

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Obat merupakan zat kimiawi, hewani maupun nabati dalam dosis layak yang dapat mencegah, meringankan dan menyembuhkan berdasarkan penyakit atau gangguan (Lagho dkk, 2017). Absorpsi obat meliputi proses awal obat dimasukkan ke tubuh hingga masuk ke dalam sirkulasi sistemik, Sebelumnya obat akan di metabolisme oleh hati. Metabolisme atau biotransformasi merupakan proses tubuh untuk mengubah komposisi obat menjadi lebih larut air agar dapat dibuang keluar tubuh. Proses selanjutnya, penghantaran dari sirkulasi sistemik menuju jaringan dan cairan tubuh. Seluruh proses ini menggunakan media transport darah (Noviani dan Vitrinurilawaty, 2017).

Darah merupakan cairan dalam tubuh yang berfungsi mengalirkan oksigen ke seluruh jaringan tubuh, pembuangan limbah metabolisme jaringan, pemeliharaan keseimbangan asam basa, benteng pertahanan dari bakteri dan virus, tanpa adanya darah yang cukup dapat mengalami berbagai gangguan kesehatan hingga kematian (Agawemu, 2016). Darah berfungsi sebagai transport absorpsi obat untuk di distribusikan ke berbagai jaringan. Obat yang di distribusikan ke tempat jaringan dibawa oleh darah yang mana dapat memberikan berbagai efek samping terhadap organ yang dilewati maupun darah itu sendiri (Noviani dan Nurilawati, 2017).

Deksametason adalah obat golongan kortikosteroid dimana dapat mengobati beberapa penyakit seperti, arthritis rheumatoid, lupus eritematosus, asma bronkial. Bentuk Sediaan beragam seperti oral, parenteral (IV, IM, intrasinovial dan intralesi. Golongan kortikosteroid memiliki beragam analog sintetik salah satunya Deksametason (Febry, dkk., 2017).

Deksametason termasuk salah satu obat yang digunakan secara luas, harga murah dan mudah dijumpai di Indonesia (Samsuri *et al.*, 2011). Kortikosteroid memiliki penggunaan luas dan manfaat yang banyak tetapi obat ini memiliki efek samping sekitar sembilan puluh lima efek samping pengobatan, seperti ulserasi duodenum, imunosupresi, atrofi adrenal, pankreatitis, *hyeradrenocortisol*, intoleransi glukosa dan banyak penyakit lainnya (Narang and Preet, 2019; Anggraeni, 2019). Kortikosteroid juga berfungsi sebagai terapi paliatif dengan menghambat gejala namun sebab dari penyakit masih ada sehingga dikenal dengan *life saving drug*. Hal ini menyebabkan banyak penyalahan dosis, tidak sesuai indikasi dan lama pemberian yang kurang tepat. Durasi pemakaian kortikosteroid dengan *mean severity score* efek samping kortikosteroid memiliki hubungan yang signifikan (Azis, 2006; Guindry *et al.*, 2009).

Efek imunosupresif pada deksametason dapat menjadi sebab penurunan aktivitas sistem imun yang mengakibatkan lebih mudah terinfeksi penyakit. Pengaruh kortikosteroid terhadap leukosit dengan cara menurunkan migrasi sel inflamasi (PMN, monosit dan limfosit), oleh karena ini penggunaan durasi lama mempengaruhi peningkatan kejadian infeksi seperti nasokomial, polimikrobial dan

jamur hingga meningkatkan resiko kematian atau kecacatan pada pasien *acute critical illness* (David and Dolores, 2007; Chrohn's, 2015; Prasetyo *et al.*, 2014).

Deksametason menyebabkan stress oksidatif. keadaan stress oksidatif disebabkan oleh jumlah radikal bebas lebih tinggi daripada antioksidan endogen (Pangastuti, 2021). Radikal bebas atau ROS (*Reactive oxygen species*) merupakan produk normal metabolisme sel dalam tubuh namun dapat membahayakan makhluk hidup tersebut (Valko, *et al.*, 2006). Radikal bebas memiliki satu elektron bebas yang tidak berpasangan, elektron ini dapat bereaksi dengan jaringan tubuh sehingga mengalami kerusakan. Kerusakan tersebut dapat terjadi pada sel darah seperti eritrosit, leukosit dan trombosit (Halliwell dan Gutteridge, 2007).

Reaksi ROS dengan spektrin pada eritrosit menyebabkan peningkatan hemolisis dan terjadi penurunan jumlah. Gangguan pada struktur spektrin menyebabkan peningkatan fragilitas membran eritrosit sehingga menyebabkan mudah mengalami hemolisis (Chiu, *et al.*, 1982). Spektrin merupakan komponen dari membran sel yang berfungsi menjaga fleksibilitas membran sel dengan hemoglobin pada eritrosit (Muslim, dkk., 2019). Menurut Rosita (2015), nilai hematokrit memiliki keterkaitan dengan jumlah eritrosit. Penurunan nilai hematokrit dipengaruhi oleh kerusakan eritrosit, penurunan produksi dan ukuran eritrosit. Penurunan hematokrit akan diikuti dengan penurunan kadar hemoglobin. Hemoglobin dalam eritrosit kaya akan zat besi untuk mengikat oksigen, kadar besi berpengaruh dalam pembentukan eritrosit (Guyton, 1997).

Eritrosit diproduksi bersama leukosit dan trombosit di sumsum tulang (Izak dan Bussel, 2014). Salah satu efek samping penggunaan Deksametason menyebabkan peningkatan leukosit (Koul dkk, 2010; Setiawan dkk, 2015; Busti, 2017). Penggunaan dalam waktu lebih kurang 30 hari menyebabkan penurunan fungsi leukosit (Azis, 2006; David and Dolores., 2007; Hidayanti et al., 2014). Sifat immunosupresif Deksametason dalam dosis cukup besar menyebabkan penurunan leukosit dan menghambat proliferasi sel T dan ekspresi gen sebagai penyandi sitokinin (Nafrialdi, 2007). Penggunaan deksametason juga berpengaruh pada trombosit, yang terindikasi karena aktivitas platelet yang meningkat dalam sirkulasi, sedangkan penggunaan dalam waktu lebih kurang 30 hari menyebabkan penurunan proses pembentukan fibroblas (Koul dkk, 2010; Setiawan dkk, 2015; Busti, 2017; Azis, 2006; David and Dolores., 2007; Hidayanti *et al.*, 2014).

Ketiga unsur darah memiliki umur terbatas sehingga diperlukan pembentukan konstan dan optimal untuk mempertahankan jumlah yang diperlukan tubuh (Bijanti, 2010). Ketidakseimbangan jumlah pada darah menimbulkan suatu penyakit atau gangguan pada darah dan fungsi darah yang mana dapat berujung komplikasi atau gangguan pada organ yang lain (Astawan *et al.*., 2011).

Pemeriksaan darah sangat penting dalam menunjang diagnosis penyakit. Salah satu upaya dalam mempertahankan parameter darah atau mengurangi efek samping penggunaan deksametason dapat diberikan Astaxanthin. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa astaxanthin memiliki antioksidan eksogen yang berguna dalam membantu pertahanan antioksidan di dalam tubuh (Fiedor dan Burda, 2014). Hal ini didukung dengan kemampuannya dalam netralisasi oksigen reaktif dan spesies

nitrogen (Pereira C. P *et al.*, 2020). Struktur unik gugus hidroksil dan keto astaxanthin memainkan peran dalam penetralan ROS (Brotosudarmo T.H *et al.*, 2020).

Astaxanthin merupakan karotenoid merah yang dapat larut lemak (Pardina and Setyowatie, 2021). Senyawa ini memiliki antioksidan terkuat yang ditemukan 550 kali lebih tinggi daripada vitamin E, selain itu juga memiliki anti-inflamasi, anti apoptosis dan anti obesitas (Zhang *et al.*, 2014; Le Goff *et al.*, 2019; Chuyen, and Eun, 2017).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian Astaxanthin terhadap profil hematologi tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang induksi Deksametason.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian Astaxanthin terhadap jumlah leukosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Deksametason?
2. Bagaimana pengaruh pemberian Astaxanthin terhadap jumlah eritrosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Deksametason?
3. Bagaimana pengaruh pemberian Astaxanthin terhadap jumlah hemoglobin tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Deksametason?
4. Bagaimana pengaruh pemberian Astaxanthin terhadap jumlah hematokrit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Deksametason?
5. Bagaimana pengaruh pemberian Astaxanthin terhadap jumlah trombosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Deksametason?

1.3 Landasan Teori

Parameter hematologi merupakan pemeriksaan penting untuk menilai kesehatan dan fungsi kekebalan tubuh juga mencerminkan perubahan praklinis dalam homeostatis internal pada hewan (Hrabcakova, *et al.*, 2014). Darah berfungsi mengangkut oksigen, mengangkut zat sisa metabolisme, menyuplai tubuh dengan nutrisi serta mengandung bahan penyusun sistem imun (Mallo, *et al.*, 2014). Darah juga memperfusi sel jaringan lokasi sebagian besar reseptor, dengan ini pemeriksaan kadar obat dapat dilakukan dalam darah juga sebagai metode pemantauan pengobatan paling akurat (Harmita, 2004).

Deksametason merupakan salah satu obat golongan glukokortikoid yang memiliki efek pada metabolisme karbohidrat dan fungsi imun selain itu, sebagai antiinflamasi dan imunosupresan. Deksametason merupakan kortikosteroid yang memiliki efek samping mineralokortikoid hampir tidak ada atau minimal (McEvoy, 2008; Santi, 2013; Kostaras dkk, 2014). Salah satu efek samping penggunaan Deksametason menyebabkan peningkatan leukosit dan trombosit yang terindikasi karena aktivitas platelet yang meningkat dalam sirkulasi (Koul dkk, 2010; Setiawan dkk, 2015; Busti, 2017). Penggunaan dalam waktu lebih kurang 30 hari menyebabkan penurunan proses pembentukan fibroblas dan fungsi leukosit (Azis, 2006; David and Dolores., 2007; Hidayanti et al., 2014). Sifat imunosupresif Deksametason dalam dosis cukup besar menyebabkan penurunan leukosit dan menghambat proliferasi sel T dan ekspresi gen sebagai penyandi sitokin (Nafrialdi, 2007).

Deksametason menyebabkan stress oksidatif yang merupakan kondisi menunjukkan ketidakseimbangan antara jumlah pro-oksidan serta antioksidan dalam tubuh. Reaksi ROS dengan spektrin pada eritrosit menyebabkan peningkatan hemolisis sehingga terjadi penurunan jumlah eritrosit (Chiu, *et al.*, 1982). Menurut Rosita A (2015), nilai hematokrit memiliki keterkaitan dengan jumlah eritrosit. Penurunan nilai hematokrit dipengaruhi oleh kerusakan eritrosit, penurunan produksi dan ukuran eritrosit. Penurunan hematokrit akan diikuti dengan penurunan kadar hemoglobin (Guyton, 1997).

Pembentukan *reactive oxygen spesicie* (ROS) kemudian terjadi tekanan kinerja antioksidan endogen. Ketidakmampuan antioksidan endogen membutuhkan antioksidan eksogen seperti Astaxanthin untuk mengatasi stress oksidatif (Pangastuti, 2021). Astaxanthin memiliki aktivitas mencerna radikal bebas, melawan peroksidasi lipid dan kerusakan oksidasi (Suseela dan Toppo, 2006). Singlet oksigen diikat astaxanthin lebih kuat 40 kali daripada beta karoten dan 550 kali dibandingkan vitamin E serta lebih kuat dalam menghambat peroksidasi lipid. Astaxanthin resisten terhadap autooksidasi dan tidak pernah menjadi prooksidan. Penelitian sebelumnya menunjukan aktivitas biologis yang luas antara lain antioksidatif, antikanker dan efek anti inflamasi (Izumi-Nagai, *et al.*, 2008). Pada penelitian Park *et al* (2010) menunjukan bahwa astaxanthin meningkatkan respon imun dan menurunkan kerusakan oksidatif (Song *et al.*, 2019;).

Astaxanthin memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptosis yang berpotensi sebagai aplikasi terapeutik. Struktur unik gugus hidroksil dan keto memiliki peran dalam penetralan ROS. Cara penetralan dimulai dengan

memadamkan oksigen singlet, menstabilkan radikal peroksil dan hidroksil, mencegah pembentukan radikal bebas dan menghambat reaksi berantai autooksidasi (Brotosudarmo, *et al.*, 2020). Astaxanthin tidak menunjukkan efek samping bila diberikan pada hewan atau manusia (Niu *et al.*, 2020). Astaxanthin memiliki peran imunomodulator yang memiliki indikasi efek potensial tanpa adanya perubahan patologis serta meningkatkan kadar hitung jenis sel limfosit relatif (Dolma *et al.*, 2014).

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian Astaxanthin pada profil hematologi tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang di induksi Deksametason.

1.5 Manfaat Hasil Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat melengkapi kekayaan literatur dan pengetahuan di bidang kedokteran dasar veteriner terutama farmakologi mengenai pemberian Astaxanthin terhadap profil hematologi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang induksi Deksametason .

1.5.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi bagi dokter hewan yang menggunakan Deksametason sebagai antiinflamasi untuk menambahkan Astaxanthin dalam resep yang diberikan untuk mengurangi efek samping penggunaan Deksametason.

1.6 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah pemberian Astaxanthin memberikan pengaruh peningkatan jumlah leukosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit namun, tidak ada pengaruh pada trombosit darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang *induksi* Deksametason.