

**THE EFFECTS OF GIVING SANDALWOOD EXTRACT (*Santalum album L.*)
AGAINST C-REACTIVE PROTEIN (CRP) LEVELS OF WHITE RATS (*Rattus
norvegicus*) *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*
(MRSA) SEPSIS MODEL**

Anis Hudriyah¹⁾, Supri Hartini²⁾, I Gede Andika Sukarya³⁾

Major of Medical Laboratory Technology, Poltekkes Kemenkes East Kalimantan,
Kurnia Makmur Street Apt. 64, Samarinda City 75123
E-mail : anishudriyah355@gmail.com

Abstract

Sepsis is an acute and dangerous clinical condition caused by the attack of microorganisms (bacteria). In handling sepsis requires biomarkers, one of which is *C-Reactive Protein* (CRP) which can increase when infection occurs. Sandalwood extract contains antibacterial and anti-inflammatory compounds that can denature proteins in bacteria. The purpose of this research was to determine the effect of sandalwood extract (*Santalum album L.*) on CRP levels of white rats *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sepsis model.

The research is a *True Experimental Research*. The sample used 27 white rats which were divided into 3 groups, control group, MRSA sepsis model, and MRSA sepsis model with sandalwood extract. This research was conducted at the Laboratory of Immunology, Medical Laboratory Technology, Poltekkes Kemenkes Kaltim. The data analysis did with univariate and bivariate to measure the effect of sandalwood extract on CRP levels of white rats modeled as MRSA sepsis.

The results obtained and analyzed with the Mann-Whitney statistical test showed a meaningful influence (decrease) on the CRP levels of white rats modeled sepsis who were given sandalwood extract with a p value of 0.040. The concluded there is an effect of giving sandalwood extract on CRP levels in white rats of MRSA sepsis model.

Keywords : Sepsis, Sandalwood, C-Reactive Protein (CRP)

PENDAHULUAN

Sepsis dengan nama lain *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) merupakan kondisi klinis yang akut dan berbahaya yang disebabkan oleh serangan mikroorganisme atau bakteri yang terdapat di dalam darah manusia (Batara, Darmawati, dan Prastiyanto, 2018). Sepsis juga dapat diartikan sebagai disfungsi organ yang diakibatkan oleh respon imun yang tidak teregulasi pada suatu sistem infeksi, yang terjadi pada saat perantara kimia dilepaskan ke dalam peredaran darah yang berguna melawan infeksi yang dapat menimbulkan modifikasi *cascade* sehingga terjadi kerusakan beberapa sistem organ (Syahrana, Mustika, dan Faizi, 2020).

Kasus sepsis pada negara berkembang cukup besar yaitu 2 – 18 per 1000 kelahiran hidup dengan persentase kematian sebanyak 12-68%, sedangkan pada negara maju berkisar 3 per 1000 kelahiran hidup dengan persentase kematian sebesar 10% (Batara, Darmawati, dan Prastiyanto, 2018). Pada penelitian kohort yang dilakukan di negara Amerika Serikat menghasilkan sebanyak 415.280 kasus sepsis pada tahun 2003 dan meningkat pada 2007 menjadi 711.736 kasus dengan persentase kematian pada 2007 sebesar 29,1%. Penelitian pada tahun 2009 di benua Asia menunjukkan angka sepsis 10,9% dengan persentase kematian mencapai 44,5%. Di Indonesia sendiri, nilai peristiwa sepsis tergolong tinggi hingga 30,29% dengan jumlah kematian yang diakibatkan oleh sepsis 11,56 – 49% (Menteri Kesehatan RI, 2017).

Penyebab sepsis diantaranya disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif yang berkisar 30 – 80%, bakteri gram positif berkisar 20 – 40% , jamur dan virus sekitar 2 – 3%, dan parasit (Batara, Darmawati, dan Prastiyanto, 2018). Pada bakteri gram positif terdapat peptidoglikan pada lapisan dinding selnya mengandung beberapa bahan polisakarida tertentu, enzim ekstraseluler, dan toksin tertentu yang dapat menimbulkan respon imun yang sejenis dengan LPS (Malik dan Maulina, 2015).

Dalam penanganan kasus sepsis membutuhkan biomarker yang digunakan sebagai diagnostik, pemantauan (prognostik), pengelompokan derajat keparahan penyakit (stratifikasi), dan biomarker pengganti. Biomarker adalah suatu protein yang ditemui pada cairan tubuh manusia terutama pada darah yang berguna sebagai tanda suatu penyakit sehingga dapat dilakukan penanganan penyakit tersebut. Kombinasi dari biomarker tersebut dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan *C-Reactive Protein*

(CRP), prokalsitonin (PCT), laktat, Interleukin 6 (IL-6), dan Interleukin 8 (IL-8) (Malik dan Maulina, 2015).

Biomarker diagnostik yang digunakan untuk mendiagnosis infeksi pada sepsis salah satunya adalah *c-reactive protein* (CRP). CRP merupakan suatu protein dalam famili Pentraxins sebagai reaktan fase akut dan sensitif yang berada dalam peredaran darah dan diproduksi oleh hepatosit pada jaringan yang terinfeksi dan mengalami sepsis. Kadar protein CRP dalam darah dapat meningkat ketika terjadinya infeksi akut sebagai respon dari imunitas nonspesifik. Salah satu kondisi peradangan akut, yaitu sepsis menyebabkan liver memproduksi CRP yang berlebih dan meningkat secara signifikan pada 2 jam setelah gejala timbul dan puncaknya dalam 48 jam (Chandra dan Fatoni, 2021).

Pengobatan yang dilakukan untuk mengurangi dan membunuh bakteri yang menyebabkan sepsis adalah dengan pemberian antibiotik. Penggunaan ekstrak tumbuhan juga dapat digunakan sebagai obat herbal untuk pengobatan alternatif sepsis. Salah satu obat herbal yang memiliki senyawa antibakteri dan antiinflamasi yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab sepsis sehingga bakteri tersebut mati adalah ekstrak dari serbuk kayu cendana (*Santalum album L.*). Ekstrak kayu cendana ini memiliki fungsi antibakteri terhadap bakteri penyebab infeksi (sepsis) seperti MRSA, dengan kandungan senyawa alkaloid, terpenoid, flavonoid, fenol, dan steroid yang terkandung di dalamnya (Puspawati, 2018).

Berdasarkan penjelasan di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek dari pemberian ekstrak kayu cendana terhadap kadar CRP sebagai salah satu biomarker diagnostik untuk sepsis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang di infeksi oleh bakteri MRSA.

METODE PENELITIAN

Pada penelitian yang dilakukan menggunakan jenis penelitian eksperimen murni (*True Experimental Research*) dengan rancangan penelitian *The Posttest Only Control Group Design* karena adanya perlakuan randomisasi dan kelompok kontrol, pada kelompok kontrol tidak diberi perlakuan apapun namun pengukuran tetap dilakukan pada kelompok tersebut. Sampel yang digunakan berupa 27 ekor tikus putih yang dibagi kedalam 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol, sepsis MRSA, dan sepsis MRSA yang diberikan ekstrak kayu cendana. Teknik pengambilan sampel yang digunakan berupa

simple random sampling. Pemeriksaan CRP menggunakan metode aglutinasi lateks secara kualitatif dan semi kuantitatif. Data yang dikumpulkan berupa data primer (data asli yang didapatkan oleh peneliti) yang diolah dan dianalisis menggunakan uji statistik (SPSS).

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Penelitian yang telah dilakukan pada 30 Desember 2021 – 14 Januari 2022 di Laboratorium Imunologi, mengenai efek pemberian ekstrak kayu cendana (*Santalum album L.*) terhadap kadar *c-reactive protein* (CRP) tikus putih (*Rattus norvegicus*) model sepsis *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) didapatkan hasil yang dianalisis secara univariat dan bivariat adalah sebagai berikut.

Analisis Univariat

Tabel 1 Gambaran Kadar CRP pada Setiap Kelompok Perlakuan Tikus Putih

Kadar CRP (IU/ml)	Kelompok Perlakuan Tikus Putih					
	Kontrol		Model Sepsis			
	N	%	Tanpa Ekstrak		Ekstrak Kayu Cendana	
	N	%	N	%	N	%
Negatif (<6)	7	78	-	-	-	-
Positif						
• 6	2	22	-	-	1	11
• 12	-	-	4	44	7	78
• 24	-	-	5	56	1	11
Total	9	100	9	100	9	100

Sumber : Data Primer, 2022

Pada tabel diatas, menunjukkan bahwa pada kelompok tikus putih kontrol terdapat hasil positif pada kadar CRP 6 IU/ml dan hasil CRP negatif. Untuk tikus putih model sepsis tanpa pemberian ekstrak, seluruhnya memiliki hasil positif dengan kadar CRP 12 IU/ml dan 24 IU/ml. Pada kelompok tikus putih model sepsis dengan pemberian ekstrak kayu cendana terdapat penurunan kadar CRP menjadi 6 IU/ml, dan juga terdapat hasil kadar CRP tikus putih pada titer 12 IU/ml dan 24 IU/ml.

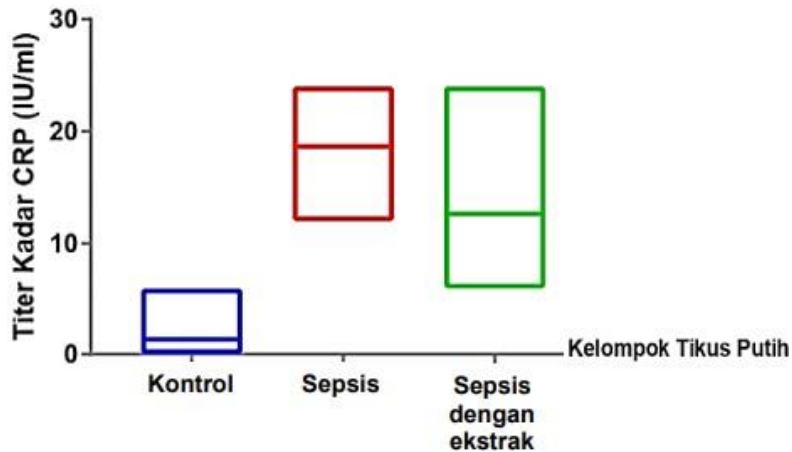
Tabel 2 Nilai CRP pada Setiap Kelompok Perlakuan Tikus Putih

	Kontrol	Sepsis	Sepsis dengan Ekstrak
Jumlah Tikus	9	9	9
Rata-Rata Kadar CRP (IU/ml)	1	19	13
Nilai Min-Max	0-6	12-24	6-24

Sumber : *Data Primer, 2022*

Pada tabel diatas menunjukkan nilai rata-rata kadar CRP untuk masing-masing kelompok tikus putih, sebagai berikut. Tikus putih kontrol dengan nilai rata-rata kadar CRP 1 IU/ml dan nilai titer 0-6 IU/ml. Tikus putih model sepsis dengan nilai rata-rata kadar CRP 19 IU/ml dan nilai titer 12-24 IU/ml. Tikus putih model sepsis yang diberi ekstrak kayu cendana dengan nilai rata-rata kadar CRP 13 IU/ml dan nilai titer 6-24 IU/ml.

Grafik Hasil Pemeriksaan Kadar CRP Tikus Putih



Gambar 1 Grafik Rata-Rata Hasil Kadar CRP pada hari ke-14

Pada gambar diatas menunjukkan untuk hasil kadar CRP, pada kelompok tikus putih sepsis memiliki rata-rata hasil kadar CRP yang paling tinggi dari semua kelompok perlakuan tikus putih. Untuk kelompok tikus putih yang diberi ekstrak dan model sepsis memiliki rata-rata hasil kadar CRP yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus putih sepsis, tetapi bila dibandingkan dengan tikus kontrol memiliki hasil yang lebih tinggi. Jelas terlihat bahwa pada kelompok tikus putih model sepsis yang diberi ekstrak kayu cendana mengalami penurunan rata-rata kadar CRP bila dibandingkan dengan kelompok tikus putih model sepsis.

Analisis Bivariat

Tabel 3 Hasil Uji Kadar CRP untuk Tikus Putih Model Sepsis Tanpa Ekstrak Terhadap Pemberian Ekstrak Kayu Cendana

Nilai P Value (<0,05)		
Kelompok Perlakuan	Nilai P	Makna Uji
Tikus Putih Model Sepsis		Ada pengaruh pemberian
Tikus Putih Model Sepsis dengan Ekstrak Kayu Cendana	0,040	ekstrak kayu cendana terhadap tikus sepsis MRSA

Sumber : *Data Primer, 2022*

Data yang didapatkan diolah dengan menggunakan uji normalitas terlebih dahulu. Hasil uji normalitas menunjukkan persebaran data yang dianalisis tidak normal (p value <0,05), maka dilanjutkan dengan uji non-parametrik Mann-Whitney. Pada tabel diatas menunjukkan hasil uji mann-whitney, kadar CRP tikus putih model sepsis MRSA terhadap tikus putih model sepsis MRSA dengan pemberian ekstrak kayu cendana didapatkan nilai p 0,040 (p value <0,05). Hal ini menunjukkan adanya pengaruh ekstrak kayu cendana terhadap kadar CRP tikus putih model sepsis. Berdasarkan data hasil yang didapat dan dianalisis menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kayu cendana pada tikus putih model sepsis memiliki efek atau pengaruh terhadap penurunan hasil kadar CRP.

PEMBAHASAN

Tikus putih dilakukan masa aklimatisasi pada hari ke-1 hingga hari ke-7. Setelah masa aklimatisasi, tikus putih diberi perlakuan dengan diberikan ekstrak kayu cendana secara oral setiap pagi dan sore hari pada hari ke-8 hingga hari ke-14. Pada hari ke-14 diberi perlakuan sepsis berupa penyuntikkan suspensi bakteri MRSA pada bagian bawah perut tikus putih pada kuadran ke-3. Lalu, tikus putih tersebut disolasikan selama 24 jam dengan pemantauan selama 15 menit sekali dikarenakan masa-masa kritis dari tikus putih berada pada 12-24 jam setelah disuntikkan suspensi bakteri. Jika ada tikus putih yang sudah lemah atau hampir mati, maka tikus tersebut dapat dibedah untuk diambil darah dari jantungnya. Setelah itu, dilakukan pemeriksaan kadar CRP dengan sampel serum darah tikus-tikus putih.

Pada tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat 2 ekor tikus putih kontrol dengan hasil positif kadar CRP pada titer 6 IU/ml. Hal ini dapat terjadi dikarenakan beberapa faktor

yang mempengaruhi, seperti adanya infeksi lain yang tidak diketahui pada kelompok tikus kontrol (tikus normal) sehingga pada saat serum tikus tersebut diperiksa, menghasilkan hasil yang positif. Peningkatan kadar CRP pada kelompok tikus kontrol juga dapat dipengaruhi oleh kondisi dari tikus itu sendiri (sample error) yang dapat terjadi diluar kendali peneliti.

Hasil penelitian yang ada pada gambar 1 menunjukkan adanya penurunan terhadap kadar CRP pada kelompok tikus putih yang diberi ekstrak kayu cendana jika dibandingkan dengan kelompok tikus putih model sepsis. Hal ini menunjukkan adanya efek atau pengaruh dari pemberian ekstrak kayu cendana terhadap kadar CRP karena pada data menunjukkan nilai titer dan rata-rata hasil kadar CRP yang menurun.

Dalam penelitian ini, terdapat faktor internal dan eksternal yang mempengaruhi hasil penelitian. Faktor internal dapat disebabkan oleh human/sample error yang diakibatkan oleh kondisi dari sampel itu sendiri. Faktor eksternal yang harus diperhatikan dalam penelitian adalah kualitas sampel yang digunakan dan kualitas reagen yang harus sesuai dengan penanganan penggunaan reagen.

Kadar CRP pada manusia normal dan sehat berada pada <10 mg/L dan pada tikus normal tidak ditemukan kadar CRP (kadar negatif <6 IU/ml). Kadar CRP ini dapat mengalami peningkatan jika terjadi infeksi baik infeksi yang bergejala, maupun tidak bergejala. Peningkatan ini dapat terjadi dalam kurun waktu 4-6 jam setelah terjadi stimulus dan dapat mengalami penurunan dalam waktu paruh 19 jam jika stimulus tersebut telah dihilangkan. Namun, kadar CRP tersebut dapat tetap tinggi dalam kurun waktu yang lama jika penyebab atau stimulusnya tidak diatasi dengan segera (Diana S. Purwanto dan Dalima, 2019).

Efek atau pengaruh dalam penurunan kadar CRP ini disebabkan oleh ekstrak kayu cendana memiliki kandungan senyawa antibakteri dan antimikroba dengan komponen santalol (sesquiterpenalkohol, sesquiterpenoid), santalen (sesquiterpena), santen, santenon, santalal, santalon, dan isovalerilaldehida yang berfungsi sebagai senyawa antitoksin dari bakteri dan fungi (Ariyanti & Y, 2018). Kayu cendana juga mengandung senyawa yang digunakan sebagai antiinflamasi (Puspawati Ni Made, et al., 2017). Kandungan senyawa fitokimia tersebut dapat berupa senyawa alkaloid, terpenoid, flavonoid, fenol, tanin, dan steroid yang berpotensi sebagai senyawa untuk antibakteri (Puspawati, 2018).

Golongan senyawa terpenoid, seperti lupeol, nerolidol, dan sitostenone, memiliki aktivitas antibakteri yang bereaksi dengan porin membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengakibatkan rusaknya porin. Porin adalah lintasan keluar masuknya senyawa yang akan mengurangi permeabilitas dinding sel karena telah rusak, sehingga sel bakteri akan mengalami kekurangan nutrisi yang menyebabkan pertumbuhan bakteri akan terhambat hingga memicu kematian bakteri (Puspawati, 2018).

Ekstrak kayu cendana mengandung metanol yang merupakan turunan dari senyawa alkohol sehingga memiliki kemampuan sebagai antimikroba dengan mekanisme kerja dari alkohol mendenaturasikan protein dan merusak permeabilitas dari dinding sel bakteri termasuk enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme sel. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kayu cendana dapat menghambat bahkan mematikan pertumbuhan dari mikroba termasuk bakteri (Elina, 2000).

Bahan bioaktif yang terkandung dalam ekstrak kayu cendana sebagian besar adalah golongan santalol yang termasuk senyawa sesquiterpenoid. Senyawa ini merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tumbuhan yang memiliki fungsi sebagai senyawa antitoksin dari bakteri ataupun cendawan (Ariyanti & Y, 2018).

Hasil penelitian yang dianalisis dengan uji Mann-Whitney pada kadar CRP tikus putih model sepsis MRSA tanpa ekstrak terhadap pemberian ekstrak kayu cendana dengan nilai uji statistik $p = 0,040$ ($p \text{ value} < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh dari pemberian ekstrak kayu cendana pada kadar CRP tikus putih model sepsis MRSA. Berdasarkan hasil yang telah dijelaskan diatas, dapat dilihat bahwa pemberian ekstrak kayu cendana kepada tikus putih model sepsis MRSA memiliki efek atau pengaruh penurunan terhadap kadar *C-Reactive Protein* (CRP). Dengan demikian, penggunaan ekstrak kayu cendana dapat diteliti lebih lanjut untuk kegunaannya dalam mengobati sepsis atau sebagai obat antimikroba.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan sebagai berikut.

1. Terdapat efek atau pengaruh penurunan terhadap kadar CRP pada tikus putih yang diberi ekstrak kayu cendana model sepsis MRSA dengan tikus putih model sepsis tanpa diberi ekstrak dengan nilai $p \text{ value} = 0,040$.

2. Terdapat peningkatan kadar CRP pada tikus putih model sepsis yang diinjeksi bakteri MRSA dengan rata-rata kadar CRP 19 IU/ml.
3. Terdapat penurunan kadar CRP pada tikus putih model sepsis yang diinjeksi bakteri MRSA dan diberi ekstrak kayu cendana dengan rata-rata kadar CRP 13 IU/ml.

DAFTAR PUSTAKA

- Ariyanti, M., & Asbur, Y. (2018). Cendana (*Santalum Album L.*) sebagai tanaman penghasil minyak atsiri. *Kultivasi*, 17(1), 558-567.
- Batara, M., Darmawati, S. dan Prastiyanto, M. E. (2018). Keanekaragaman dan Pola Resistensi Bakteri pada Pasien yang Terdiagnosa Sepsis. *Jurnal Labora Medika*, 2(2): 1-5.
- Chandra, H. K., & Fatoni, A. Z. (2021). Peranan C-Reactive Protein (CRP) pada Pasien Sepsis di Intensive Care Unit (ICU). *Journal of Anaesthesia and Pain*, 2(1), 1-10.
- Elina, I. P. D. (2000). *Efek Antimikroba Minyak Atsiri Kayu Cendana (Santalum album L.) Secara In Vitro*.
- Malik, A. dan Maulina, M. (2015). *Temu ilmiah: Konsep Mutakhir Tatalaksana Berbagai Persoalan Medis, Temu Ilmiah*.
- Menteri Kesehatan RI. (2017). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk. 01.07/Menkes/342/2017 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis*. Hal: 1-23.
- Purwanto, D. S., & Astrawinata, D. A. (2019). Pemeriksaan Laboratorium sebagai Indikator Sepsis dan Syok Septik. *Jurnal Biomedik: JBM*, 11(1), 1-9.
- Puspawati, N, (2018). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Daun Cendana (*Santalum album L.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Cakra Kimia (Indonesian E)*, 6(2): 116-122. Available at: <https://ocs.unud.ac.id/index.php/cakra/article/view/46702>.
- Syahrana, P. R., Mustika, A. dan Faizi, M. (2020). Efek Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana*) Terhadap Murine Sepsis Score (MSS) Mencit Sepsis yang Diinduksi *Shigella dysenteriae*. *Jurnal Medik Veteriner*, 3(1): 95. Doi: 10.20473/jmv.vol3.iss 1.2020.95-100.