

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Asma merupakan penyakit peradangan saluran nafas yang kronik. Penyebab pasti dari asma belum diketahui, namun asma hampir selalu berasosiasi dengan reaksi hipersensitivitas (GINA, 2011). Tanda khas penyakit ini adalah obstruksi jalan napas intermiten dan reversibel, radang bronkus kronik disertai eosinofil, hipertrofi, hiperreaktivitas sel otot polos bronkus dan meningkatnya sekresi mukus. Salah satu tanda serangan asma yaitu dispnea berat yang disertai bunyi napas berdesing, kesulitan utama terletak pada ekspirasi. Penderita berusaha keras memasukkan udara ke paru dan tidak dapat mengeluarkannya sehingga terjadi pengembangan paru yang progresif yang melindungi udara yang terjebak dibagian distal bronkus, yang mengecil dan terisi oleh mukus dan debris. Pada kasus biasa, serangan berlangsung selama 1 jam hingga beberapa jam dan berhenti baik dengan terapi (Abbas *et al.*, 2015).

Terapi farmakologis yang tersedia untuk mananggulangi asma, terdiri atas obat pelega dan obat pengontrol. Golongan obat pelega yaitu agonis β -2 kerja cepat (salbutamol), antikolinergik (ipatropium bromida), metylxantin (teofilin) dan kortikosteroid sistemik (prednison), sedangkan obat pengontrol asma yaitu agonis β -2 kerja lama (salmeterol), antileukotrien (zafirlukast) dan kortikosteroid inhalasi (budesonide) (GINA, 2011).

Obat-obat adrenergik-beta biasanya diberikan sendiri oleh penderita, menimbulkan kemungkinan terjadinya dosis yang berlebihan tanpa disadari penderita. Efek samping yang tidak dikehendaki akibat obat-obat ini berbeda-beda; namun, semua cenderung menimbulkan sukar tidur, perangsangan psikomotor, dan tremor. Selain itu dapat timbul anoreksia,

konstipasi, dan sukar kencing, khususnya pada penderita yang sudah tua walaupun penderita jarang menghubungkan keadaan ini dengan pengobatan yang diterimanya. Karena agonis beta mempunyai kedua efek baik yang diinginkan (β -2), efek terhadap saluran napas, maupun efek yang tidak diinginkan (β -1), khususnya pada jantung, maka perhatian terhadap agen-agen yang hanya memiliki aktivitas β -2 saja menjadi besar sekali. Efek β -1 cenderung meningkatkan daya kontraksi jantung, meningkatkan frekuensi jantung, dan meningkatkan pusat-pusat aktivitas listrik abnormal pada sistem miokardium dan sistem pengantar. Efek-efek ini berpotensi membahayakan bagi berbagai penderita penyakit kardiovaskular dan dapat meningkatkan aliran darah ke paru-paru yang ventilasinya buruk, mengakibatkan tekanan oksigen arteri menjadi rendah (Price and Wilson, 1995).

Obat yang baru-baru ini diperkenalkan seperti metaproterenol, terbutalin, dan albuterol, karena penderita bisa memakai sendiri obat-obat adrenergik ini maka timbullah masalah baru khususnya pemakaian dengan preparat aerosol dan inhaler dengan dosis terukur atau *nebulizer*. Sudah ada beberapa obat yang dipakai dengan cara pemberian seperti ini untuk mengatasi serangan asma sementara dengan cepat dan sebagai obat yang secara teratur dipakai untuk mencegah bronkospasme, serta aerosol yang dapat dipakai sebagai pengobatan jangka panjang. Akan tetapi, banyak penderita yang sangat tergantung pada obat-obatan ini, suatu saat nanti akan timbul refleks bersyarat. Keadaan ini dengan cepat akan mengakibatkan pemakaian dengan dosis yang berlebihan atau mengabaikan obat-obat lain yang diperlukan seperti kortikosteroid oral atau inhalasi. Pada penderita asma berat, ketergantungan pada aerosol beta agonis dapat membangkitkan gangguan irama jantung yang membahayakan yang berkaitan dengan hipoksia. Penggunaan dinatrium kromoglikat (natrium kromolin) dengan cara dihisap dapat menjadi suplemen yang jarang dipakai sebagai pengganti

beberapa obat bronkodilator yang konvensional, karena absorpsi oral kromolin yang buruk tetapi efeknya ke jaringan lokal paling menonjol. Kortikosteroid adrenal sistemik terbukti merupakan obat antiasma yang sangat efektif. Namun, karena efek sampingnya, maka obat ini dicadangkan untuk penderita yang gejala-gejalanya tidak dapat dikontrol oleh kombinasi tindakan yang lebih aman (Price and Wilson, 1995).

Karena pertimbangan efek samping dari obat-obat adrenergik maupun kortikosteroid, diharapkan bahwa ada pilihan terapi dari berbagai macam tumbuhan herbal seperti *Brugmansia suaveolens*. Semua bagian dari tumbuh-tumbuhan marga *brugmansia*, yaitu akar, batang, daun, bunga, buah, dan bijinya mempunyai khasiat sebagai obat. Tumbuhan daunnya atau akarnya bisa digunakan sebagai obat untuk menghilangkan rasa sakit pinggang, linu-linu pada otot dan sendi, dan untuk menghilangkan sakit pada gigi. Kegunaan lainnya yang penting dari tumbuhan ini adalah sebagai obat asma (Essau 1995; LIPI, 1980). *Brugmansia suaveolens* telah dipergunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional antara lain daun dan bunganya setelah dikeringkan dapat dihisap seperti rokok untuk menyembuhkan asma (Heyne 1987; LIPI, 1980).

Kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) atau dikenal dengan nama *Datura*, *Angel's trumpet*, tanaman obat ini diketahui dapat digunakan sebagai anti asmatic. Bagian tanaman yang digunakan adalah bunga. *Brugmansia suaveolens* menghasilkan atropin alkaloid, seperti hiosiamin dan skopolamin. Alkaloid tropane juga metabolit sekunder yang khas di beberapa tanaman *solanaceous* lainnya. Selain itu, alkaloid tropane mempengaruhi kegiatan saraf dan dikenal halusinogen. Penggunaan ekstrak menunjukkan khasiat sebagai spasmolitik, anti asma, antikolinergik, narkotik dan obat bius properti (Dalimartha, 2000). Alkaloid tropan terbanyak dalam tumbuhan

kecubung terdapat di dalam akar dan biji dengan kadar antara 0,4-0,9%, sedangkan dalam daun dan bunga hanya 0,2-0,3% (Sastrapradja, 1978).

Pada keadaan asma, terdapat perubahan morfologik dengan melihat perubahan yang terjadi akibat serangan asma parah yang memanjang (status asmatikus) dan juga pada spesimen biopsi mukosa jalan napas dari orang-orang yang ditantang dengan alergen. Kumpulan perubahan morfologik lain yang khas pada asma seperti penebalan dinding jalan napas, fibrosis membran subbasemen, peningkatan vaskular pada submukosa, peningkatan vaskular pada submukosa, peningkatan ukuran kelenjar submukosa dan metaplasia sel goblet pada epitel jalan napas. Spesimen makroskopis yang didapat dari kasus-kasus fatal, menunjukkan paru mengalami distensi berlebihan karena penggembungan yang berlebihan, terdapat juga area atelektasis kecil, penutupan bronkus dan bronkiolus oleh sumbatan mukus yang tebal dan liat (Abbas *et al.*, 2015).

Sejauh ini penelitian tentang efek ekstrak air bunga kecubung gunung terhadap septa alveoli sebagai indikator yang terjadi pada asma masih terbatas dan perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut terhadap indikator ini. Banyak ahli telah menulis *review* tentang disfungsi jalan nafas kecil dan perannya dalam memperburuk kontrol asma, meningkatkan jumlah serangan asma serta *nocturnal asthma*, perburukan *hiper-responsivitas* bronkus, serta respons fase lambat alergi (Van der wiel *et al.*, 2013). Sebagian besar penelitian patologi yang dilakukan pada subyek asma menggunakan teknik otopsi jaringan yang dikumpulkan dari pasien asma akut yang fatal. Penelitian-penelitian ini menunjukkan adanya sumbat-luminal yang luas akibat eksudat muko-inflamasi dan hiperplasia sel-sel goblet pada epitel jalan nafas besar dan kecil. Penebalan dinding jalan nafas dengan peningkatan massa otot polos dan infiltrasi sel-sel. Inflamasi oleh limfosit T dan eosinofil juga didapatkan pada saluran udara besar dan kecil (Van den

Berge *et al.*, 2011). Studi *post-mortem* juga juga menunjukkan bahwa dinding luar jalan nafas kecil merupakan lokasi inflamasi utama (terutama oleh sel-sel eosinophil). Bahkan pada kasus asma berat dan fatal, inflamasi meluas hingga ke jaringan alveoli sekitarnya dan area perivaskular. Hilangnya *alveolar attachment* juga didapatkan pada otopsi pasien asma yang fatal. Kondisi ini berkorelasi positif dengan inflamasi sel mast dan eosinofilik, yang menguatkan dugaan peranan sel-sel inflamasi ini pada kerusakan alveoli. Hilangnya *alveolar attachment* menurunkan elastic recoil dan mengakibatkan penutupan jalan nafas premature (Contoli, 2011). Dalam sebuah penelitian terhadap pasien yang terdaftar dalam Program Penelitian Asma Paru-Paru Nasional ada korelasi signifikan antara FVC dan RV/TLC secara statistik koefisien korelasi pearson ($r=-0,64$; $p<0,0001$) (Sorkness *et al.*, 2008). Hal ini menunjukkan bahwa FVC mungkin memiliki beberapa kegunaan dalam menilai pengaruh saluran nafas kecil pada asma fatal, terutama karena FVC dapat dengan mudah dinilai oleh dokter perawatan primer, sehingga dapat dilakukan sebagai penilaian serial untuk memantau. Memang, FVC dianggap memiliki reproduktifitas tinggi dan variabilitas rendah, berkorelasi baik dengan obstruksi saluran nafas kecil, berbeda dengan FEF 25-75%, yang memiliki reproduktifitas rendah dan dipengaruhi oleh obstruksi jalan nafas yang besar. Temuan ini menyoroti manfaat potensial untuk menentukan keberadaan, dan dapat memungkinkan penargetan farmakoterapi yang sesuai (Postma *et al.*, 2015).

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan (Anisa, Nur, dan Soemardji, 2013). Ekstrak air bunga kecubung gunung memberikan efek bronkodilator pada dosis 25 mg/kgBB. Dari hasil uji toksisitas akut yang telah dilakukan, ekstrak air daun kecubung gunung menyebabkan 60 % kematian pada hewan percobaan pada dosis 5000 mg/kgBB.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka penelitian ini akan menguji efek ekstrak air bunga kecubung gunung sebagai obat asma dengan menggunakan indikator histopatologi septa alveoli mencit jantan model asma. Penelitian ini akan menguji ekstrak air bunga kecubung gunung untuk mengetahui dosis optimal sebagai obat asma dengan menggunakan indikator terhadap histopatologi septa alveoli pada model mencit jantan asma. Ekstrak air bunga kecubung gunung yang digunakan dengan dosis 0,35 mg/20gBB, 0,7 mg/20gBB, dan 1,4 mg/20gBB secara inhalasi. Sebagai kontrol digunakan sediaan suspensi ovalbumin dan pembanding digunakan salbutamol. Ekstraksi pelarut air secara dekok.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka permasalahan dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah pemberian ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) berpengaruh terhadap histopatologi septa alveoli pada model mencit jantan asma?
2. Apakah dapat diketahui dosis optimal ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) yang dapat berpengaruh terhadap histopatologi septa alveoli pada model mencit jantan asma?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) terhadap histopatologi septa alveoli pada model mencit jantan asma.

2. Untuk mengetahui dosis optimal ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) terhadap histopatologi septa alveoli pada model mencit jantan asma.

1.4. Hipotesis penelitian

1. Ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) dapat berpengaruh terhadap histopatologi septa alveoli pada model mencit jantan asma.
2. Dapat diketahui dosis optimal ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) terhadap histopatologi septa alveoli pada model mencit jantan asma.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi bahwa tanaman bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) ini penting terhadap terapi histopatologi septa alveoli.
2. Mengetahui dosis optimal ekstrak air bunga kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens*) terhadap histopatologi septa alveoli pada model mencit jantan asma.