

Ekstrak Kecoak *Periplaneta americana* sebagai Antiinflamasi Sistemik pada Tikus Putih Model SIRS

(Cockroach *Periplaneta americana* Extract as Systemic Anti-inflammatory in Rat of SIRS Model)

Erfan Andrianto Aritonang^{1*}, Gunanti², Rini Madyastuti Purwono³, Supriyono⁴

¹Pascasarjana Ilmu Biomedis Hewan Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University

²Divisi Bedah dan Radiologi Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, PB University

³Subdivisi Farmasi Veteriner Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, PB University

⁴Divisi Entomologi dan Parasitologi Kesehatan Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, PB University

*Penulis untuk korespondensi: erfanaritonang@gmail.com

Diterima: 8 November 2023, Disetujui: 14 Juni 2024

ABSTRAK

Systemic inflammatory response syndrome merupakan fenomena hiperinflamasi yang diperantarai oleh respon imunitas bawaan akibat paparan infeksi ataupun non infeksi. Penelitian ini bertujuan menganalisis efektifitas antiinflamasi ekstrak kecoak *Periplaneta americana* melalui tampilan klinis hewan model. Induksi SIRS melalui cecal ligation and puncture. Hewan model diterapi menggunakan NaCl 0,9%, deksametason 0,75 mg, EKP 50 mg, dan 100 mg. Pemberian terapi dilakukan secara per oral pada 24 dan 48 jam setelah CLP. Hasil variabel suhu tubuh menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok yang diberi NaCl 0,9%, deksametason, dan EKP 50 mg ($P > 0,05$), namun berbeda signifikan (suhu lebih rendah) dengan kelompok EKP 100 mg ($P < 0,05$). Variabel jumlah napas, frekuensi jantung, dan total leukosit tidak menunjukan perbedaan signifikan antara setiap kelompok ($P > 0,05$). Jumlah tikus model yang mengalami SIRS hingga akhir penelitian sebanyak 66 % (NaCl 0,9% dan EKP 100 mg), 40% (EKP 50 mg), dan 25% (deksametason). Kesimpulan penelitian adalah tidak berbeda signifikan terapi EKP 50 mg dengan deksametason, sehingga EKP 50 mg memiliki potensi sebagai antiinflamasi sistemik pada tikus putih model SIRS.

Kata kunci: anti inflamasi sistemik, cecal ligation and puncture, Kecoak *Periplaneta americana*, systemic inflammatory response syndrome, tikus putih

ABSTRACT

Systemic inflammatory response syndrome is a hyperinflammatory phenomenon mediated by innate immune response due to exposure to infection or non-infection. This study aims to analyze the anti-inflammatory effectiveness of cockroach *Periplaneta americana* extract through clinical studies in animal models. Induction of SIRS through cecal ligation and puncture. The animal model used 20 10-week-old male Sprague Dawley rats treated with NaCl 0,9%, dexamethasone 0,75 mg, EKP 50 mg, and 100 mg. The therapy was administered orally at 24 and 48 hours after CLP. The results of temperature showed no significant difference between the groups treated with 0,9% NaCl, dexamethasone, and 50 mg EKP ($P > 0,05$), but significantly different (lower temperature) with the 100 mg EKP group ($P < 0,05$). The breaths, heart frequency, and total leukocytes did not show significant differences between each group ($P > 0,05$). The total of rats model that experienced SIRS until the end of the study was 66% (NaCl 0,9% and EKP 100 mg), 40% (EKP 50 mg), and 25% (dexamethasone). The study concluded that there was no significant difference result between EKP 50 mg and dexamethasone, so that EKP 50 mg has the potential as a systemic anti-inflammatory in SIRS rats model. cecal ligation and puncture, Cockroach *Periplaneta americana*, rat, systemic inflammatory response syndrome

Keywords: cecal ligation and puncture, Cockroach *Periplaneta americana*, rat, systemic inflammatory response syndrome

PENDAHULUAN

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) merupakan suatu fenomena lanjutan dari kejadian reaksi fase akut akibat aktivitas inflamasi dari paparan infeksius atau non infeksius. SIRS karena infeksi terjadi akibat paparan secara sistemik oleh bakteri, jamur, ataupun virus, sedangkan SIRS karena non infeksi dapat terjadi akibat luka bakar, iskemia, perdarahan berat, trauma, serta kerusakan jaringan. SIRS dapat meregulasi terjadinya sepsis dan disfungsi multi organ apabila tidak tertangani dengan baik (Alsomali et al., 2019; Pierini et al., 2019). Disfungsi multi organ yang terjadi pada suatu individu akan meningkatkan angka mortalitasnya.

Terapi antiinflamasi merupakan pengobatan utama yang digunakan sebagai pengobatan kasus SIRS. Terapi suportif melalui terapi cairan, multivitamin, dan perbaikan nutrisi digunakan sebagai penunjang pengobatan kasus SIRS. Dekametason adalah obat golongan kortikosteroid yang sering digunakan pada manusia dan hewan yang dapat diberikan melalui per oral atau injeksi sebagai antiinflamasi (Baniadam et al., 2021). Namun kontroversi penggunaan deksametason antiinflamasi kasus kritis masih menjadi kontroversi hingga kini, oleh karena itu penelitian terkait eksplorasi antiinflamasi yang efektif dan aman digunakan masih terus dilakukan (Rochweg et al., 2017).

Kondisi SIRS dalam penelitian yang melibatkan hewan model dapat diciptakan melalui prosedur bedah *cecal ligation and puncture* (CLP) yang akan meregulasi SIRS melalui aktivitas imunokompeten. Metode bedah CLP dilakukan dengan melakukan ligasi dan penusukan pada sekum hewan model. Kondisi sekum yang terligasi dan perforasi akan memicu terjadinya iskemik dan infeksi pada sekum (Alverdy et al. 2020).

Pemanfaatan serangga sebagai bahan baku obat merupakan sebuah inovasi yang saat ini sedang berkembang sebagai alternatif pengobatan konvensional. Kecoa *Periplaneta americana* adalah salah satu serangga yang saat ini mulai banyak dikaji oleh peneliti diluar negeri terkait aktivitas farmakologinya. Aktivitas farmakologi ekstrak kecoa *P. americana* sebagai antitumor, meningkatkan imunitas, analgesik, memperbaiki jaringan, dan pengobatan SIRS telah dilaporkan oleh beberapa penelitian sebelumnya diluar negeri (Zhang et al., 2016; Xue et al. 2020). Namun, kajian aktivitas farmakologi kecoa *P. americana* belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektifitas antiinflamasi ekstrak kecoa *P. americana* melalui tampilan klinis hewan model. Hasil penelitian

dapat menjadi referensi bagi penelitian lanjutan terkait pemanfaatan kecoa *P. americana* sebagai anti-SIRS bagi hewan kesayangan di Indonesia.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi, Laboratorium PAU *Biotechnology Center*, dan RSHP SKHB IPB pada bulan Maret hingga Juni 2023. Penelitian telah mendapatkan sertifikat kelayakan etik hewan dari SKHB IPB dengan nomor 042/KEH/SKE/V/2023. Hewan model yang digunakan adalah 20 ekor tikus putih galur Sprague Dawley jantan umur 10 minggu yang mendapatkan bedah CLP dan diterapi menggunakan NaCl 0,9% (kontrol negatif), deksametason 0,75 mg/kg (kontrol positif), ekstrak kecoa *P. americana* (EKP) 50 mg/kg dan 100 mg/kg (Lu et al., 2022). Pemberian terapi dilakukan secara per oral pada satu kali sehari pada 24 dan 48 jam setelah dilakukan bedah CLP (Fратиwi et al., 2022). Eutanasi dilakukan pada 72 jam setelah CLP dan terapi.

Metode Ekstraksi

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstraksi kasar menggunakan etanol 70% yang mengacu pada penelitian sebelumnya (Lu et al., 2022). Kecoa *P. americana* dewasa didapatkan dari Unit Kajian Pengendalian Hama Pemukiman (UKPHP) SKHB IPB, lalu dipisahkan antara kepala, badan, sayap, dan kaki. Bagian kecoa yang digunakan dalam penelitian ini adalah badan kecoa (Aritonang, 2024). Badan kecoa lalu dihancurkan dengan *blender*. Hasil *blender* kecoa kemudian direndam dalam etanol 70% selama 24 jam dengan 3 kali ulangan. Kegiatan ekstraksi menggunakan metode maserasi. Larutan hasil setiap perendaman ditampung dan digabungkan. Akumulasi larutan ekstrak etanol 70% ditambahkan maltodextrin dengan perbandingan 1:3 lalu diproses untuk menghilangkan pelarut etanol untuk menghasilkan serbuk hasil akhir menggunakan metode *vacuum drier* dengan suhu 60 °C selama 2 jam. Serbuk hasil akhir ekstrak kemudian dibuat menjadi dua sediaan dosis, yaitu ekstrak kecoa *P. americana* (EKP) 50 mg/kg dan 100 mg/kg. Serbuk akhir ekstrak kemudian ditambah akuades dengan sediaan dosis EKP 50 mg adalah 3,15% (w/v) atau 31,5 mg/ml dan EKP 100 mg adalah 6,3% (w/v) atau 63 mg/ml. Volume yang diberikan adalah sebanyak 0,2 ml/ekor. Jumlah volume EKP yang diberikan berdasarkan rata-rata bobot badan tikus model.

Induksi Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Anestesi menggunakan kombinasi ketamine HCl dosis 40 mg/kg dan xylazine HCl dosis 5 mg/kg secara intramuskular, setelah tikus terbius kemudian diposisikan rebah dorsal (Purba, 2021). Bagian *midline* abdomen diinsisi sepanjang kurang lebih 2 cm hingga terekspos usus. Kolon asenden diekspos dan dilakukan pemijatan dengan lembut untuk merelokasi feses menuju sekum. Bagian katup ileocecal dan katup antara sekum dan kolon diligasi dengan benang *catgut* 4/0 (Gambar 1). Bagian ventral sekum ditusuk sebanyak tiga kali menggunakan jarum 21-G, penusukan sekum bertujuan untuk membuat perforasi. Sebagian kecil feses ditekan untuk mengkonfirmasi perforasi. Sekum diposisikan kembali pada rongga perut. Insisi abdomen dijahit kembali menggunakan benang *catgut chromic* ukuran 4/0 sebanyak satu lapisan dengan pola jahitan terputus sederhana. Kulit dijahit menggunakan benang *silk* 3/0 dengan pola jahitan terputus sederhana. Area penjahitan kulit dibersihkan dengan *povidone iodine* 10% dan ditutup menggunakan plaster. Resusitasi diberikan pada tikus setelah bedah CLP menggunakan injeksi NaCl 0,9% sebanyak 1 ml/100 gram melalui subkutan (Aliomrani *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2019).



Gambar 1 Visualisasi bedah *cecal ligation and puncture* pada tikus putih model

Pemeriksaan klinis pada Tikus model

Variabel-variabel klinis yang diamati sebagai penanda terjadinya SIRS pada tikus putih model setelah bedah CLP adalah suhu tubuh ≤ 35.9 °C atau ≥ 37 °C, detak jantung ≤ 239 atau ≥ 272 kali per menit, napas ≤ 70 atau ≥ 115 kali per menit, total leukosit $\leq 3,78$ atau $\geq 11,75 \times 10^3$ sel μL^{-1} (Hrapkiewicz *et al.*, 2013; Konopelski dan Ufnal, 2016; Rosidah *et al.*, 2020). Tikus model diklasifikasikan mengalami SIRS apabila mengalami ≥ 3 variabel. Pemeriksaan klinis pada tikus model dilakukan sebelum bedah CLP dan 72 jam setelah bedah CLP dan terapi.

Metode Pemeriksaan Variabel SIRS pada Tikus Model

Pemeriksaan suhu tubuh, napas dan frekuensi jantung dilakukan secara pada 8, 10, dan 13 menit setelah tikus terinduksi anestesi. Pemeriksaan napas dilakukan secara manual dengan mengamati pergerakan rongga dada tikus pada saat inhalasi selama 15 detik, jumlah yang diperoleh kemudian dikalikan dengan empat untuk mengetahui napas selama satu menit. Pemeriksaan suhu tubuh menggunakan alat bantu termometer inframerah yang ditempelkan pada bagian medial daun telinga kanan tikus. Pemeriksaan dilakukan sebanyak tiga kali kemudian dihitung rata-ratanya. Pemeriksaan frekuensi jantung menggunakan mesin elektrokardiogram (EKG) dengan dikalibrasi 1 mV = 20 mm kecepatan 25 mm/detik. Sampel darah untuk pemeriksaan total leukosit dikoleksi dari vena *coccygea* sebanyak 0,25. Pengambilan sampel darah dilakukan tanpa induksi anestesi, lalu sampel darah dimasukkan kedalam vacutainer EDTA kemudian dianalisis menggunakan alat *hematology analyzer* (Purba, 2021).

Analisis Statistik

Data suhu tubuh, detak jantung per menit, napas per menit, total leukosit dianalisis melalui Microsoft Excel dan IBM *statistical product and service solutions* 26 menggunakan metode *one way ANOVA* dengan selang kepercayaan 95%, apabila data berbeda signifikan ($P < 0,05$) dilanjutkan dengan uji *post hoc* Duncan (Purba, 2021). Data presentase bertahan hidup dijelaskan secara deskriptif.

HASIL

Variabel suhu tubuh pada akhir penelitian teramati semua tikus model mengalami penurunan suhu tubuh di bawah normal $\leq 35,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ (hipotermia). Hasil penelitian teramati tidak terdapat perbedaan yang signifikan suhu tubuh antara kelompok yang diterapi dengan NaCl 0,9%, deksametason, dan EKP 50 mg ($P > 0,05$). Perbedaan yang signifikan teramati terjadi antara kelompok NaCl 0,9%, deksametason, dan EKP 50 mg dengan kelompok yang diterapi menggunakan EKP 100 mg ($P < 0,05$) (suhu tubuh lebih rendah dibawah normal) (Tabel 1). Berdasarkan pengamatan teramati kelompok yang diterapi dengan EKP 50 mg memiliki rata-rata suhu akhir mendekati normal dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Variabel jumlah napas per menit, frekuensi jantung, dan total leukosit teramati tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara semua kelompok ($P > 0,05$) (Tabel 1). Hasil pengamatan frekuensi jantung pada akhir penelitian menunjukkan sebagian besar tikus model mengalami peningkatan frekuensi jantung atau takikardi. Hasil pengamatan total leukosit ditemukan mayoritas tikus model mengalami leukopenia.

Jumlah hewan yang mengalami SIRS hingga akhir penelitian pada kelompok yang diterapi dengan NaCl 0,9% dan EKP 100 mg sebanyak dua dari tiga ekor (66%), deksametason 0,75 mg/kg sebanyak satu dari empat ekor (25%), dan EKP 50 mg sebanyak dua dari lima ekor (40%). Jumlah tikus model yang mengalami SIRS hingga akhir penelitian menunjukkan pemberian terapi dengan deksametason dosis 0,75 mg/kg sebagai kontrol positif adalah yang terbaik.

PEMBAHASAN

Perubahan suhu tubuh dengan tampilan hipotermia dapat terjadi pada individu yang mengalami sakit dengan tingkat keparahan berat. Hipotermia mengindikasikan peningkatan respon inflamasi sistemik yang terjadi dan berdampak pada lamanya

waktu kesembuhan, perawatan serta peningkatan kemungkinan kematian (Maait et al., 2021). Respon inflamasi sistemik dapat diamati dengan tampilan abnormalitas suhu (hipertermia atau hipotermia). Hipertermia pada kondisi inflamasi sistemik diregulasi oleh produksi Prostaglandin E₂ (PGE₂) salah satunya dipicu oleh Interleukin 6 (IL-6), sedangkan hipotermia diregulasi oleh aktivitas TNF- α . Mekanisme terjadinya hipotermia saat inflamasi yang melibatkan TNF- α adalah melalui aktivitas *endogenous cryogen* yang dimediasi secara perifer (Tatro, 2000; Wu et al., 2020).

Abnormalitas jumlah napas per menit saat terjadi inflamasi sistemik terjadi melalui mekanisme abnormalitas kondisi saluran pernapasan. TNF- α menyebabkan hiperaktivitas bronkial, dapat meregulasi kerusakan epitel saluran napas, dan menginduksi pelepasan matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) oleh neutrofil. MMP-9 akan meregulasi produksi glikosaminoglikan oleh fibroblas paru. Ekspresi dan aktivitas TNF- α dalam jumlah yang tinggi dan waktu yang lama juga dapat merangsang sintesis kolagen oleh miofibroblas dan fibroblas paru, yang menyebabkan munculnya jaringan fibrosis pada paru yang bersifat ireversibel (Martinez et al., 2020). Usaha tikus putih model dalam menjaga level oksigen dalam tubuh tetap normal teramati melalui tampilan jumlah napas tikus putih model dalam penelitian ini yang menunjukkan respon peningkatan serta penurunan jumlah napas.

Peningkatan ekspresi dan aktivitas TNF- α pada kondisi inflamasi sistemik akan menyebabkan disfungsi fungsi jantung melalui tampilan hipertropi otot jantung, regulasi apoptosis kardiomyosit, dan stimulus sintesis kolagen oleh miofibroblas serta proliferasi fibroblas. Disfungsi jantung akibat inflamasi sistemik akan meningkatkan *cardiac output* dan menurunkan *afterload* sehingga akan muncul tampilan takikardi (Miao et al., 2020; Wibowo et al. 2022). Takikardi juga menjadi sebuah indikasi kompensasi tubuh dalam memenuhi kebutuhan oksigen tubuh. Adanya peningkatan detak jantung memiliki hubungan dengan

Tabel 1 Rataan pengukuran variabel SIRS dengan berbagai jenis terapi pada tikus model setelah bedah CLP dan terapi

Variabel SIRS	Jenis terapi			
	NaCl 0,9%	Deksametason	EKP 50 mg	EKP 100 mg
Suhu tubuh ($^{\circ}\text{C}$)	34,94 \pm 0,370 ^a	34,47 \pm 0,150 ^a	35,06 \pm 0,329 ^a	33,76 \pm 0,569 ^b
Napas (kali/menit)	97,33 \pm 25,70 ^a	112,20 \pm 25,50 ^a	81,60 \pm 4,56 ^a	112,0 \pm 41,80 ^a
Frekuensi jantung (kali/menit)	292,32 \pm 35,21 ^a	281,75 \pm 35,70 ^a	319,20 \pm 74,83 ^a	271,00 \pm 54,61 ^a
Total leukosit (10^3 sel μL^{-1})	6,33 \pm 4,98 ^a	6,00 \pm 1,75 ^a	8,72 \pm 4,57 ^a	4,86 \pm 3,80 ^a

Keterangan: Huruf *superscript* yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan adanya perbedaan nyata antar kelompok perlakuan ($P < 0,05$)

peningkatan jumlah napas pada kondisi inflamasi sistemik yang teramati dari pengamatan penelitian ini.

Aktivitas TNF- α pada kondisi inflamasi sistemik meregulasi terjadinya badai sitokin. Badai sitokin akan meregulasi kematian splenosit dan disfungsi sumsum tulang belakang. Disfungsi sumsum tulang belakang akan menyebabkan penghentian pematangan leukosit, sehingga pasokan dari sumsum tulang tidak memadai untuk progenitor dan hemofagositosis, sehingga tampilan penurunan total leukosit atau leukopenia ditemukan pada kasus inflamasi sistemik. Temuan leukopenia pada tikus putih model dengan bedah CLP sebagai pemodelan inflamasi sistemik atau sepsis serupa dengan penelitian sebelumnya (Belok *et al.*, 2021; Makjaroen *et al.*, 2021). Leukopenia juga terjadi akibat malnutrisi pada tikus putih model penelitian ini. Bedah CLP yang dilakukan menyebabkan disfungsi usus akibat kerusakan permanen pada sekum, hal ini menyebabkan penyerapan nutrisi pada tikus putih model berkurang. Malnutrisi yang terjadi juga turut meregulasi disfungsi sumsum tulang dan limpa (Getawa *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil penelitian tampilan klinis variabel suhu tubuh, napas per menit, frekuensi jantung per menit, total leukosit, dan jumlah hewan yang mengalami SIRS hingga akhir penelitian (72 jam) tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara EKP dan deksametason. EKP 50 mg menunjukkan potensi yang lebih baik dibandingkan dengan EKP 100 mg, sehingga EKP 50 mg memiliki potensi sebagai antiinflamasi sistemik pada tikus putih model *systemic inflammatory response syndrome*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada segenap tim dari Laboratorium Farmasi, Unit Kajian Pengendalian Hama Pemukiman, Rumah Sakit Hewan Pendidikan SKHB IPB. Ucapan terimakasih juga ditujukan pada drh. Tri Isyani Tungga Dewi selaku *attending veterinarian* dan Bapak Yuri Bambang Patria selaku paramedis penelitian yang membantu terlaksananya penelitian ini

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak terkait dalam penelitian ini”..

DAFTAR PUSTAKA

Aliomrani M, Sepand MR, Mirzaei HR, Kazemi AR, Nekonam S, Sabzevari O. 2016. Effects of phloretin on oxidative and inflammatory reaction in rat model of cecal ligation and puncture induced sepsis. *DARU, J Pharm Sci.* 24(1):1–8.

Alsomali A, Mobarki A, Almuhanha M, Alqahtani A, Alhawali Z, Almalki A, Alnasser A, Alghamdi Abdulaziz, Alfaifi A, Alghamdi Ali. 2019. Systemic inflammatory response syndrome after major abdominal surgery. *Int J Med Dev Ctries.* 3(1):113–116.

Alverdy JC, Keskey R, Thewissen R. 2020. Can the cecal ligation and puncture model be repurposed to better inform therapy in human sepsis. *Infect Immun.* 88(9):1–10.

Aritonang EA. 2024. Aktivitas antiinflamasi sistemik ekstrak kecoa *Periplaneta americana* pada tikus model: studi *in silico* dan gambaran klinis. [Tesis]: IPB University.

Baniadam A, Masoumi P, Givi ME, Jalali MR. 2021. Comparison of analgesic and cardiopulmonary effects in epidural injection of lidocaine, bupivacaine and dexmedetomidine following ovariohysterectomy in the dog. *Iran Vet J.* 17(3):14–23.

Belok SH, Bosch NA, Klings ES, Walkey AJ. 2021. Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction. *PLoS One.* 16(6):1–10.

Getawa S, Getaneh Z, Melku M. 2020. Hematological abnormalities and associated factors among undernourished under-five children attending university of gondar specialized referral hospital, Northwest Ethiopia. *J Blood Med.* 11:465–478.

Hrapkiewicz K, Colby L, Denison P. 2013. *Clinical laboratory animal medicine an introduction 4th edition.* Iowa: John Wiley & Sons Inc.

Konopelski P, Ufnal M. 2016. Electrocardiography in rats: A comparison to human. *Physiol Res.* 65(5):717–725.

Li LJ, Wang MZ, Yuan TJ, Xu XH, Dad HA, Yu CL, Hou J, Peng LH. 2019. The crude ethanol extract of *Periplaneta americana* L. stimulates wound healing *in vitro* & *in vivo*. *Chin Med.* 14(1):1–9.

Lu S, Xu S, Chen L, Deng Y, Feng J. 2022. *Periplaneta americana* extract pretreatment alleviates oxidative stress and inflammation and increases the abundance of gut *Akkermansia muciniphila* in diquat-induced mice. *Antioxidants.* 11(9):2–16.

Maait Y, El Khoury M, McKinley L, El Khoury A. 2021. Hypothermia is associated with poor prognosis in hospitalized patients with severe COVID-19 symptoms. *Cureus.* 13:2–6.

Makjaroen J, Thim-Uam A, Dang CP, Pisitkun T, Somparn P, Leelahavanichkul A. 2021. A Comparison between 1 day versus 7 days of sepsis in mice with the experiments on LPS-Activated macrophages support the use of intravenous immunoglobulin for sepsis attenuation. *J Inflamm Res.* 14:7243–7263.

- Martínez JJL, Huang F, Del-Río-Navarro BE, Sánchez-Muñoz F, Muñoz-Hernández O, Giacomani-Martínez A, Hall-Mondragon MS, Espinosa-Velazquez D. 2020. IL-17A and TNF- α as potential biomarkers for acute respiratory distress syndrome and mortality in patients with obesity and COVID-19. *Med Hypotheses*. 144(109935):1–5.
- Miao, Zhou L, Ba H, Li C, Gu H, Yin B, Wang J, Yang XP, Li Z, Wang DW. 2020. Transmembrane tumor necrosis factor alpha attenuates pressure-overload cardiac hypertrophy via tumor necrosis factor receptor 2. *PLoS Biol*. 18(12):1–25.
- Pierini A, Gori E, Lippi I, Ceccherini G, Lubas G, Marchetti V. 2019. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nucleated red blood cells and erythrocyte abnormalities in canine systemic inflammatory response syndrome. *Res Vet Sci*. 126:150–154.
- Purba M. 2021. Profil radiogram, hemogram, dan kimia darah implantasi titanium Ti-6Al-7Nb pada tulang femur tikus. [Tesis]: Institut Pertanian Bogor.
- Rochwerg B, Oczkowski S, Siemieniuk RA, Menon K, Szczeklik W, English S, Agoritsas T, Belley-Cote E, D’Aragon F, Alhazzani W, et al. 2017. Corticosteroids in sepsis: An updated systematic review and meta-analysis (protocol). *BMJ Open*. 7(6):1–6.
- Rosidah I, Ningsih S, Novita Renggani T, Agustini K, Efendi Pusat Teknologi Farmasi dan Medika J, Pengkajian dan Penerapan Teknologi B, Selatan T. 2020. Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus*) galur sprague-dawley jantan umur 7 dan 10 minggu. *J Biotekol Biosains Indones*. 7(1):136–145.
- Tatro JB. 2000. Endogenous antipyretics. *Clin Infect Dis*. 31:190–201.
- Wibowo E, Suandika M, Budi M. 2022. Gambaran surgical apgar score (SAS) perioperatif pada pasien laparotomi di ruang instalasi bedah sentral rumah sakit umum daerah Ajibarang. *J Ilmu Keperawatan Med Bedah*. 5(1):1–14.
- Wu J, Zhang M, Cheng J, Zhang Y, Luo J, Liu Y, Kong H, Qu H, Zhao Y. 2020. Effect of *Ionicerae japonicae* flos carbonisata-derived carbon dots on rat models of fever and hypothermia induced by lipopolysaccharide. *Int J Nanomedicine*. 15:4139–4149.
- Xue N, He M, Li Y, Wu J, Du W, Wu X, Yang Z, Zhang C, Li Q, H X. 2020. *Periplaneta americana* extract promotes intestinal mucosa repair of ulcerative colitis in rat 1. *Acta Cir Bras*. 35(10):1–9.
- Zhang H, Wei L, Zhao G, Yang Y, Liu S, Zhang Z, Jing Z. 2016. *Periplaneta americana* extract used in patients with systemic inflammatory response syndrome. *World J Emerg Med*. 7(1):50–54.