

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Asma merupakan penyakit kronik pada saluran pernafasan yang mengakibatkan terjadinya penyempitan saluran pernafasan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memaparkan bahwa 100-150 juta orang di dunia adalah penderita asma. Sedangkan di Indonesia 2-5% penduduk Indonesia menderita asma. Pada ilmu kedokteran hewan asma banyak dijumpai pada kucing dan anjing. Pada negara maju seperti Australia, kejadian asma banyak menyerang kucing daripada anjing (Miklosi, 2007). Lebih dari 800.000 populasi kucing domestik di Amerika menderita asma baik akut maupun kronis. Dalam kondisi ini, gangguan pernapasan yang sering didiagnosis pada kucing tidak dapat disembuhkan. Apabila tidak dicegah dan ditangani dengan baik, maka diperkirakan akan terjadi peningkatan prevalensi yang lebih tinggi lagi pada masa yang akan datang serta mengganggu proses tumbuh kembang dan kualitas hidup penderita (Ewing 2014).

Asma pada hewan dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya adalah infeksi rongga mulut yang telah diketahui mampu menyebabkan keadaan asma pada anjing dan polusi udara yang mampu menyebabkan gangguan pernafasan pada kucing. Terdapat banyak bakteri gram negatif yang bersifat anaerob pada plak gigi hewan yang dapat menyebabkan infeksi rongga mulut dan memperparah gejala asma. *Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri patogen penyebab infeksi rongga mulut (Darveau, *et al.*, 2002). Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Utomo (2012) paparan lipopolisakrida (LPS) dari bakteri

gram negatif *Phorphyromonas gingivalis* mampu meningkatkan tingkat keparahan asma. Bakteri ini banyak dijumpai pada plak gigi kucing dan anjing.

Lipopolisakarida dari *Porphyromonas gingivalis* akan membentuk interaksi LPS-LBP melalui Toll-like receptors-4 (TLR-4). Proses tersebut dapat mengaktivasi Th2 dan sel-sel mediator inflamasi lainnya (Wang and Ohura, 2002; Eisenbarth *et al.*, 2002). Sel mast, eosinofil, neutrofil, dan makrofag merupakan sel inflamasi yang seringkali muncul pada respon asma (PDPI, 2003). Protease merupakan enzim proteolitik yang dilepaskan oleh sel mast, makrofag, dan neutrofil (Venkatasamy and Spina, 2007). Protease berfungsi untuk proses pertumbuhan, pematangan, proliferasi, dan berfungsi sebagai mediator inflamasi pada respon alergi. Menurut Reed and Kita (2004), pada kondisi asma, protease akan meningkat pada saluran pernapasan. Tingginya aktivitas protease dapat menunjukkan keparahan kondisi asma. Aktivitas protease yang berlebihan dapat merusak dan mengganggu fungsi saluran pernapasan melalui degradasi makromolekul, matriks ekstraseluler, dan kerusakan epitel (Caughey, 2011). Respon inflamasi kompleks pada asma melibatkan berbagai jenis sel inflamasi termasuk sel mast. Sel mast yang tersensitasi pada kejadian asma mengandung eosinofil faktor kemotaktik, seperti interleukin (IL) (-1, 2, 3, 4, 5), *macrophage colony-stimulating factor*, *interferon- γ* , dan *tumor necrosis factor- α* (McKeever, 2004). Interleukin-1 merupakan sitokin polipeptida yang dihasilkan pada proses inflamasi dengan spektrum aktivitas imunologik luas. Beberapa penelitian menunjukkan peranan IL-1 sebagai mediator inflamasi penyakit dengan onset akut dan kronik (Byers and Dhupa, 2005).

Tujuan pengobatan penyakit asma selama ini ialah membebaskan penderita dari serangan yang timbul saat terjadi alergi (terapi simptomatis). Kortikosteroid dan bronkodilator merupakan agen yang paling efektif dalam pengobatan asma pada kucing. Menurut Ewing (2014) terapi kortikosteroid efektif digunakan untuk menghalangi respon inflamasi, namun terapi kortikosteroid yang diberikan dalam waktu yang lama, meningkatkan resiko terjadinya pankreatitis, serta diabetes. Oleh sebab itu diperlukan terapi yang tepat namun rendah efek samping untuk hewan peliharaan.

Terapi dengan menggunakan obat yang berasal dari tanaman dapat menjadi terapi yang efektif. Tanaman di Indonesia merupakan salah satu dari tujuh negara yang memiliki keanekaragaman hayati terbesar. Indonesia berpotensi untuk mengembangkan obat herbal yang dimanfaatkan melalui lebih dari 1000 spesies tumbuhan lokal (Radji, 2005). Salah satu tanaman yang berkhasiat besar dalam mengobati berbagai jenis penyakit adalah sirih merah (*Piper crocatum*). Sirih merah (*Piper crocatum*) telah diteliti mempunyai bioaktivitas sebagai antibakteri terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif (Juliantina *et al.* 2009), aktivitas antioksidan (Suratmo, 2010), serta aktivitas antiinflamasi (Arbianti, 2008). Senyawa fitokimia yang terkandung dalam daun sirih merah meliputi alkaloid, saponin, tannin, dan flavonoid (Puruhito dalam Sudewo, 2008). Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini akan mengkaji aktivitas protease dan ekspresi (IL-1) pada hewan model asma setelah pemberian terapi ekstrak daun Sirih merah (*Piper crocatum*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut :

1. Apakah pemberian ekstrak daun Sirih merah (*Piper crocatum*) berpengaruh terhadap ekspresi Interleukin-1 (IL-1) organ paru pada tikus (*Rattus norvegicus*) model asma yang terpapar LPS ?
2. Apakah terjadi penurunan aktivitas protease pada organ paru tikus (*Rattus norvegicus*) model asma yang telah diterapi dengan menggunakan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) ?

1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disebutkan, maka penelitian ini dibatasi pada :

1. Hewan model yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) betina strain wistar dengan berat badan 150-250 gram dan umur 8-12 minggu yang didapat dari Laboratorium Biokimia, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya – Malang. Penggunaan hewan model dalam penelitian telah mendapatkan laik etik. (Lampiran 11).
2. Pembuatan hewan model asma dengan cara injeksi secara intraperitoneal ovalbumin (OVA) 10 µg/ekor dengan adjuvan Alumunium Hidroksida (Al(OH)₃) dalam PBS dan ovalbumin secara inhalasi dengan menggunakan nebulizer 1mg/ekor selama 20 menit. Lipopolisakarida (LPS) yang

digunakan adalah LPS dari bakteri *Phorpyromonas gingivalis* dan diinduksi 1µg secara intrasulkuler. Lipopolisakarida digunakan untuk memperparah gejala asma (Utomo, 2012).

3. Ekstrak tanaman yang digunakan adalah daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan pelarut metanol, diperoleh dari UPT Materia Medica Kota Batu yang sudah dilengkapi dengan taksonomi, morfologi, nama simplisia serta kandungannya (Lampiran 1) .
4. Dosis terapi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) didapatkan dari ekstrak air dan dosis yang diberikan pada tikus model asma yaitu sebesar 25 mg/kg BB, 50 mg/kg BB dan 75 mg/kg BB selama 2 minggu dimulai pada hari ke-22 yang diberikan menggunakan alat bantu sonde.
5. Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah aktivitas enzim protease yang dihitung menggunakan metode perhitungan Walter dan ekspresi Interleukin-1 (IL-1) yang diamati dengan metode imunohistopatologi.

1.4 Tujuan

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui ekspresi Interleukin-1 (IL-1) pada tikus (*Rattus norvegicus*) model asma yang terpapar LPS setelah diterapi dengan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*).

2. Mengetahui adanya penurunan aktivitas protease pada tikus (*Rattus norvegicus*) model asma yang terpapar LPS setelah diterapi dengan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*).

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk membuktikan pengaruh pemberian Ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap penurunan aktivitas protease dan ekspresi Interleukin-1 (IL-1) pada hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) asma yang terpapar LPS dan membuktikan bahwa ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dapat digunakan sebagai kandidat terapi asma yang terpapar LPS.

