

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Acute Respiratory Distress Syndrome merupakan gangguan yang ditandai dengan disfungsi cepat dan kerusakan paru-paru dalam waktu singkat, beberapa jam hingga beberapa hari (Darmon dkk., 2014; Donahoe, 2011). Penyakit ARDS atau sindrom gangguan pernapasan akut adalah penyakit yang umum namun kurang dikenali dari segi pengobatan dan perawatan kritis serta sering dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Bellani dkk., 2016). Studi epidemiologi menunjukkan bahwa ada sekitar 200.000 kasus per tahun di Amerika Serikat dan tingkat kematian rata-rata mendekati 40% (Rubenfeld dkk., 2005). Angka kejadian ARDS bervariasi antara 17-78 kasus per 100.000 penduduk per tahun dengan insiden tertinggi terjadi di Amerika Serikat. Mortalitas pasien ARDS masih tinggi. Meskipun demikian di negara maju mortalitas pasien ARDS terus menurun. Menurut data dari The ARDS Network, mortalitas pasien ARDS di Amerika Serikat sebesar 35% (1996), 26% (2005), Eropa sebesar 32,7% (2004) , Australia sebesar 34% (2002)⁵ , Cina 52% (2007), dan India 47,8% (2006) (Hartini dkk., 2014)

Sindrom gangguan pernapasan akut ARDS menjadi salah satu penyebab kematian terbesar diantara pasien yang terinfeksi virus Covid-19. *Coronavirus disease-2019* (Covid-19) merupakan penyakit pernapasan akut parah yang disebabkan oleh agen *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-Cov-2) (Munster dkk., 2020; Sohrabi dkk., 2020). Virus ini berasal dari Wuhan, China dan menyebar dengan cepat hingga keseluruh dunia (Eiro dkk., 2020). Gejala umum yang diamati pada individu yang terinfeksi coronavirus adalah demam, batuk, dan sesak (Huang dkk., 2020). Badan kesehatan dunia (WHO) pada tanggal 11 maret 2020 secara resmi menyatakan bahwa Covid-19 sebagai pandem. Pada Januari 2021 Covid-19 telah menyebar hingga ke 223 negara di seluruh dunia, menginfeksi lebih dari 101 juta orang dengan lebih dari dua juta orang meninggal dunia. Di Indonesia sendiri, jumlah pasien yang terinfeksi Covid-19 telah tembus hingga satu juta dengan lebih dari 28 ribu orang meninggal dunia orang per tanggal

26 Januari 2021 (WHO, 2020). *Case fatality rate* (CFR) telah diperkirakan oleh WHO berkisar antara 0,3 sampai 1%, lebih tinggi dari influenza A (Anderson dkk., 2020). Virus influenza A adalah virus yang menyebabkan penyakit pada burung dan beberapa mamalia (H5N1). Tingginya tingkat kematian penderita Covid-19 disebabkan karena kurangnya pengetahuan tentang patogenesis Covid-19, dan tidak ada pengobatan khusus yang telah diketahui (Astuti & Ysrafil, 2020). Meskipun jumlah orang yang terinfeksi terus meningkat, namun sampai saat ini belum ada pengobatan khusus yang direkomendasikan WHO maupun pengobatan yang efektif untuk menyembuhkan dan menekan laju penyebaran Covid-19 (Shi dkk., 2020).

Penyakit ARDS sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada Pasien Covid-19 (Xu dkk., 2020). Prognosis merupakan prediksi terhadap probabilitas atau resiko perkembangan penyakit seseorang selama waktu tertentu (Moons dkk., 2009). Huang dkk. (2020) melaporkan 41 pasien yang memiliki riwayat terpapar Covid-19 di Pasar Makanan Laut mengalami ARDS. Chen dkk. (2020) juga melaporkan 17 dari 99 pasien Covid-19 berkembang menjadi ARDS dan 11 orang diantaranya mengalami kematian.

Telah diketahui dengan baik bahwa ARDS terkait erat dengan infeksi paru, sistemik yang parah (Luo dkk., 2017). Selain itu, sebagian kasus ARDS dikaitkan dengan volume besar cairan yang digunakan selama resusitasi pascatrauma. Beberapa kaskade pensinyalan hulu dari sitokin dan senyawa proinflamasi memulai dan memperkuat aktor-faktor tersebut. Meskipun banyak penelitian telah melaporkan bahwa ARDS dianggap sebagai kondisi pernapasan yang mengancam jiwa, patogenesisnya masih belum diketahui terkait respons inflamasi pada ARDS. Kurangnya pendekatan terapeutik dan beberapa jalur pensinyalan yang diaktifkan terkait dengan kompleksitas patogenik dari sindrom ini, karena kompleksitas ini terutama tergantung pada jenis cedera paru (Huang dkk., 2017).

Para ilmuwan telah melakukan upaya besar untuk mempelajari mekanisme patologis ARDS dalam beberapa dekade terakhir (Bellingan, 2002; Bhatia dkk., 2012). Bukti eksperimen dan klinis telah mengungkapkan respons inflamasi merupakan penyebab terjadinya ARDS. Respons inflamasi yang tidak terkontrol dirangsang oleh sekresi sejumlah besar sitokin (Han dan Mallampalli, 2015; Johnson dan Matthay, 2010). Sitokin proinflamasi meliputi interleukin 1 beta (IL-

1 β), IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, *Tumor Necrosis Factor* alfa (TNF- α) dan interferon gamma (IFN- γ) (Kany dkk., 2019). Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa, ARDS adalah hasil akhir dari badai sitokin. Badai sitokin adalah respon imun yang diakibatkan oleh pelepasan sitokin proinflamasi berlebihan (Farsalinos dkk., 2020). Badai sitokin akan menyebabkan ARDS dan kegagalan berbagai organ yang pada akhirnya menyebabkan kematian (Xu dkk., 2020).

Salah satu model yang umum digunakan untuk mengamati respons inflamasi pada pasien ARDS adalah dengan induksi lipopolisakarida (Bello dkk., 2011). Lipopolisakarida (LPS) merupakan bagian dari membran luar bakteri Gram-negatif (Menezes dkk., 2005). Induksi LPS dapat menyebabkan cedera paru yang dapat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dengan mortalitas yang tinggi (Li dkk., 2020). Dalam kasus ARDS, aktivitas inflamasi ditandai oleh pelepasan banyak sitokin dan kemokin, yang diaktifkan melalui regulasi transkripsi faktor NF- κ B (Azizoğlu dkk., 2020). Penelitian Hayden dan Ghosh (2008) menunjukkan bahwa LPS dapat mengaktifkan NF- κ B, faktor transkripsi nuklir yang memainkan peran kunci dalam modulasi respon inflamasi dan imunitas.

Cedera paru dapat dimodelkan pada tikus dengan induksi LPS ke jaringan paru-paru baik melalui intratrakea atau inhalasi (Menezes dkk., 2005). Model tikus ARDS yang diinduksi LPS dapat meningkatkan sitokin proinflamasi. Pemberian LPS menginduksi ekspresi mRNA yang melepaskan sitokin TNF- α dan IL-1 β (Abramova dkk., 2013). Menurut Menezes dkk. (2005) pemberian LPS secara intravena atau intraperitoneal memicu pelepasan mediator inflamasi ke dalam sirkulasi sistemik, yang dapat menimbulkan cedera paru tidak langsung. Dalam hal ini, endotel pembuluh darah paru adalah struktur utama yang rusak dan edema interstisial adalah perubahan patofisiologis yang paling menonjol. Pemberian LPS berulang atau terus menerus terbukti memperburuk cedera paru-paru dalam model ARDS (Cheng dkk., 2007; Everhart dkk., 2006)

Perkembangan pengobatan ARDS memakan waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, yang berarti bahwa pengobatan alternatif atau mekanisme kontrol yang lebih segera harus ditemukan jika memungkinkan (Chen dkk., 2019). Salah satu pengobatan alternatif adalah dengan menggunakan herbal. Herbal adalah

tanaman yang memiliki khasiat obat dan digunakan sebagai obat dalam pencegahan ataupun penyembuhan penyakit. Pengertian berkhasiat obat adalah mengandung zat aktif yang berfungsi mengobati penyakit tertentu. Tanaman herbal telah banyak dimanfaatkan karena perannya yang signifikan dalam perawatan dan penyembuhan (Fitriani dkk., 2020). Hingga saat ini, beberapa ekstrak herbal telah menunjukkan kemanjuran anti inflamasi yang potensial, salah satunya yaitu jambu biji (Gutiérrez dkk., 2008).

Jambu biji (*Psidium guajava*) adalah salah satu tanaman yang sudah digunakan secara luas diberbagai dunia sebagai tanaman obat. Bagian tanaman yang sering dimanfaatkan adalah buah dan daunnya. Secara tradisional, jambu biji telah digunakan di berbagai negara untuk mengobati berbagai penyakit diantaranya adalah diare, demam, gastroentitis, hipertensi, diabetes, karies, batuk, Pereda nyeri dan luka (Anand dkk., 2016; Braga dkk., 2016). Buah jambu biji diketahui mengandung senyawa-senyawa fenolik, flavonoid dan polifenol yang bermanfaat sebagai antioksidan, antivirus, dan anti inflamasi (Anand dkk., 2016)

Senyawa-senyawa polifenol, triterpenoid, dan senyawa kimia lainnya yang ada di dalam buah jambu biji dapat memperlihatkan efek anti inflamasi dan analgesik (Gutiérrez dkk., 2008). Senyawa-senyawa fenol yang diisolasi dari jambu biji merupakan kandidat yang potensial sebagai anti inflamasi. Matsuzaki dkk. (2010) menemukan bahwa senyawa benzofen dan flavonoid pada ekstrak etil asetat jambu biji bertanggung jawab atas penghambatan histamin dan produksi asam nitrat. Fenol juga senyawa paling penting yang ada dalam jambu biji dan dapat diandalkan untuk aktivitas anti alergi dan anti inflamasi (Denny dkk., 2013). Menurut Vasconcelos dkk. (2017) likopen yang diekstrak dari jambu biji memiliki efek menguntungkan pada peradangan akut, menurunkan regulasi mediator inflamasi dan menghambat ekspresi gen yang terlibat dalam inflamasi.

Berdasarkan penelitian-penelitian Denny dkk. (2013), Matsuzaki dkk. (2010), dan Gutiérrez dkk. (2008), ekstrak buah jambu biji memiliki potensi sebagai anti inflamasi, namun belum ada penelitian anti inflamasi terhadap ARDS. Oleh karena itu, dilakukan penelitian mengenai aktivitas anti inflamasi dari ekstrak buah jambu biji terhadap tikus model ARDS yang diinduksi dengan lipopolisakarida. Respons inflamasi yang diamati meliputi TNF- α dan IL-1 β yang diproduksi dari serum dan

jaringan paru-paru. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu upaya untuk menghasilkan alternatif untuk bahan obat-obatan atau suplemen nutrisi berbahan dasar tanaman herbal yang dapat menanggulangi ARDS.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian yang telah dijelaskan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: Bagaimana aktivitas anti inflamasi ekstrak buah jambu biji (*Psidium guajava*) pada tikus model *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang diinduksi dengan lipopolisakarida (LPS)?

1.3. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut dapat diuraikan beberapa pertanyaan penelitian, yaitu:

- 1) Berapa konsentrasi TNF- α pada serum darah dan jaringan paru-paru tikus model ARDS yang diinduksi lipopolisakarida setelah pemberian ekstrak buah jambu biji?
- 2) Berapa konsentrasi IL-1 β pada serum darah dan jaringan paru-paru tikus model ARDS yang diinduksi lipopolisakarida setelah pemberian ekstrak buah jambu biji?

1.4. Batasan Masalah

Agar penelitian berfokus pada hal yang diharapkan, maka terdapat beberapa batasan masalah meliputi:

- 1) Tikus model ARDS yang digunakan adalah tikus jantan *Sparague Dawley* yang diinduksi LPS
- 2) Ekstrak buah jambu biji menggunakan pelarut air
- 3) Parameter dalam penelitian ini adalah:
 - a) Bagian jambu biji yang digunakan adalah bagian buah
 - b) Respons inflamasi berupa kadar IL-1 β dan TNF- α dari serum darah dan jaringan paru-paru
 - c) *Pretreatment* ekstrak buah jambu biji diberikan 28 hari sebelum tikus model ARDS diinduksi LPS, kemudian dilanjutkan selama 14 hari setelah tikus diinduksi LPS

- d) Uji yang digunakan untuk melihat respons inflamasi adalah uji ELISA
- e) Besarnya dosis ekstrak buah jambu biji adalah 50; 400; 800 mg/Kg BB yang diberikan secara *gavage*
- f) Dosis LPS yang digunakan sebanyak 5 µg/g BB
- g) Pemberian LPS dilakukan secara *direct injection* dengan cara induksi intratrakea sebanyak satu kali setelah 28 hari pemberian ekstrak buah jambu biji

1.5. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas anti inflamasi ekstrak buah jambu biji (*Psidium guajava*) pada tikus model *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang diinduksi dengan lipopolisakarida (LPS). Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi TNF- α dan IL-1 β pada serum darah dan jaringan paru-paru tikus model ARDS yang diinduksi lipopolisakarida setelah pemberian ekstrak buah jambu biji

1.6. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memiliki manfaat teoritis dan manfaat praktis yaitu sebagai berikut:

1) Manfaat Teoritis:

Sebagai khazanah keilmuan tentang aktivitas anti inflamasi ekstrak buah jambu biji terhadap respons inflamasi dari tikus yang diinduksi LPS sebagai model pengembangan obat ARDS yang menyebabkan kematian pada pasien Covid-19

2) Manfaat Praktis

- a) Didapatkannya informasi mengenai potensi ekstrak buah jambu biji sebagai agen anti inflamasi yang potensial terhadap tikus model ARDS
- b) Diproduksinya obat tradisional berbahan dasar ekstrak buah jambu biji untuk meminimalkan efek yang ditimbulkan akibat ARDS
- c) Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai landasan awal atau data awal dalam penelitian-penelitian selanjutnya