAM-1 adhesion molecules during human leptospirosis.	<i>PloS one</i> , Vol 12 No 7.	Peningkatan kadar <i>e-selectin</i> serum yang terjadi pada infeksi leptospirosis pada manusia.	Analisis kadar <i>e-selectin</i> serum sebagai marker disfungsi endotel infeksi antraks pada tikus.
Timothy <i>et al.</i> (2007)	Characteristic of spore germination in mouse model of cutaneous anthrax	<i>The Journal of Infectious Disease</i> . Vol. 195 (6)	Analisa histopatologi, <i>cutaneous model anthrax</i> pada inokulasi spora <i>B. anthracis</i> 10 ⁷ CFU	Penelitian ini menggunakan induksi spora <i>B. anthracis</i> 2x10 ¹¹ CFU, secara injeksi <i>Subcutan</i> (SC)
Nolen <i>et al.</i> (2016).	Postexposure Prophylaxis after Possible Anthrax Exposure : Adherence and Adverse Events.	<i>Health Security</i> .	Siprofloksasin dan doksisisiklin sebagai profilaksis pasca paparan antraks.	Pengaruh EEP Gunung Lawu sebagai profilaksis pasca paparan infeksi antraks.
Korish <i>et al.</i> (2011).	Propolis derivatives inhibit the systemic inflammatory response and protect hepatic and neuronal cells in acute septic shock.	<i>Brazilian Journal of Infectious Diseases</i> . Vol. 15(4), 332-338.	Efek Propolis menghambat inflamasi dan nekrosis pada hati tikus yang di induksi menggunakan LPS.	Efek EEP Gunung Lawu dalam mencegah disfungsi hati pada tikus yang di induksi spora antraks.
Duong, S., <i>et al.</i> (2006).	Histopathology in a murine model of anthrax.	<i>International journal of experimental pathology</i>	Penggunaan model tikus antraks dengan induksi spora antraks secara intradermal	Induksi spora antraks secara injeksi SC

PENULIS (TAHUN)	JUDUL	PUBLIKASI	HASIL	PERBEDAAN
Warfel <i>et al.</i> (2008).	Anthrax lethal toxin enhances TNF-induced endothelial VCAM-1 expression via an IFN regulatory factor-1-dependent mechanism.	<i>Journal of immunology</i> . 180(11), 7516–7524.	Efek <i>Lethal Toxin</i> antraks memicu TNF- α , disfungsi endotel dan <i>e-selectin</i> pada serum	Spora <i>B. anthracis</i> yang di induksi ke tikus dan dinilai IL-8, <i>caspase-1</i> dan <i>e-selectin</i> pada serum
Ningsih <i>et al.</i> (2017)	Propolis Action in Controlling Activated T cell producing TNF- α and IFN- γ in Diabetic mice.	Turkish journal of immunology. 5 (2), 36-44	Propolis dapat menurunkan aktivasi kadar TNF- α dan IFN- γ pada pemberian dengan dosis 100 mg dan 200 mg /kgbb	Menggunakan model tikus <i>cutaneous anthrax</i> dengan dosis EEP 200 mg/kgbb.
Curti <i>et al.</i> (2019)	Bioavailabilit y and In Vivo Antioxidant Activity of a Standardizd Polyphenol Mixture Extracted from Brown Propolis.	<i>International journal of molecular sciences</i> , Vol. 20, No.5, 1250.	Pemberian <i>brown propolis</i> , baik untuk terapi akut maupun jangka panjang, secara perioral diikuti dengan absorbs dan metabolisme galangin yang menyebabkan peningkatan enzim antioksidan lini pertama.	Penelitian akan menguji efek anti-inflamasi propolis pada jaringan pada tikus model <i>cutaneous anthrax</i> , dengan mengukur kadar TNF α , <i>caspase-1</i> dan <i>E-selectin</i> serta marker antioksidan (MDA serum), serta terjadinya eschar dan nekrosis.

Diding <i>et al.</i> (2013).	Ekstrak Etanol Propolis Isolat Menurunkan Derajat Inflamasi dan Kadar Malondialdehyde pada Serum Tikus Model Sepsis.	<i>Majalah Kedokteran Bandung</i> . Vol. 45, No. 3, 161-166.	Ekstrak etanol propolis dapat menurunkan inflamasi intestinal dan kadar MDA serum pada percobaan model hewan yang mengalami sepsis.	Penelitian akan menguji efek antiinflamasi propolis pada jaringan pada tikus model <i>cutaneous anthrax</i> , dengan mengukur kadar marker antiinflamasi (TNF α , <i>caspase-1</i> dan <i>E-selectin</i>), serta terjadinya eschar dan nekrosis.
------------------------------	--	--	---	--



C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah pemberian EEP Gunung Lawu berpengaruh terhadap kadar MDA serum sebagai pada tikus model *cutaneous anthrax*?
2. Apakah pemberian EEP Gunung Lawu berpengaruh terhadap IL-8 jaringan pada tikus model *cutaneous anthrax*?
3. Apakah pemberian EEP Gunung Lawu berpengaruh terhadap kadar TNF- α serum pada tikus model *cutaneous anthrax*?
4. Apakah pemberian EEP Gunung Lawu berpengaruh terhadap *Caspase-1* jaringan pada tikus model *cutaneous anthrax*?
5. Apakah pemberian EEP Gunung Lawu berpengaruh terhadap kadar *E-selectin* serum pada tikus model *cutaneous anthrax*?
6. Apakah pemberian EEP Gunung Lawu berpengaruh dalam mencegah terjadinya *eschar* pada kulit pada tikus model *cutaneous anthrax*?
7. Apakah pemberian EEP Gunung Lawu berpengaruh dalam menghambat terjadinya nekrosis jaringan kulit pada tikus model *cutaneous anthrax*?

D. Tujuan Penelitian

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui pengaruh EEP Gunung Lawu dalam menghambat stress oksidatif dan proses inflamasi yang menyebabkan terjadinya nekrosis kulit pada tikus model *cutaneous anthrax*.

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

1. Membuktikan dan menganalisis pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap kadar MDA serum pada tikus model *cutaneous anthrax*.
2. Membuktikan dan menganalisis pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap IL-8 jaringan pada tikus model *cutaneous anthrax*.
3. Membuktikan dan menganalisis pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap kadar TNF- α serum pada tikus model *cutaneous anthrax*.

4. Membuktikan dan menganalisis pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap *Caspase-1* jaringan pada tikus model *cutaneous anthrax*.
5. Membuktikan dan menganalisis pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap kadar *E-selectin* serum pada tikus model *cutaneous anthrax*.
6. Membuktikan dan menganalisis pengaruh EEP Gunung Lawu dalam mencegah terjadinya *eschar* di kulit pada tikus model *cutaneous anthrax*.
7. Membuktikan dan menganalisis pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap kejadian nekrosis jaringan kulit pada tikus model *cutaneous anthrax*.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Memberikan bukti ilmiah pengaruh EEP Gunung Lawu terhadap kadar MDA serum, IL-8 jaringan, TNF- α serum, *Caspase-1* jaringan, *E-selectin* serum dan nekrosis jaringan kulit, serta perbaikan lesi di kulit pada tikus model *cutaneous anthrax*, sebagai dasar pemikiran untuk penelitian selanjutnya.

2. Manfaat praktis

Memberikan dasar dalam pengembangan dan pemanfaatan EEP Gunung Lawu sebagai profilaksis pada tata laksana kasus *cutaneous anthrax* di daerah endemi.

