

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang penelitian

Istilah alergi digunakan pertama kali oleh Clemens von Pirquet pada tahun 1906 yang diartikan sebagai perubahan kemampuan tubuh merespon suatu kondisi asing bila terpajan dengan bahan yang sama untuk kedua kalinya atau lebih (Baratawidjaya *et.al.*, 2010). Prevalensi alergi mengalami kenaikan pada dekade terakhir terutama pada sosial ekonomi tinggi dan daerah industri (Brockow *et.al.*, 2009). Hingga saat ini, angka kejadian karena alergi di seluruh dunia mencapai 30%. Penyakit yang sering berhubungan dengan reaksi alergi antara lain adalah asma alergi, rhinitis alergi, konjunktivitis, dermatitis, urtikaria, hipersensitivitas obat dan makanan (Johansson, 2009). Reaksi alergi dapat terjadi dengan cepat, terjadi akibat ikatan silang antara alergen dan IgE pada permukaan sel mast sehingga menginduksi pelepasan mediator vasoaktif. Termasuk asma, rhinitis alergi, urtikaria dan dermatitis atopik (Baratawidjaya, *et.al.*, 2010).

Penyempitan saluran napas merupakan gejala alergi yang disebabkan oleh kontraksi otot polos trakea. Histamin memainkan peran penting dalam saluran napas kontraksi otot polos. Aktivasi reseptor histamin H₁ menginduksi obstruksi jalan napas pada manusia oleh histamin. Terapi gejala alergi pada saluran pernapasan dapat menggunakan zat yang menghambat interaksi histamin dengan reseptornya. Zat ini bernama antagonis reseptor histamin (antihistamin). Obat-obatan telah digunakan secara luas untuk mengobati

alergi. Mekanisme antihistamin adalah antagonis reseptor histamin, terutama reseptor H₁ (Nugroho, *et.al.*, 2013).

Hal ini juga diketahui bahwa histamin dilepaskan dari jaringan dalam anafilaksis. Baru-baru ini menunjukkan bahwa sebagian besar histamin jaringan terletak di sel mast (Riley and West, 1953, Riley, 1953a, *sit* Anas, 2011). Sel mast telah lama dianggap terlibat dalam banyak proses inflamasi yang berbeda, baik akut maupun kronis, termasuk bertindak dalam reaksi hipersensitivitas (Anas, 2011).

Penggunaan tumbuhan sebagai obat sangat luas penggunaannya dimasyarakat karena merupakan suatu hal yang turun-temurun dilakukan oleh masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit. Dengan banyaknya tumbuhan didunia ini, maka terdapat banyak pula zat-zat yang diduga sebagai obat. Tumbuhan dan berbagai kandungan senyawa berkhasiat telah banyak dilakukan isolasi untuk dikembangkan sebagai pengobatan penyakit tertentu. Termasuk di Indonesia, sebagai Negara dengan biodiversitas nomor dua di dunia memiliki banyak potensi untuk mengembangkan pengobatan berbahan dasar dari alam.

Pengembangan senyawa-senyawa baru terus dilakukan hingga saat ini, salah satunya adalah kandungan senyawa aktif yang berasal dari *Aegle marmelos* Correa (Rutaceae). *Aegle marmelos* Correa, juga disebut sebagai *Crataeva marmelos* Linn. dan *Crataeva religiosa* Ainslie, adalah tanaman keluarga *Rutaceae*. Tanaman ini berasal dari dan tumbuh secara luas di beberapa wilayah Tenggara dan Negara-negara Asia Selatan seperti India, Sri

Lanka, Indonesia, Malaysia dan Vietnam (Backer and van den Brink, 1965; Bentley and Trimmen, 1983, *sit* Anas, Y., 2011). Di Indonesia tanaman ini dikenal dengan nama Maja, Majapahit, Modjo, Bilak, sedangkan dikawasan Asia selatan tanaman ini dikenal dengan nama Bael, Beli, Bergiri dan Sirphal. Berbagai senyawa aktif telah berhasil diisolasi dari tanaman ini, diantaranya senyawa triterpen lupenon dan lucpol, stigmasterol, dan sitosterol, dua senyawa alkaloid aegelin dan skimmiamin, marmin, zeorin, dustanin, aurepten dan epoksiaurepten. Marmin [(7-(6', 7' dihidroksigeranil-oksi) kumarin] merupakan salah satu senyawa aktif turunan kumarin yang banyak terkandung pada kulit batang dan kortek akar *Aegle marmelos* Correa (Agista *et.al.*, 2013).

Watanabe (2005) menyimpulkan bahwa atom O yang terikat pada C nomor 7 dari struktur induk kumarin memiliki peranan yang sangat penting dalam menghambat pelepasan berbagai mediator (histamin, enzim β -heksosaminidase dan mediator lainnya) dari kultur sel mast *rat basophilic leukimia* (RBL-2H3), sehingga senyawa turunan kumarin tersebut berpotensi untuk dikembangkan sebagai anti-alergi. Berdasarkan struktur kimia, marmin merupakan salah satu senyawa turunan kumarin dengan substitusi atom O pada C nomor 7 struktur induk kumarin. Marmin sangat ampuh untuk menghambat pelepasan histamin dari kultur sel RBL-2H3 melalui penghambatan Ca^{2+} serapan in vitro marmin pada konsentrasi 100 μM menekan pelepasan histamin oleh lebih dari 60% dibandingkan kontrol dari kultur sel RBL-2H3 yang diinduksi secara imunologik dengan DNP_{24} -BSA. Marmin juga mampu

menghambat masuknya Ca^{2+} ekstraseluler ke dalam sel RBL-2H3, kemudian menghambat pelepasan histamin sebesar 70% dibandingkan dengan kelompok kontrol (Nugroho, *et.al.*, 2012). Hasil penelitian *in vitro* tersebut menyimpulkan bahwa ekstrak *Aegle marmelos* Correa juga memiliki prospek yang sangat cerah untuk dikembangkan sebagai anti-alergi.

Untuk dapat digunakan sebagai antialergi, maka harus dilengkapi dengan data uji *in vivo*. Berdasarkan uraian diatas peneliti akan mempelajari tentang aktivitas ekstrak *Aegle marmelos* Correa sebagai antialergi pada tingkat *in vivo*.

Hal ini bersesuaian dengan firman Allah SWT dalam surat Ar-Ra'd ayat 4 yang menyebutkan sebagai berikut:

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُتَجَاوِرَاتٌ وَجَنَّاتٌ مِّنْ أَعْنَابٍ وَزُرْعٌ وَنَخِيلٌ
صِنَوَانٌ وَغَيْرُ صِنَوَانٍ يُسْقَى بِمَاءٍ وَاحِدٍ وَنُفِضَ لِبَعْضِهَا عَلَى بَعْضٍ
فِي الْأَكْثَلِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ ﴿٤﴾

Artinya:

Dan di bumi ini terdapat bagian-bagian yang berdampingan, dan kebun-kebun anggur, tanaman-tanaman dan pohon korma yang bercabang dan yang tidak bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebahagian tanam-tanaman itu atas sebahagian yang lain tentang rasanya. Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berfikir. **(QS: Ar-Ra'd Ayat: 4)**

Ayat ini menjelaskan tentang keanekaragaman spesies dan keanekaragaman gen. Walaupun sama-sama tumbuhan yang sama, dan diberi air yang sama, setiap tumbuhan seringkali menghasilkan pohon yang berbeda dalam hal kualitas serta mempunyai khasiat yang berbeda-beda pula.

Pada penelitian ini dilakukan secara *in vivo* menggunakan tikus yang terinduksi asma dengan pemberian ekstrak kortek *Aegle marmelos* Correa selama 14 hari. Pada penelitian ini juga dilakukan identifikasi senyawa poten terhadap penghambatan pelepasan histamin (H_1 , degranulasi sel mast) menggunakan metode *molecular docking*. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran ikatan senyawa yang menghambat degranulasi sel mast pada target reseptor $Fc\epsilon RI$.

B. Perumusan masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

- a. Apakah ekstrak kortek maja dapat menghambat proses degranulasi sel mast secara *in vivo*?
- b. Berapakah dosis optimal ekstrak kortek maja yang dapat digunakan untuk menghambat degranulasi sel mast secara *in vivo*?
- c. Berdasarkan analisis *molecular docking*, apakah senyawa pada ekstrak kortek maja berpotensi berikatan kuat terhadap reseptor $Fc\epsilon RI$?

C. Keaslian penelitian

Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian tentang aktivitas antialergi yang berasal dari ekstrak kortek *Aegle marmelos* Correa. melalui

perhitungan granula sel mast. Beberapa penelitian lain yang terkait dengan judul penelitian ini adalah pengaruh ekstrak etanol propolis terhadap hitung sel mast intestinal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model asma alergi (Rachmadian, 2011), penelitian lainnya yaitu interaksi senyawa aktif *Aegles marmelos* Correa sebagai antiinflamasi dengan reseptor COX-1 dan COX-2 (Nugroho *et al.*, 2013) dan Hubungan pemberian ekstrak patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap hitung sel mast pada mencit Balb/C model asma alergi (Prihantiny, 2010).

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

D. Tujuan penelitian

1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek farmakodinamik ekstrak kortek *Aegle marmelos* Correa dalam menghambat proses degranulasi sel mast secara *in vivo* dan *in silico*.

2. Tujuan khusus

- a. Menentukan dosis optimal dari ekstrak kortek *Aegle marmelos* Correa untuk menghambat pelepasan granulasi sel mast secara *in vivo*.
- b. Mengetahui kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam kortek *Aegle marmelos* Correa yang berpotensi sebagai agen penghambat histamin melalui perhitungan degranulasi sel mast.

E. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan obat antialergi baru yang berasal dari tumbuhan atau bahan alam. Selain itu, hasil penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah pada penelitian *Aegle marmelos* Correa tahap selanjutnya.