

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber daya alam hayati, dimana sumber daya alam ini juga banyak dimanfaatkan dalam bidang kesehatan tidak hanya sebagai kebutuhan pangan tapi juga dapat dijadikan bahan baku obat tradisional maupun modern. Perkembangan dalam pembuatan obat dari bahan-bahan alam hayati pun semakin berkembang seiring perkembangan jaman dan kecanggihan teknologi yang juga ikut berperan serta. Pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia semakin meningkat, bahkan beberapa bahan alam telah diproduksi secara pabrikasi dalam skala besar. Penggunaan obat tradisional dinilai memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan obat yang berasal dari bahan kimia disamping itu harganya lebih terjangkau. Bahan alam sebagai bahan baku obat semakin berkembang tidak hanya sebagai bahan obat tradisional juga mulai digunakan dalam obat modern yang memanfaatkan senyawa aktif hasil isolasi tumbuhan dengan pertimbangan tumbuhan akan menghasilkan metabolit sekunder yang memiliki struktur molekul dan aktivitas biologi yang berkhasiat dalam menyembuhkan penyakit.

Penggunaan obat tradisional oleh masyarakat yang semakin meningkat mendorong perlunya dilakukan penelitian dan pengembangan lebih lanjut dengan tujuan agar lebih aman dan efektif. Penggunaan obat secara tradisional dalam pembuktiannya dilakukan secara empiris, salah satunya adalah tanaman kecubung. Kecubung ada beberapa jenis, diantaranya kecubung gunung marga *Brugmansia* serta kecubung pendek dan kecubung wuluh marga *Datura*. Kecubung gunung secara empiris telah

digunakan orang sebagai anti asma atau bronkodilator. Bagian tanaman yang digunakan adalah daun dan bunga dengan cara dihisap. Ketersediaan kecubung marga *Brugmansia* lebih banyak dan khasiat serta efeknya belum banyak terpublikasikan (Hutapea, 1993). Senyawa kimia yang terkandung di dalam tanaman ini adanya komponen alkaloid skopolamin, glikosida flavonoida dan polifenol. Alkaloid dalam tumbuhan kecubung terbanyak terdapat di dalam akar dan biji dengan kadar antara 0,4-0,9%, sedangkan dalam daun dan bunga hanya 0,2-0,3% (Sastrapradja, 1978). Alkaloid merupakan senyawa yang dapat memberikan efek bronkodilator. Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki aktivitas biologis sebagai antioksidan yang menunjukkan aktivitas antiinflamasi dan penghambat aktivasi *nuclear factor-kappa B* (NF-κB) serta dapat mengurangi aktivasi NF-κB, yaitu suatu kompleks faktor transkripsi yang sangat berperan dalam ekspresi gen proinflamasi. Selain itu, juga memiliki efek menghambat aktivasi sel mast dan pelepasan histamin, *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), IL-6, dan IL-8.4-7.

Penyakit pada sistem pernafasan menjadi salah satu masalah kesehatan dunia dan banyak diderita masyarakat baik di negara maju maupun negara berkembang adalah asma. Asma adalah penyakit inflamasi kronis saluran nafas yang bersifat *reversible* dengan ciri meningkatnya respon trakea dan bronkus terhadap berbagai rangsangan dengan manifestasi adanya penyempitan jalan nafas yang luas dan derajatnya dapat berubah-ubah secara spontan yang ditandai dengan *mengi* episodik, batuk dan sesak didada akibat penyumbatan saluran nafas (Henneberger *et al.*, 2011). Jalan nafas yang tersumbat menyebabkan sesak nafas, sehingga ekspirasi selalu lebih sulit dan panjang dibandingkan inspirasi, yang mendorong pasien untuk duduk tegak dan menggunkan setiap otot aksesori pernafasan. Penggunaan otot aksesori pernafasan yang tidak terlatih dalam

jangka panjang dapat menyebabkan penderita asma kelelahan saat bernafas ketika serangan atau ketika beraktivitas (Brunner dan Suddard, 2002).

Asma merupakan suatu penyakit inflamasi yang bersifat kronik saluran pernapasan sebagai hasil interaksi faktor imunitas selular maupun humoral. Interaksi antar kedua faktor imunitas tersebut pada asma alergi akan tercermin dalam bentuk *airway hyperresponsiveness* (AHR), bronkokonstriksi, sekresi mukus, dan juga *remodeling*. Komponen selular yang utama pada terjadinya reaksi alergi inflamasi yaitu sel mast, basofil, eosinofil, dan sel-sel *T helper 2* (Th2), sedangkan komponen humoral utamanya yaitu imunoglobulin E (IgE) (Barnes, 2011). Hasil interaksi sel dan mediator pada akhirnya akan meninggikan kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Banyak penelitian mengidentifikasi bahwa ROS, RNS, dan kehilangan pertahanan antioksidan berpartisipasi dalam patogenesis asma (Comhair & Erzurum, 2010).

Asma salah satu penyakit yang tidak bisa disembuhkan secara total. Salah satu pengobatan asma yang saat ini sedang dikembangkan adalah dengan menggunakan obat herbal. Masih banyak obat-obatan tradisional nusantara yang belum dikaji secara ilmiah khasiatnya (Handayani, 2001).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan (Anisa dan Soemardji, 2013), ekstrak air bunga kecubung gunung memberi efek bronkodilator pada dosis 25 mg/kgBB. Senyawa terpenting dalam kecubung gunung adalah alkaloid. Salah satu alkaloid yang terkandung dalam kecubung gunung adalah hiosiamin dan skopolamin, kedua zat tersebut dapat melebarkan kembali saluran nafas yang menyempit akibat serangan asma (Dalimartha, 2000).

Penelitian kali ini dilakukan dengan tujuan mengetahui pengaruh terhadap aktivitas fisik pada kapasitas paru mencit model asma dan

kerusakan sel alveoli jika diberikan ekstrak air *Brugmansia suaveolens* secara inhalasi dengan tingkatan dosis yang berbeda-beda. Pada penelitian ini mencit dibuat menjadi asma melalui induksi dengan ovalbumin secara intraperitoneal (i.p) yang akan merangsang terjadinya alergi yang disebabkan oleh reaksi imunologik spesifik yang ditimbulkan oleh alergen (Abbas & Lichtman, 2003), dimana alergen yang masuk ke dalam tubuh akan didegradasi oleh *Antigen Presenting Cell* (APCs) menjadi peptida-peptida untuk selanjutnya dipresentasikan pada sel limfosit T CD4<sup>+</sup> atau yang lebih dikenal dengan sel Th<sub>0</sub>. Sel T CD4<sup>+</sup> dapat berdiferensiasi menjadi sel CD4<sup>+</sup> Th<sub>1</sub> dan T CD4<sup>+</sup> Th<sub>2</sub> (Baratawidjaja, 2004). Ovalbumin melalui sel T CD4<sup>+</sup> Th<sub>2</sub> memicu produksi sel mast, paparan ovalbumin berikutnya akan menimbulkan degradasi sel mast yang akan memproduksi lipid mediator (termasuk histamin) sehingga timbul alergi inflamasi pada saluran nafas yang akan bermanifestasi sebagai asma alergi alergen (Abbas & Lichtman, 2003).

Penelitian kali ini, selain menggunakan ekstrak air bunga kecubung gunung pada pengobatan asma mencit juga menggunakan obat sintesis sebagai pembanding yaitu salbutamol yang memiliki efek sama dalam pengobatan asma, salbutamol merupakan salah satu obat sintesis dari golongan agonis β<sub>2</sub>. Inhalasi salbutamol memiliki *onset* (mula kerja) yang singkat dan durasi (lama kerja) yang cepat.

Penelitian ini dilakukan pada hewan coba lebih kecil yaitu pada mencit putih (*Mus musculus* L.) berjenis kelamin jantan. Alasan pemilihan mencit sebagai hewan coba karena, mencit memiliki kesamaan secara fisiologis dengan hewan lainnya terutama hewan mamalia, keamanan dalam penyimpanan karena ukuran mencit kecil sehingga mudah disimpan dan dipelihara, cepat beradaptasi dengan lingkungan yang baru dan harganya relatif murah.

Berdasarkan penelitian sebelumnya dari Anisa dan Soemardji (2013) pada pemberian ekstrak air daun kecubung gunung yang dilakukan pada tikus mengidentifikasi bahwa pada dosis 25 mg/kg BB memberikan efek bronkodilator, oleh karena itu berdasarkan landasan hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut maka dapat digunakan dosis 0,35mg/20gBB/hari; 0,7 mg/20gBB/hari; 1,4 mg/20gBB/hari pemberian dosis secara inhalasi dengan tujuan semua dosis yang digunakan masuk rentang efek bronkodilator dan tidak boleh melebihi dosis 5000 mg/kg BB pada pengujian toksisitas akut.

Ekstrak yang diberikan pada hewan coba merupakan ekstrak yang diperoleh dengan metode ekstraksi cara panas yaitu menggunakan dekok dan pelarut yang digunakan adalah air yang dilakukan selama 30 menit pada suhu 90-100<sup>0</sup>C (Ditjen POM, 2000). Ekstrak yang telah didapatkan kemudian dilakukan pengeringan dengan menggunakan *freeze dry* selama ± 27 jam. Pemisahan alkaloid pada ekstrak dengan menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT), fase gerak yang terpilih yaitu aseton : air : amoniak (90:7:3 % v/v), sedangkan fase diam yang digunakan adalah silika gel F<sub>254</sub>. Plate yang telah dieluasi disemprot dengan pereaksi Dragendroff, apabila positif alkaloid akan yang ditunjukkan dengan Rf 0,71 dan berwarna jingga. Pengamatan dilakukan di bawah lampu UV yang dipasang dengan panjang gelombang emisi 254 nm dan 366 nm.

Ekstrak kering yang didapat akan diberikan kepada hewan coba sesuai dosis yang telah ditetapkan. Pemberian ekstrak pada hewan coba dengan cara inhalasi menggunakan alat nebulizer. Penelitian menggunakan 24 ekor mencit putih berjenis kelamin jantan, yaitu 2 kelompok kontrol, 1 kelompok pembanding, 3 kelompok ekstrak yang dibagi dalam 3 dosis yang berbeda yaitu 0,35 mg/20gBB/hari; 0,70 mg/20gBB/hari; 1,4 mg/20gBB/hari yang diberikan secara inhalsi. Pembagian tingkatan dosis

mengacu pada hasil penelitian yang telah dilakukan pada penelitian terdahulu.

Penelitian dilakukan selama 34 hari, dimana penelitian dilakukan terhitung dari tahap adaptasi selama 1 minggu, kemudian dilakukan tahap pemaparan asma sebanyak dua tahapan. Untuk tahap pertama pemaparan OVA dilakukan secara i.p sebanyak 2 kali yakni pada hari ke-8 dan hari ke-22, sedangkan pemaparan OVA tahap kedua dilakukan secara inhalasi dimana hewan coba dimasukkan dalam kotak yang telah dihubungkan dengan selang nebulazer dan dilakukan penguapan selama 20 menit. Pemaparan OVA secara inhalasi dilakukan pada hari ke-29, 31 dan 33, dimana pemberian OVA diikuti dengan pemberian ekstrak air kecubung gunung dan salbutamol sebagai obat pembanding dengan perlakuan yang sama secara inhalasi pada hari yang sama. Untuk pemberian ekstrak air bunga kecubung gunung dan salbutamol tanpa pemberian OVA dilakukan pada hari ke-31 dan 32, dilakukannya pemberian ekstrak dan salbutamol berselang-seling dengan pemberian OVA secara inhalsi untuk mencegah kematian hewan coba akibat pemaparan senyawa OVA sehingga harus diberikan ekstrak dan salbutamol sesuai waktu yang telah ditentukan. Untuk pengujian aktivitas pada hewan coba dilakukan sebanyak 3 kali yaitu sebelum dilakukan pemaparan OVA pertama secara i.p, kemudian setelah dilakukan pemaparan OVA kedua secara i.p pada dan pada hari terakhir penelitian hari ke-34 dimana juga dilakukan terminasi setelah pengujian aktivitas fisik. Pengujian aktivitas fisik yang dilakukan pada hewan coba yaitu *rotarode* dan *evation box* yang bertujuan untuk mengukur kapasitas paru hewan coba sebelum dan setelah dilakukan pemaparan OVA dan pemberian ekstrak air bunga kecubung gunung serta obat pembanding yakni salbutamol.

Terminasi pada hewan coba dilakukan untuk mengambil organ yang digunakan dalam pengamatan histopatologi bronkus dimana sel yang akan diamati adalah sel epitel alveoli yang mengalami kerusakan. Sel epitel alveoli tipe 1 merupakan sel skuamosa dengan diameter sekitar 2000-3000  $\mu\text{m}$  (Ware & Matthay, 2005). Sel tipe 1 tersusun membentuk dinding alveoli. Jumlah sel tipe 1 sekitar 1/3 jumlah keseluruhan sel epitel alveoli, namun melapisi hampir 95% permukaan alveoli (Groppe & Wiener-Kronish, 2008). Sel epitel alveoli tipe 1 berperan penting pada pertukaran gas secara pasif, juga berperan pada transpor cairan serta ion ke dalam dan keluar alveoli, selain itu berperan pada ekspresi transkripsi protein yang tidak bisa diekspresikan oleh sel tipe 2, misalnya *aquaporin-5* yang merupakan protein utama yang mampu mengepresikan cairan melalui kanal cairan (Folkesson & Matthay, 2010).

Kerusakan epitel alveoli mengakibatkan penurunan kemampuan untuk *remove* cairan pada alveoli, sehingga memperlambat resolusi edema paru (Piiper, 1996). Proses resolusi bertujuan untuk menjaga kantung alveoli tetap kering, melalui proses transpor aktif ion dan cairan secara transeluler dan paraseluler. Edema paru dapat menyebabkan gagal napas dan berakibat fatal. Berdasarkan latar belakang diatas maka dari pada itu, penelitian ini akan menguji pengaruh ekstrak air bunga kecubung gunung terhadap aktivitas fisik sebagai parameter kapasitas paru dan kerusakan alveoli pada mencit model asma sebagai obat anti asma yang menggunakan indikator.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka permasalahan dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah pemberian secara inhalasi ekstrak air kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) pada tingkat dosis 0,35 mg/20gBB/hari, 0,70 mg/20gBB/hari, dan 1,4 mg/20gBB/hari berpengaruh terhadap aktivitas fisik pada kapasitas paru mencit model asma?
2. Bagaimana pengaruh pemberian secara inhalasi ekstrak air kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) terhadap kerusakan sel alveoli?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengamati pengaruh pemberian ekstrak air kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) secara inhalasi pada tingkat dosis 0,35 mg/20gBB/hari, 0,70 mg/20gBB/hari, dan 1,4 mg/20gBB/hari terhadap aktivitas fisik pada kapasitas paru mencit model asma.
2. Mengamati pengaruh pemberian ekstrak air kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) secara inhalasi terhadap kerusakan sel alveoli.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka hipotesis yang dapat dibuat dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) yang diberikan secara inhalasi dengan tingkatan dosis yang berbeda menyebabkan perubahan aktivitas fisik pada kapasitas paru mencit model asma.

2. Ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) yang diberikan secara inhalasi dengan tingkatan dosis yang berbeda mengurangi kerusakan sel alveoli.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Penelitian tentang pengaruh pada pemberian ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) terhadap aktivitas fisik pada kapasitas paru mencit model asma selama 34 hari dapat memberi informasi yang dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya.
2. Dapat memberi informasi yang berguna dalam penggunaan tumbuhan bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) kepada masyarakat.