

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epidemi penyakit menurut John Gordon, tergantung dari interaksi antar manusia atau masyarakat (pejamu), penyebab atau sumber penyakit (*agent*) dan sanitasi lingkungan (*environment*) yang menyebabkan suatu penyakit. Penyakit menular masih sering ditemukan di negara berkembang daerah subtropis dan tropis seperti di Indonesia. Tifoid adalah penyakit infeksi sistemik disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dan *paratyphi* berasal dari genus *Salmonella*¹. Bakteri *Salmonella* bersifat fakultatif anaerob yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit termasuk demam tifoid dan diare². Bakteri *Salmonella typhi* dapat menyebar melalui kontak langsung dan tidak langsung seperti mengonsumsi makanan yang belum matang atau terkontaminasi oleh bakteri *Salmonella typhi*. Menurut *World Health Organization* (WHO), demam tifoid mencapai 11-12 juta pertahun di dunia. Indonesia dengan rata-rata 900.000 pertahun dan angka kematian lebih dari 200.000³. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, prevalensi demam tifoid di Indonesia mencapai 1,7%. Distribusi prevalensi tertinggi adalah pada usia 5-14 tahun (1,9%), usia 1-4 tahun (1,6%), usia 15-24 tahun (1,5%)⁴. Demam tifoid bukan penyakit baru tetapi harus ditangani serius karena penyakit ini bersifat endemis dan mengancam masalah kesehatan masyarakat.

Berdasarkan pernyataan sebelumnya diperlukan kesadaran terhadap kesehatan masyarakat dan dikembangkannya obat tradisional sebagai *adjuvant* dalam efikasi dari penggunaan antibiotik agar meningkatkan respon imun tubuh. Salah satu tumbuhan alami

yang dapat digunakan sebagai *adjuvant* adalah *Eurycoma Longifolia* Jack. Farouk (2007) menyatakan bahwa batang *Eurycoma longifolia* Jack berpotensi meningkatkan kekebalan tubuh dengan menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia* dan *Salmonella typhi*⁵. Secara tradisional *Eurycoma longifolia* Jack sering dimanfaatkan masyarakat sebagai tonikum postpartum, mengatasi radang, meredakan demam, sakit perut, malaria, dan yang paling dikenal adalah sebagai penambah stamina (afrodisiak). Menurut hasil penelitian Nainggolan (2005), pemberian ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack disonde pada mencit dosis 28 mg/KgBB selama 15 hari, mampu menaikkan kadar *testosterone*. Hasil percobaan ini membuktikan bahwa tumbuhan *Eurycoma longifolia* Jack memiliki khasiat sebagai penambah stamina (afrodisiak). Selain sebagai afrodisiak, *Eurycoma longifolia* Jack dapat bekerja pada sistem endokrin, kardiovaskuler, maupun sistem imun⁶⁻⁷. *Eurycoma Longifolia* Jack mengandung senyawa sekunder seperti saponin, tanin dan flavonoid yang memiliki efek antioksidan sehingga berpotensi mencegah atau melawan perkembangan bakteri dan sebagai imunomodulator⁸⁻⁹. Senyawa alkaloid yang terkandung pada tanaman *Eurycoma longifolia* Jack dipercaya memiliki efek imunomodulator karena mempunyai sifat sitotoksik terhadap mikroba seperti *Plasmodium falciparum*¹⁰. Hasil intervensi yang dilakukan Kahtan (2018) menyebutkan bahwa ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack dapat berperan sebagai immunomodulator, karena meningkatkan TNF yang berhubungan dengan penurunan parasitemia terhadap hewan uji yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

Sistem daya tahan tubuh bertanggung jawab untuk memproteksi dari mikroorganisme patogen agar fungsi tubuh tidak terganggu¹¹⁻¹². Sistem daya tahan tubuh merupakan proses untuk mempertahankan diri dari mikroorganisme patogen dengan cara

melumpuhkan antigen melalui proses fagositosis. Fagositosis dianggap proses yang paling efektif dalam mencegah timbulnya penyakit¹³. Fagositosis dapat dilakukan oleh sel darah putih, yaitu neutrofil, monosit, eosinofil, atau biasa disebut sel makrofag. Makrofag dapat menghancurkan mikroorganisme penyebab penyakit, sel-sel mati dan beberapa komponen pada matriks ekstraseluler¹⁴⁻¹⁵. Menurut Darmawati, dkk (2011) ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack mampu menstimulasi kenaikan jumlah splenosit mencit yang diinjeksi *L.monocytogenes* yang berarti ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack mampu membangkitkan respon imun terhadap hewan uji⁷.

Jika tubuh dalam keadaan normal dan terpapar mikroorganisme patogen, maka tubuh dapat melawan yaitu aktifnya sistem daya tahan tubuh. Apabila fungsi dan jumlah sistem daya tahan tubuh rendah, maka tubuh akan mudah terpapar mikroorganisme, dan sebaliknya pada saat jumlah sistem imun berlebih maka sistem kekebalan tubuh akan menyerang tubuhnya sendiri yang dikenal dengan autoimun. Oleh karena itu, sangat penting mempertahankan sistem imun agar bekerja dengan baik, sehingga tubuh mampu menghadapi serangan mikroorganisme patogen. Adapun cara untuk mempertahankan sistem imun yaitu dengan pemberian imunomodulator¹⁶. Imunomodulator adalah suatu substansi yang dapat membantu mengatur sistem kekebalan tubuh. Berdasarkan prosedur kerjanya imunomodulator terdapat 2 jenis yaitu imunostimulator dan imunosupresor. Imunostimulator disebut juga imunopotensiasi, adalah suatu cara tubuh yang mampu memperbaiki fungsi imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut, sedangkan imunosupresor berfungsi menekan aktivitas sistem imun^{17,11}.

Saat ini telah banyak teknologi yang dikembangkan untuk penghantaran obat, salah satunya adalah nanoteknologi. Nanoteknologi merupakan partikel koloid padat

dengan diameter berkisar 10-1000 nm¹⁸. Nanoteknologi mampu mempengaruhi aktivitas obat, karena ukurannya sangat efisien dalam proses kelarutan, absorpsi, dan distribusi obat¹⁹. Teknologi nano juga direkomendasikan untuk obat herbal karena sediaan yang kecil dan efektivitas yang tinggi sehingga dapat meminimalisir efek samping²⁰. Nanopartikel merupakan rekomendasi yang baik karena pada dosis yang lebih kecil dapat memberikan efek farmakologis dan efisien²¹. Sediaan nanopartikel ini tersusun dari bahan mikromolekul untuk terapi pengobatan seperti pembantu vaksin atau penghantar obat. Upaya penghantaran obat menggunakan nanopartikel diharapkan agar obat menyerap dengan cepat dalam darah sehingga lebih efektif²², nanopartikel dapat dikombinasikan dengan polimer yang bersifat tidak berbahaya bagi tubuh dapat berupa polimer sintetik dan alami seperti kitosan²¹. Penelitian yang dilakukan oleh Irianto (2011) menyebutkan bahwa ikatan kitosan mirip dengan struktur selulosa, mampu membuat nanokitosan membentuk gel dalam suasana asam. Oleh karena itu kitosan mempunyai sifat yang khas yaitu sebagai matriks dan polisakarida alami sehingga efek sampingnya lebih ringan²³.

Berdasarkan studi literatur masih sangat terbatas yang memanfaatkan nanokitosan ekstrak pasak bumi sebagai imunomodulator padahal terdapat potensi dalam meningkatkan sistem daya tahan tubuh sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan membuktikan aktivitas ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack dan sediaan nanokitosan ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack pada mencit yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhi* secara *invivo*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan studi literatur pemanfaatan tumbuhan berkhasiat obat dari ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack dan sediaan nanopartikel kitosan ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack sebagai imunomodulator masih sangat terbatas. Akar *Eurycoma longifolia* Jack ini mudah ditemukan di Indonesia sehingga mempermudah masyarakat untuk memanfaatkan tanaman ini. Pemilihan metode nanopartikel dikarenakan ukuran nanopartikel lebih kecil daripada sediaan ekstrak cair, kental, dan serbuk. Sehingga kombinasi nanokitosan dan ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack efisien dalam meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi bakteri *Salmonella typhi*. Berdasarkan latar belakang maka ditetapkan adapun rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu : **Apakah ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack dan sediaan nanokitosan ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack memiliki aktivitas sebagai imunomodulator terhadap infeksi bakteri *Salmonella typhi* ?**

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum dalam penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack dan sediaan nanokitosan ekstrak tumbuhan akar *Eurycoma longifolia* Jack terhadap aktivitas fagositosis makrofag secara invivo.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kandungan senyawa yang terdapat pada akar *Eurycoma longifolia* Jack.
2. Mengetahui aktivitas fagositosis makrofag dari ekstrak tumbuhan akar *Eurycoma longifolia* Jack.

3. Mengetahui aktivitas fagositosis makrofag dari sintesis nanokitosan ekstrak tumbuhan akar *Eurycoma longifolia* Jack.
4. Membandingkan aktifitas dari ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack dan nanokitosan ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack terhadap aktivitas fagositosis makrofag dosis 200 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB terhadap mencit yang diinjeksi bakteri *Salmonella typhi*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam perkembangan keilmuan yang berhubungan dengan pemanfaat tanaman berkhasiat obat sebagai imunomodulator.
- b. Sebagai tambahan pustaka atau informasi tambahan untuk penelitian selanjutnya dan pengetahuan bagi mahasiswa/i tentang pengujian imunomodulator.

1.4.2 Bagi Masyarakat

- a. Dapat memberikan pembuktian dan informasi bagi masyarakat pemanfaatan tumbuhan berkhasiat obat, yaitu tumbuhan *Eurycoma longifolia* Jack sebagai alternatif imunomodulator.

1.4.3 Bagi Instansi Kesehatan

- a. Sebagai masukan untuk program kesehatan dalam upaya pemanfaatan tumbuhan berkhasiat obat.

1.5 Keaslian Penelitian

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan studi pustaka penelitian mengenai nanopartikel dari ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack dibawah ini :

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No	Peneliti / Tahun	Judul Penelitian	Metode	Hasil Pengamatan
1	Supartini/2019 ²⁴	<i>The Rendement of Roots, Steam, and Leaves of Pasak Bumi (Eurycoma longifolia Jack) as Herbal Medicine Ingredients</i>	Eksperimen	Senyawa sekunder yang terkandung pada ekstrak akar dan batang <i>Eurycoma longifolia</i> Jack adalah alkaloid, tannin, triterpenoid, karotenoid, dan kumarin. Penelitian ini menyebutkan bahwa tumbuhan ini dapat menurunkan tekanan darah, menghambat pertumbuhan bakteri dan parasit, dan antiinflamasi.
2	I Nyoman Suartha/2017 ²⁵	<i>Immunostimulatory effect of leaf extract kasturi (mangifera casturi) in mice</i>	Eksperimen	Daun katsuuri dengan formulasi ekstrak dapat meningkatkan aktivitas dan kapaitas fagositosis makrofag.
3	Kensarita,dkk/2014 ²⁶	Potensi Ekstrak methanol <i>Eurycoma longifolia</i> Jack sebagai imunomodulator mencit putih jantan (<i>Mus musculus</i>) terhadap vaksin BCG.	Eksperimen	Pemberian <i>Eurycoma longifolia</i> Jack berpotensi dalam memodulasi peningkatan IgG. Selain itu, pemberian <i>Eurycoma longifolia</i> Jack juga dapat meningkatkan sitokin proinflamasi yang mempengaruhi produksi IgA dan IgG.
4	Laela Hayu Nuraini, dkk/2015 ²⁷	Uji Sitotoksik dan Uji Kombinasi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Akar <i>Eurycoma longifolia</i> Jack dan Doksorubisin pada Sel Limfosit	Eksperimen	Fraksi etil asetat ekstrak etanol akar <i>Eurycoma longifolia</i> Jack memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan doksorubisin dan dapat digunakan untuk kombinasi pada kemoterapi dengan doksorubisin.

5	Zakaria dkk/2015 ²⁸	<i>In Vitro Antibacterial Activity of Eurycoma Longifolia Jack (Tongkat Ali) Root Extract</i>	Eksperimen	Ekstrak akar <i>Eurycoma longifolia</i> Jack memiliki memiliki zona hambat lebih besar dibandingkan kontrol antibiotin <i>Ciprofloxacin</i> terhadap bakteri <i>Salmonella typhi</i> yaitu $14,33 \pm 0,47$.
---	-----------------------------------	---	------------	---

Berdasarkan keaslian penelitian, terdapat perbedaan penelitian yaitu :

1. Variabel bebas dalam penelitian ini menggunakan sediaan ekstrak akar *Eurycoma longifolia* Jack dan sediaan nanokitosan dosis 200 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 300 mg/KgBB. Sedangkan penelitian sebelumnya menggunakan fraksi asetat ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack.
2. Variabel terikat penelitian ini adalah mengukur efek imunomodulator dengan uji aktivitas fagositosis makrofag. Sedangkan pada penelitian sebelumnya melihat efek toksisitas dari fraksi ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack yang digunakan untuk kombinasi kemoterapi dengan doxorubicin.
3. Penelitian ini dibuat dalam bentuk ekstrak dan dipolimerasi dengan nanopartikel *chitosan*, sedangkan penelitian sebelumnya hanya menggunakan sediaan yang dibuat dalam bentuk sediaan ekstrak.

1.6 Ruang Lingkup Penelitian

1.6.1 Lingkup Keilmuan

Penelitian ini termasuk dalam rumpun bidang ilmu Epidemiologi yang menitikberatkan pada Pengendalian Penyakit Menular (PPM) dan farmakologi untuk membuktikan efektivitas dari sintesis nanokitosan ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack sebagai imunomodulator.

1.6.2 Lingkup Materi

Ilmu yang digunakan pada penelitian ini yaitu pengendalian penyakit menular (PPM) berfokus pada sistem imunitas/sebagai imunomodulator. Sehingga perlu dicari alternatif sebagai tumbuhan berkhasiat obat seperti *Eurycoma longifolia* Jack dan kombinasi menggunakan nanokitosan pada mencit Balb/c yang diinjeksi bakteri *Salmonella typhi*.

1.6.3 Lingkup Metode

Metode *quasi experiment* yang digunakan dalam penelitian ini dengan jenis penelitian *experiment design* dengan *pre pos test with control group design*.

1.6.4 Lingkup Sasaran

Sasaran penelitian ini adalah melihat potensi nanokitosan ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack sebagai imunomodulator secara *invivo*.

1.6.5 Lingkup Tempat

Penelitian ini akan dilakukan pada beberapa laboratorium sebagai berikut :

- a. Laboratorium Ekologi dan Biosistematik Fakultas MIPA UNDIP untuk determinasi tumbuhan *Eurycoma longifolia* Jack.
- b. Laboratorium Fakultas Farmasi Unit III Universitas Gajah Mada untuk ekstraksi *Eurycoma Longifolia* Jack.
- c. Laboratorium UPT Terpadu Universitas Diponegoro untuk Fitokimia.
- d. Laboratorium Terpadu Bionanoteknologi Universitas Diponegoro sintesis nanokitosan ekstrak *Eurycoma longifolia* Jack.

- e. Laboratorium Hewan Uji *Integrated Biomedical Laboratory* Fakultas Kedokteran UNISSULA untuk aklimitasi dan injeksi bakteri *Salmonella typhi* pada mencit Balb/c.
- f. Laboratorium Fakultas Kedokteran *Integrated Biomedical Laboratory* Fakultas Kedokteran UNISSULA untuk pengujian aktivitas fagositosis makrofag.

1.6.6 Lingkup Waktu

Penelitian dilakukan bulan Maret – Desember 2022.