

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Asap rokok memiliki dampak yang buruk bagi perokok. Asap rokok dapat menyebabkan timbulnya penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) misalnya bronkitis kronis dan emfisema. Bronkitis kronis merupakan peradangan yang terjadi pada bronkus. Emfisema adalah penyatuan dari beberapa alveoli sehingga terbentuk rongga udara yang besar. Dalam keadaan normal, sekumpulan alveoli yang berhubungan ke saluran nafas kecil bronkioli membentuk struktur yang kuat dan menjaga saluran pernafasan tetap terbuka. Penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) merupakan penyakit paru yang berlangsung lama dan ditandai oleh peningkatan hambatan terhadap aliran udara.<sup>1</sup>

PPOK merupakan penyebab kematian utama pada banyak negara. *Global Burden Disease Study* memproyeksikan PPOK menduduki peringkat keenam penyebab kematian pada 1990. PPOK menjadi penyebab kematian nomer empat di Indonesia pada tahun 2010. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pada tahun 2020 diperkirakan akan menjadi ketiga penyebab kematian. Peningkatan mortalitas ini dipicu oleh berkembang luasnya penyakit paru akibat asap rokok.<sup>2</sup>

Indonesia memiliki kekayaan anekaragam hayati yang luar biasa. Terdapat sekitar 40.000 jenis tumbuhan di Indonesia dan 1300 di antaranya digunakan sebagai

obat tradisional. Berdasarkan potensi ini produk obat dapat dikembangkan secara luas. Salah satu jenis tanaman yang berpotensi untuk agen pengobatan adalah kunyit.<sup>3</sup>

Bagian terpenting dari kunyit adalah bagian rimpangnya. Selama lebih dari 200 tahun rimpang kunyit dikenal memiliki spektrum yang luas dan digunakan sebagai obat tradisional. Rimpang kunyit mengandung senyawa kurkumin. Kurkumin pada rimpang kunyit bermanfaat sebagai:

1. Anti kanker, mampu menonaktifkan perkembangan sel kanker dan mencegah pertumbuhan sel kanker.
2. Anti oksidan, mencegah kerusakan gen dan mampu menetralkan racun-racun yang terdapat dalam asap rokok.
3. Anti inflamasi, untuk mengobati penyakit paru, yang terjadi akibat asap rokok.<sup>4</sup>

Profil farmakokinetik kurkumin menunjukkan bahwa kurkumin dengan dosis oral 30 – 180 mg tidak terdeteksi dalam darah. Setelah dosis ditingkatkan sampai 3600 mg menunjukkan bahwa kadar kurkumin ditemukan hanya sedikit di dalam darah, tetapi ditemukan kadar tertinggi di dalam feses, kurkumin dengan dosis 1 sampai 5 g/kg yang diberikan secara oral pada tikus tidak menyebabkan efek samping dan 75% diekskresikan melalui feses dalam bentuk kurkumin glukuronida dan sulfat. Kadar kurkumin sangat kecil ditemukan dalam urin<sup>5</sup>

Dilaporkan absorpsi kurkumin pada saluran pencernaan tikus sekitar 75%. Kurkumin dan metabolitnya terbentuk dalam saluran pencernaan dan hati, kebanyakan diekskresikan dalam feses. Kolon yang terpapar oleh kurkumin dan metabolitnya

memungkinkan sebagai target aktivitas antikanker. Selain itu, fakta bahwa manusia mampu mengonsumsi hingga 8 g per hari tanpa efek toksik membuat kurkumin sangat menarik sebagai bahan kemopreventif<sup>6</sup>

Studi hubungan struktur dan aktivitas kurkumin telah dilakukan pada *cell lines*. Hasil studi dari Sardjiman diperoleh senyawa analog kurkumin yaitu Gamavuton-0 (GVT-0) [1,5-*bis*-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)1,4-pentadien-3-on], Pentagamavunon-0 (PGV-0) [2,5-*bis*-(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin)-siklopentanon], dan Heksagamavunon-0 (HGV-0) [2,6-*bis*(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin)sikloheksanon]. Ketiga analog kurkumin tersebut di atas telah diuji secara *in vitro* untuk mengetahui aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan antibakteri<sup>6</sup>

Ki67 pertama kali dideskripsikan pada tahun 1983 digunakan sebagai petanda untuk proliferasi sel.<sup>7</sup> Ki67 terdeteksi pada semua fase siklus sel. Ki67 terletak pada lengan panjang kromosom 10 manusia. Protein isoform "besar" Ki67 memiliki berat molekul 359 kD, dan isoform, "kecil" berat 320 kD. Waktu paruh protein Ki67 sekitar 60 sampai 90 menit. Ki67 yang tinggi berhubungan dengan perubahan respon kemoterapi, Ki67 yang tinggi mempunyai prognosa yang buruk. Informasi tentang fraksi pertumbuhan kanker dapat digunakan dalam penilaian dengan pewarnaan Ki67.<sup>7</sup>

Penelitian ekstrak etanol kunyit sebagai alternatif terapi pada penyakit paru akibat asap rokok, perlu dikembangkan karena penggunaan bahan herbal lebih mudah dijangkau oleh masyarakat. Selain itu penggunaan kunyit dalam penelitian ini juga merupakan salah satu usaha penggalian potensi kekayaan alam Indonesia.

## **B. Rumusan Masalah**

### **1. Masalah Umum**

Apakah pemberian ekstrak etanol kunyit berpengaruh terhadap perubahan paru tikus wistar akibat asap rokok?

### **2. Masalah Khusus**

1. Apakah pemberian ekstrak etanol kunyit dapat mengurangi respon radang paru tikus wistar akibat asap rokok?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol kunyit dapat mengurangi jumlah emfisema paru tikus wistar akibat asap rokok ?
3. Apakah pemberian ekstrak etanol kunyit dapat mengurangi/menurunkan ekspresi Ki67 epitel cabang bronchus dan bronkiolus paru tikus wistar akibat asap rokok?
4. Apakah efek ekstrak etanol kunyit pada paru dipengaruhi oleh perbedaan dosis?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Menganalisis pengaruh ekstrak etanol kunyit terhadap perubahan paru tikus wistar akibat asap rokok.

## **2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kunyit dalam menurunkan respon radang paru mencit tikus wistar akibat asap rokok
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kunyit dalam menurunkan emfisema paru tikus wistar akibat asap rokok
3. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kunyit dalam menurunkan ekspresi Ki67 pada sel epitel bronkus dan bronkiolus paru tikus wistar akibat asap rokok
4. Menganalisis pengaruh besarnya dosis ekstrak etanol kunyit terhadap respon radang, emfisema dan ekspresi Ki67 pada paru tikus wistar akibat asap rokok

## **D. Manfaat Penelitian**

1. Manfaat bagi pengembangan masyarakat
  - a. Sebagai tambahan wawasan di Bidang Patologi dan Biomolekuler mengenai peranan ekstrak etanol kunyit terhadap respon radang, emfisema dan Ki67 paru akibat asap rokok
  - b. Meningkatkan pengetahuan masyarakat terhadap manfaat ekstrak etanol kunyit untuk pencegahan kelainan paru akibat asap rokok
  - c. Meningkatkan status ekstrak etanol kunyit dari obat tradisional menjadi obat yang telah diuji secara eksperimental

## 2. Manfaat bagi pengembangan penelitian

- a. Mendapatkan informasi dan uji laboratorik potensi ekstrak etanol kunyit untuk pencegahan terjadinya perubahan pada paru akibat asap rokok
- b. Sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya
- c. Sebagai dasar untuk kajian penggunaan kunyit pada manusia.

### E. Orisinal Penelitian

Penelitian tentang manfaat anti inflamasi dan anti oksidan tumbuhan kunyit terhadap perokok yang telah dilakukan dan dipublikasikan adalah seperti yang dapat dilihat pada tabel berikut

### Penelitian Terdahulu

**Tabel 1. Penelitian terdahulu mengenai ekstrak kunyit dan asap rokok**

No	Judul, Penulisan jurnal	Metode	Hasil
1.	Natural anti-inflammatory products and leukotriene inhibitors as complement ary therapy for bronchial  Housen ME, Ragab 2010	Curcuma longa berfungsi sebagai antiinhibitor, antiinflamasi dan antioksidan. Curcuma longa mengendalikan asma bronchial. Desain dengan metode eksperimental jumlah sampel 63 pasien asma bronchial. Dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 Kapsul herbal dan kelompok 2. Plasebo. Penelitian dilakukan selama 4 minggu.	Secara staltistik p value signifikan sehingga terjadi penurunan secara statistik pada asma bronchial dengan pemberian ekstrak Curcuma longa <sup>8</sup>

2.	Curcumin attenuates elastase and cigarette smoke induced pulmonary emphysema in mice  Masaru Suzuki,2009	Desain <i>randomized post test with control</i> . Sampel 12 ekor tikus C57BL/6J. usia 9 minggu. Dibagi menjadi 2 kelompok control dan kelompok perlakuan. Jenis rokok Marlboro. Semua kelompok mendapat pengasapan. Perlakuan diberi kurkumin dosis 100mg/kgBB/hari. Kurkumin mempunyai sifat anti oksidan dan anti inflamasi.	Analisis statistik emfisema paru menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan Perlakuan. Hal ini berarti bahwa pemberian kurkumin mampu mengurangi terbentuknya emfisema <sup>9</sup>
3.	Long-term impact of smoking on lung epithelial proliferation in current and former smokers.  Lee JJ, Liu D, 2001	Desain dengan metode eksperimental. Sampel 120 perokok. 270 mantan perokok. Paraffin diwarnai dengan HE untuk menentukan indeks metaplasia dan ki67 untuk menentukan proliferasi.	Dampak panjang merokok terbukti menyebabkan proliferasi dan hasil statistik bermakna <sup>10</sup>

Penelitian ini berbeda dan belum pernah dilakukan pada penelitian terdahulu, orisinalitas pada penelitian ini terletak pada penelitian Masaru Suzuki, 2009, desain dengan metode eksperimental, dengan menggunakan tikus Wistar jantan berjumlah 18 ekor dibagi dalam 3 kelompok, kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang menggunakan ekstrak etanol kunyit dengan dosis bertingkat 100mg/kgBB/hari, dan 200mg/kgBB/hari kelainan paru, respon radang emfisema dan ekspresi Ki67 sel epitel cabang bronkus bronkiolus, pada paru tikus akibat asap rokok.