

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Alergi adalah suatu perubahan reaksi atau respon pertahanan tubuh yang menolak dan tidak tahan terhadap zat-zat yang sebenarnya tidak berbahaya (Candra *et al.*, 2011). Clemens von Pirquet pada tahun 1906 menggunakan istilah alergi untuk pertama kali sebagai perubahan kemampuan tubuh dalam merespon substansi asing bila terpajan dengan bahan yang sama untuk kedua kalinya atau lebih. Reaksi alergi dapat mempengaruhi hampir semua jaringan atau organ dalam tubuh, dengan manifestasi klinis tergantung pada organ target. Manifestasi klinis umum dari alergi termasuk asma, dermatitis atopik, rhinitis alergi, dan urtikaria/angioedema (Paramita, 2011). Meningkatnya angka kejadian alergi selama 20 tahun terakhir dapat menimbulkan masalah bagi dunia kesehatan. Alergi ditimbulkan karena perubahan reaksi tubuh (menjadi rentan) terhadap suatu bahan yang ada dalam lingkungan hidup kita sehari-hari.

Asma merupakan salah satu gejala alergi berupa suatu sindroma yang sangat kompleks melibatkan berbagai sel inflamasi, antigen, faktor genetik, mediator dan sitokin. Subtipe yang terlibat pada asma adalah subtipe *T helper 2* (Th2) yang bertugas mensekresi berbagai sitokin yang bertanggung jawab bagi berkembangnya reaksi tipe lambat atau *cell-mediated hypersensitivity reaction*. Sel Th2 merupakan bagian dari sel limfosit *T helper* (CD⁴⁺) yang dibedakan menjadi Th1 dan Th2. Sel Th1 mensekresi interferon γ (IFN- γ), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *granulocyte monocyte colony stimulating factor* atau GM-CSF,

interleukin-2 (IL-2) dan IL-3. Sedangkan Th2 mensekresi IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 dan GM-CSF. Masuknya alergen akan ditangkap oleh sel pengenal antigen (*Antigen Presenting Cell/APC*). Antigen akan diproses di dalam APC dan dengan bantuan *Major histocompatibility* (MHC) kelas II antigen diperkenalkan kepada sel limfosit T. Ciri antigen spesifik akan dibawa oleh limfosit T, teraktivasi dan berdiferensiasi ke profil Th2. Th2 akan merangsang IL-4 dan IL-13, sehingga memacu sel limfosit B untuk mensintesa IgE (Ardinata, 2008).

IgE diproduksi oleh sel plasma yang terletak pada *lymph node* dan daerah yang mengalami reaksi alergi. IgE berbeda dengan antibodi yang lain dalam hal lokasinya. IgE sebagian besar menempati jaringan dan berikatan dengan permukaan sel mast dengan reseptornya yang disebut *high affinity IgE receptors* (FcεRI). Ikatan antigen dengan IgE menyebabkan terjadinya penggabungan silang antar reseptor yang akan mengaktifkan sel mast yang menyebabkan degranulasi sel mast dan tersekresinya mediator kimia dari sel mast (Rifa'i, 2011), seperti histamin, protease, heparin sulfat, prostaglandin, sistenil leukotrin, *chemokine* dan sitokin (Holgate, 2000).

Kebocoran mikrovaskuler yang terinduksi mediator inflamasi melibatkan eksudasi plasma ke dalam saluran nafas. Penyempitan lumen saluran nafas disebabkan oleh kebocoran plasma protein yang menginduksi penebalan dan edema dinding saluran nafas, sehingga menyebabkan kontraksi otot pernafasan dan reaksi ini berlangsung selama 1-2 jam. Reaksi ini disebut *early onset* pada asma. Sel-sel inflamasi eosinofil, basofil, neutrofil dan makrofag akan digerakkan dan diaktifkan oleh degranulasi sel mast beserta limfosit T subtipe Th2, melalui

pembentukan molekul adhesi yang disebabkan aktivitas sel endotel. Reaksi ini terjadi pada 4-8 jam setelah reaksi pertama dan disebut sebagai reaksi tipe lambat. Reaksi ini menyebabkan kedatangan sel-sel radang sehingga meningkatkan pelepasan mediator (Ardinata, 2008). Terapi yang dapat dilakukan untuk mengatasi gejala alergi pada saluran pernafasan adalah dengan menggunakan antialergi.

Indonesia sebagai penghasil tumbuhan obat mempunyai sekitar 30.000 jenis flora di hutan tropika Indonesia, sekitar 9.600 spesies merupakan tumbuhan obat penting bagi industri obat tradisional (Kusuma dan Zaky, 2005). Dari 30.000 jenis tanaman herbal itu baru sedikit yang dimanfaatkan. Padahal permintaan atas obat-obatan herbal kian meningkat dari tahun ke tahun (Marimbo, 2007). Pemanfaatannya sangat beragam meliputi pemanfaatan sebagai aditif makanan, pengobatan, bahan bangunan, ritual keagamaan dan sebagainya.

Saat ini, penelusuran senyawa obat dari berbagai tanaman terus dilakukan, salah satunya adalah kandungan senyawa aktif yang berasal dari *Aegle marmelos* Correa (*Rutaceae*). Maja (*Aegle marmelos* Correa), suku jeruk-jerukan atau *Rutaceae*) adalah tumbuhan berbentuk pohon yang tahan lingkungan keras tetapi mudah luruh daunnya dan berasal dari daerah Asia tropika dan subtropika. Tanaman ini biasanya dibudidayakan di pekarangan tanpa perawatan dan dipanen buahnya. Berbagai hasil penelitian mengenai senyawa aktif pada tumbuhan ini telah dilaporkan, diantaranya senyawa tanin, skimianin, minyak esensial (sebagian besar kariofilena, sineol, sitral, sitronelal, D-limonena, dan eugenol), sterol triterpenoid termasuk lupeol, β - dan γ -sitosterol, α - dan β - amirin, flavonoid

(sebagian besar rutin) dan kumarin termasuk aegelin, marmesin, umbelliferon, dan golongan steroid (Saleh, 2009). Kulit batang dan korteks akar tumbuhan *Aegle marmelos* mengandung turunan kumarin dan berdasarkan data difraksi sinar-X senyawa tersebut adalah marmin [7-(6',7'-dihidroksigeranil-oksi) kumarin] (Gupta *et al.*, 2006). Senyawa aktif lain yang ditemukan dari kulit batang dan korteks akar tanaman ini diantaranya aegelin, lupen-ol, lupen-on, epoksiaurapten, triterpen hopana dan aurapten (Riyanto, 2003)

Nugroho, *et al* (2013) berpendapat bahwa ekstrak organik dari daun *Aegle marmelos* Correa memiliki aktivitas sebagai anti inflamasi akut dan subakut. Ekstrak metanolik dan ekstrak air dari biji *Aegle marmelos* Correa menunjukkan aktivitas anti inflamasi yang cukup baik terhadap inflamasi akut dan kronis. Ekstrak air dari kulit batang akar *Aegle marmelos* Correa juga menunjukkan aktivitas sebagai anti inflamasi terhadap inflamasi akut dan kronis yang cukup baik (Benni *et al.*, 2011). Mekanisme senyawa-senyawa dalam *Aegle marmelos* Correa sebagai anti inflamasi diduga berhubungan dengan interaksi senyawa tersebut dengan enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam membentuk asam arakidonat menjadi prostaglandin (Nugroho *et al.*, 2013). Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang menyebabkan timbulnya rasa perih, panas maupun edema (pembengkakan), yang nantinya mengakibatkan terjadinya perekrutan mediator inflamasi lain atau migrasi eosinofil pada tempat peradangan. Bila mediator inflamasi terbentuk berlebihan, maka timbullah reaksi hipersensitivitas dan alergi (Tjay dan Rahardja, 2002). Penelitian ini mencoba untuk menelusuri lebih lanjut tentang aktivitas golongan senyawa pada *Aegle*

marmelos sebagai antialergi. Selain itu, penelitian ini juga mencoba untuk menentukan pendekatan terapi yang didasarkan pada peranan sel mast dalam menstimulasi proses pembentukan dan perekrutan eosinofil.

B. RUMUSAN MASALAH

1. Apakah golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak korteks *Aegle marmelos* yang diduga berpotensi sebagai antialergi dengan melalui analisis kromatografi lapis tipis (KLT) densitometri ?
2. Apakah ekstrak korteks *Aegle marmelos* Correa dapat menghambat migrasi eosinofil trakhea secara *in vivo* ?
3. Berapakah dosis optimal ekstrak korteks *Aegle marmelos* Correa yang dapat digunakan untuk penghambatan migrasi eosinofil trakhea secara *in vivo* ?

C. KEASLIAN PENELITIAN

Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian tentang aktivitas antialergi golongan senyawa yang berasal dari *Aegle marmelos* melalui inhibisi migrasi eosinofil trakhea. Beberapa penelitian lain yang terkait dengan judul penelitian ini adalah hubungan pemberian ekstrak patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dengan variabel ekstrak patikan kebo dan sel mast (Hermawan, 2009). Penelitian lainnya yaitu interaksi antara senyawa aktif dari *Aegle marmelos* Correa sebagai agen anti inflamasi dengan reseptor COX-1 dan COX-2 (Nugroho *et al.*, 2013) dan efek pemaparan Ovalbumin aerosol terhadap Eosinofilia Bronkus pada mencit Balb/C (Diding, 2007), serta hubungan pemberian ekstrak patikan kebo terhadap hitung Eosinofil darah tepi (Prihandhi, 2010).

Dari penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan data-data ilmiah yang dapat mendukung penelitian sebelumnya, sehingga diperoleh informasi farmakologi dan imunologi yang lebih lengkap.

D. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi golongan senyawa ekstrak, mempelajari aspek mekanisme farmakologi dan dosis optimal ekstrak korteks *Aegle marmelos* Correa sebagai antialergi pada tikus terinduksi ovalbumin melalui penghambatan migrasi eosinofil trakhea secara *in vivo*.

E. MANFAAT PENELITIAN

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah pada penelitian aktivitas *Aegle marmelos* tahap selanjutnya. Selain itu, Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan *Aegle marmelos* sebagai antialergi yang berasal dari bahan alam.