BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumbuhan telah digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat untuk mengatasi berbagai penyakit. *Phytochemical* atau senyawa fitokimia yang terdapat pada tumbuhan dipercayai memiliki banyak manfaat bagi kehidupan manusia. Senyawa fitokimia tersebut salah satunya adalah senyawa metabolit sekunder. Senyawa metabolit sekunder sendiri merupakan senyawa yang diproduksi oleh tumbuhan dengan tujuan untuk melindungi tumbuhan itu sendiri dan mempunyai manfaat untuk ekologi (Pagare *et al*., 2015).

Jambu biji (*Psidium guajava*) adalah salah satu jenis tanaman yang buahnya sering dikonsumsi sehari-hari. Buah Jambu biji memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan, antivirus, dan anti-inflamasi. Jambu biji memiliki kandungan senyawa kimia alkaloid, terpenoid, saponin, kuersetin, guaijavarin, seskuiterpen dan likopen (Naseer *et al*., 2018). Studi menunjukkan bahwa kuersetin memiliki peran penting sebagai agen anti inflamasi dengan produksi sitokin sebagai targetnya (Huang *et al.*, 2015). Menurut Ribanni-Hoffman *et al.*, (2009) kadar kuersetin pada jambu biji merah sebanyak 1.00 mg/100 gr. Selain kuersetin, likopen dalam jambu biji juga memiliki potensi sebagai anti inflamasi (Vasconcelos *et al.*, 2017). Jambu biji merah bagian buahnya memiliki pengaruh terhadap respons inflamasi akut pada tikus dengan meng *knock-down* gen mediator untuk produksi sitokin inflamasi (Vasconcelos *et al*., 2017).

Penelitian Li *et al*. (2015) melaporkan bahwa pemberian ekstrak jambu biji merah bertindak sebagai agen anti inflamasi yang ditunjukkan dengan pengaruhnya terhadap ekspresi sitokin proinflamasi. Beberapa kandungan senyawa pada tumbuhan dapat mempengaruhi proses inflamasi dengan menurunkan efek bahaya dan resiko penyakit untuk berkembang (Naseer *et al*., 2018). Inflamasi akut yang diakibatkan oleh produksi sitokin inflamasi seperi IL-12 dan IL-18 merupakan salah satu tanda terjadinya penyakit dengan tingkat *case fatality rate* sebesar 47.5% yaitu *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) (Bos *et al*., 2018).

Acute Respiratory Distress Syndrome merupakan salah satu sindrom penyebab kegagalan pernapasan pada pasien dengan kasus dan risiko kematian

Nindia Salsabila Mia Dewi, 2022
EFEK PEMBERIAN EKSTRAK JAMBU BIJI (Psidium guajava) TERHADAP KADAR SITOKIN IL-12 DAN IL-18 PADA TIKUS PUTIH JANTAN (Rattus norvegicus)
Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

yang sangat tinggi. Secara klinis ARDS ditandai dengan edema paru-paru, hipoksemia, berdifusinya infiltrat paru, dan perubahan komplians paru (Weinacker & Prazhar, 2001). Penyakit ini berkembang melalui fase yang berbeda, dimulai dengan kerusakan kapiler alveolar, berkembang hingga kerusakan paru-paru, dan berpuncak dalam fase fibroproliferatif, ciri dari kerusakan ARDS tersebut tidak seragam (Lin *et al*., 2018). Tahap awal dari ARDS dicirikan dengan respons inflamasi pada paru-paru yang didorong oleh sistem imun bawaan (*Innate Immune System*) (Bos *et al*., 2018).

Respons inflamasi merupakan respons kompleks jaringan pembuluh untuk melawan stimulus yang merugikan tubuh seperti patogen, sel-sel rusak atau iritan (Egesie *et al*., 2011). Respons inflamasi dalam keadaan normal memiliki kegunaan untuk melindungi jaringan yang mengalami kerusakan agar infeksi tidak meluas dan terkendali. Peningkatan sekresi sitokin inflamasi merupakan salah satu tanda bahwa terjadi respons inflamasi didalam tubuh (Farsalinos *et al*., 2020). Sitokin merupakan sejumlah protein kecil yang diproduksi oleh sel imun maupun sel non-imun dan mempunyai efek spesifik terhadap interaksi dan komunikasi antar sel, salah satunya dengan menstimulasi terjadinya inflamasi pada jaringan (Zhang & An, 2009).

Sitokin-sitokin yang terlibat dalam inflamasi terdiri dari Tumor Nekrosis Faktor-alfa (TNF-α), interleukin (IL) yang terdiri dari IL-1β, IL-6, IL-18, IL-12, interferon gamma (IFN)-γ, COX-2, dan iNOS (Oematan *et al*., 2013). Inflamasi dalam jangka panjang mengakibatkan kerusakan jaringan secara destruktif yang akan mengancam ketahanan hidup suatu organisme (Egesie *et al*., 2011). Penelitian mengenai tingginya kadar sitokin pada penyakit inflamasi seperti cedera paru akut dilakukan oleh Dolinay *et al*. (2012) pada model tikus *acute lung injury* menunjukkan bahwa pada tikus yang diberi perlakuan oleh ventilasi mekanik (MV) terdapat peningkatan kadar IL-18 pada jaringan paru-paru, serum dan cairan *bronchoalveolar*. Hal tersebut menunjukkan bahwa tingginya kadar sitokin IL-12 dan IL-18 merupakan indikator dalam terjadinya penyakit ARDS.

Respons inflamasi dengan peningkatan kadar sitokin dapat diamati melalui berbagai model hewan, pada penelitian ini lipopolisakarida digunakan agar meningkatkan kadar sitokin. Lipopolisakarida (LPS) merupakan komponen

membran permukaan luar yang ditemukan pada hampir semua bakteri gram negatif. Induksi lipopolisakarida merupakan model yang paling umum digunakan karena lipopolisakarida merupakan mediator poten yang menyebabkan respons inflamasi akut dengan memicu pelepasan sejumlah besar sitokin inflamasi di berbagai jenis sel (Putra, 2019).

Lipopolisakarida mengaktifkan sel-sel sistem imun bawaan, seperti makrofag dan neutrofil, yang mensintesis faktor proinflamasi dan mengaktifkan pensinyalan intraseluler untuk pembentukan ROS/radikal bebas yang menyebabkan inflamasi pada jaringan (Lorenz *et al*., 2013). Lipopolisakarida sering digunakan sebagai model untuk mempelajari inflamasi, dikarenakan lipopolisakarida memiliki banyak efek inflamasi yang dihasilkan melalui signaling *Toll-like receptor* (TLR4) yang merupakan reseptor utama dari struktur lipid A, sehingga lipopolisakarida dijadikan model agar tikus mengalami inflamasi dengan sitokin sebagai indikator pada penyakit seperti ARDS (Tucureanu *et al*., 2018).

Penelitian untuk pengobatan penyakit ARDS terus dilakukan, akan tetapi untuk saat ini terapi anti inflamasi yang ada tidak begitu menunjukkan penurunan dalam angka kematian. Persentase kematian pada ARDS dapat mencapai 90% akan tetapi jika terdeteksi secara dini dengan terapi dan pengobatan yang tepat maka angka kematian dapat ditekan hingga 50% (Gotzev & Kenarov, 2013). Kasus ARDS di Amerika Serikat tercatat 190.000 kasus dengan tingkat kematian di rumah sakit sebesar 38,5%. Studi epidemiologi yang dilakukan oleh *the lung-safe* melaporkan bahwa tingkat kematian pasien di rumah sakit sebesar 34,9% untuk pasien dengan ARDS ringan, 40% untuk pasien dengan ARDS sedang dan 46,1% untuk pasien dengan ARDS berat (Matthay *et al*., 2018).

Berdasarkan beberapa hasil penelitian, tingginya kadar sitokin IL-12 dan IL-18 merupakan salah satu indikator dalam terjadi penyakit ARDS, maka alternatif terapi atau pengobatan yang memberi efek terhadap kadar sitokin IL-12 dan IL-18 perlu ditemukan. Senyawa yang terkandung di dalam ekstrak buah jambu biji berpotensi untuk digunakan dalam terapi inflamasi yang dapat memberikan efek terhadap kadar sitokin IL-12 dan IL-18. Maka dari itu, perlu dilakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak buah jambu biji (*Psidium guajava*) terhadap kadar sitokin IL-12 dan IL-18 pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah "Bagaimana efek pemberian ekstrak jambu biji terhadap kadar sitokin IL-12 dan IL-18 Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)"?

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, pertanyaan penelitiannya adalah:

1. Berapa kadar sitokin IL-12 serum darah dan jaringan paru-paru pada tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak buah jambu biji?
2. Berapa kadar sitokin IL-18 serum darah dan jaringan paru-paru pada tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak buah jambu biji?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak jambu biji terhadap kadar sitokin IL-12 dan IL-18 pada serum darah dan jaringan paru-paru tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

1.4.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui kadar sitokin IL-12 pada serum darah dan jaringan paru-paru tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak jambu biji.
2. Untuk mengetahui kadar sitokin IL-18 pada serum darah dan jaringan paru-paru tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak jambu biji.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat teoritis dan praktis yaitu sebagai berikut:

1. Secara Teoritis dapat menambah khazanah keilmuan mengenai potensi ekstrak buah jambu biji sebagai agen anti inflamasi terhadap kadar sitokin IL-12 dan IL-18.
2. Secara Praktis dapat dijadikan landasan mengenai potensi ekstrak buah jambu biji untuk penggunaanya dalam terapi atau reduksi pengaruh ARDS dengan mengurangi efek samping yang muncul. Serta sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya terkait dengan ekstrak jambu biji terhadap kadar sitokin IL-12 dan IL-18.

1.6 Batasan Penelitian

Batasan masalah yang diangkat penelitian kali ini adalah:

1. Bagian jambu yang dijadikan ekstrak adalah bagian daging buah jambu biji merah tanpa biji dengan akuades steril sebagai pelarut ekstrak.
2. Tikus yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan galur *Sprague Dawley* berumur delapan minggu dengan berat antara 80-100 gr.
3. Tikus dikelompokkan menjadi lima kelompok, masing-masing berisi lima ekor tikus. Kelompok tersebut terdiri dari dua kelompok kontrol (negatif dan positif) dan tiga kelompok perlakuan.
4. Ekstrak diberikan secara oral menggunakan jarum *gavage* untuk kelompok perlakuan sesuai dosis yang telah ditentukan.
5. Dosis yang diberikan yaitu pada Perlakuan 1: dosis 50 mg/Kg BB, Perlakuan 2: dosis 400 mg/Kg BB atau perlakuan 3: dosis 800 mg/Kg BB (Ojewole, 2006; Risa, 2009).
6. Lipopolisakarida diberikan secara intratrakea dengan dosis 5 µg/gr BB sebanyak satu kali setelah perlakuan awal (Ha *et al*., 2012; Mittal & Sanyal, 2011).
7. Sampel didapatkan dari serum darah dan jaringan paru-paru.
8. Sitokin IL-12 dan IL-18 diukur menggunakan uji *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

1.7 Struktur Organisasi Skripsi

Sistematika penulisan pada skripsi ini terdiri dari lima bab yang dapat dilihat melalui struktur organisasi skripsi berikut ini:

1. Bab I Pendahuluan

Pada Bab I berisikan hal-hal yang menjadi landasan dari penelitian yang dilakukan. Bab ini tersusun atas sub bab latar belakang yang menjelaskan latar belakang dari penelitian yang dilakukan, diungkap secara singkat teori dan penelitian-penelitian sebelumnya yang relevan. Diuraikan pula rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian serta batasan masalah agar agar apa yang dibahas lebih terfokus.

2. Bab II Kajian Pustaka

Pada Bab II berisikan uraian landasan teori yang digunakan lalu diselaraskan dengan hasil- hasil penelitian sebelumnya yang mendukung dengan penelitian yang dilakukan. Bab ini terdiri dari sub bab mengenai jambu biji, sitokin dalam inflamasi, peranan sitokin pada *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), lipopolisakarida serta tikus galur *Sprague Dawley*.

3. Bab III Metode Penelitian

Pada Bab III memaparkan tentang prosedur pada penelitian, mulai dari jenis dan rancangan, variabel, alat-alat serta bahan yang digunakan, teknik pengumpulan data sampai analisis data secara statistik serta alur penelitian.

4. Bab IV Temuan dan Pembahasan

Bab IV berisikan hasil dari penelitian yang kemudian dijelaskan secara detail melalui pembahasan. Temuan berasal dari data-data atau parameter yang telah dianalisis sesuai dengan metode yang tercantum pada bab III, sedangkan pembahasan berasal dari teori-teori relevan pada bab II. Pada bagian ini disebutkan pula apakah penelitian ini menerima atau menolak hipotesis lalu dihubungkan dengan hasil penelitian sebelumnya yang mendukung penelitian.

5. Bab V Penutup

Bab V berisikan simpulan, implikasi serta saran. Simpulan berisi pernyataan yang menjawab tujuan penelitian pada bab I, implikasi merupakan hal-hal yang dapat diterapkan berdasarkan hasil penelitian serta saran penelitian kedepannya.