

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Inflamasi merupakan bentuk respon pertahanan terhadap terjadinya cedera karena kerusakan jaringan. Inflamasi tidak hanya dialami oleh orang tua, tetapi dapat terjadi juga pada anak-anak dan remaja (Meliala *and* Pinzon, 2007). Inflamasi merupakan suatu respons protektif normal terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologik. Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan, dan mengatur derajat perbaikan jaringan. Radang atau inflamasi adalah respons pertama dari sistem imun terhadap iritasi atau infeksi oleh kuman. Hal ini yang menyebabkan jaringan yang cedera diperbaiki atau diganti dengan jaringan baru. Tanda-tanda utama radang yaitu: bengkak (*tumor*), kemerahan (*rubor*), nyeri (*dolor*), panas (*calor*) dan daya gerak berkurang (*functio laesa*). Obat-obat anti radang yang banyak dikonsumsi masyarakat adalah obat golongan antiinflamasi non steroid (AINS). Obat-obat golongan AINS biasanya menyebabkan efek samping berupa iritasi lambung (Kee *and* Hayes, 1996).

Rasa nyeri yang ditimbulkan dari inflamasi sering mengganggu aktivitas dari penderitanya sehingga para penderita biasanya menggunakan obat-obatan golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) untuk meredakan rasa nyeri tersebut. Namun obat-obat golongan AINS memiliki efek samping pada saluran cerna dan efek lainnya diluar saluran cerna, seperti pada sistem kardiovaskular (Leloet *al.*, 2004). Berdasarkan penelitian sebelumnya sebanyak 24% penderita tukak lambung disebabkan karena penggunaan obat-obatan AINS (Nie *et al.*, 2012).

Obat-obat sintetis golongan AINS seperti aspirin dan natrium diklofenak merupakan obat yang memiliki efektivitas kuat untuk pengobatan antiinflamasi. Natrium diklofenak merupakan derivat asam fenil asetat yang dipakai untuk mengobati penyakit reumatik dengan kemampuan menekan tanda-tanda dan gejala inflamasi. Obat ini cepat diserap tubuh sesudah pemberian secara oral, tetapi memiliki bioavailabilitas sistemik yang rendah yaitu sekitar 30-70% sebagai akibat metabolisme lintas pertama di hati. Efek yang tidak diinginkan yang bisa terjadi pada sekitar 20% pasien meliputi distres gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal yang terselubung, dan timbulnya ulserasi lambung (Katzung, 2002). Rute pemberian oral obat golongan AINS dapat menyebabkan *first pass effect* dan adanya efek samping pada saluran cerna seperti tukak lambung (Narande *et al.*, 2013).

Lambung merupakan perluasan organ berongga besar berbentuk kantung dalam rongga peritoneum yang terletak di antara esofagus dan usus halus. Saat keadaan kosong, bentuk lambung seperti huruf J, dan saat penuh, berbentuk buah pir raksasa. Kapasitas normal lambung adalah 1-2 liter (Price dan Wilson, 2005). Lambung juga merupakan bagian dari saluran cerna memiliki fungsi utama menambahkan cairan asam pada makanan yang masuk, mengubahnya melalui aktifitas menjadi massa kental dan menghasilkan enzim proteolitik pepsin untuk melanjutkan proses pencernaan yang berawal dari rongga mulut. Lambung juga merupakan membentuk lipase yang berfungsi menguraikan trigliserida dengan bantuan lipase lingual (Junqueira *et al.*, 2007). Menurut Eroschenko (2003), anatomi terbagi menjadi 4 bagian: kardia, fundus, korpus, dan pilorus. Secara mikroskopis lambung terdiri atas 3 lapisan, yaitu lapisan mukosa, lapisan submukosa, dan muskularis eksternal (Bloom dan Fawcett, 2002).

Salah satu gangguan ketahanan pada mukosa lambung adalah berupa manifestasi klinis gastritis dan ulkus peptikum (tukak lambung). Gastritis dibedakan menjadi 2 yaitu gastritis akut dan gastritis kronis. Menurut Price dan Wilson (2006), penyebab penyakit gastritis akut ini adalah endotoksin bakteri, kafein, alkohol, dan AINS. Gastritis kronis ini dibagi atas 2 tipe yaitu gastritis kronis tipe A, yang merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh autoantibodi terhadap sel parietal kelenjar lambung dan faktor intrinsik sehingga menyebabkan penurunan sekresi asam dan meningkatnya kadar gastrin, dan gastritis kronik tipe B, yang terjadi pada daerah antrum dan umumnya disebabkan *H. pylori* dan faktor-faktor seperti alkohol, merokok, dan refluk empedu (Price dan Wilson, 2006). Ulkus peptik (tukak lambung) merupakan saluran pencernaan yang terganggu karena kerusakan mukosa sekunder akibat sekresi asam lambung dan pepsin (Ramakrishnan dan Salinas, 2007). Menurut Guyton dan Hall (1997), penyebab ulkus peptikum antara lain adalah infeksi dari bakteri *H. pylori*. Bakteri ini mampu melakukan penetrasi barrier mukosa dengan baik akibatnya cairan asam kuat pencernaan yang disekresi oleh lambung masuk ke jaringan epitelium dan mencernakan epitel. Selain itu penggunaan AINS juga mengurangi pembentukan musin dan bikarbonat melalui inhibisi sintesis prostaglandin. Sebagian dari AINS dapat masuk ke dalam mukosa yang menyebabkan iritasi mukosa lambung. AINS pun dapat mengganggu angiogenesis sehingga penyembuhan luka terganggu (Wallace and Vong, 2008). Secara mikroskopik terlihat gambaran defek di mukosa yang menembus paling sedikit hingga submukosa dan sering hingga muskularis propria atau lebih dalam (Robbins *et al.*, 2007).

Curcuma longa L. (*turmeric* atau kunyit), merupakan tumbuhan dari family Zingiberaceae. Curcuminoid kunyit adalah suatu zat yang terdiri atas campuran komponen senyawa curcumin dengan nama kimia *1,7-bis (4-*

hidroksi-3- metoksifenil)-1,6-heptadiena 3,5-dion (*curcumin I*), desmetoksi-curcumin (*curcumin II*), serta bisdemetoksicurcumin (*curcumin III*). Minyak atsiri termasuk *d- α -phellandrene*, *D-sabinene*, *cinol*, *borneol*, *zingiberene*, and *sesquiterpenes*. Kunyit mengandung berbagai macam *sesquiterpenes*, termasuk *germacrone*, *turmerone*, *ar-(+)-*, α - and β - *termerones*, β -*bisabolene*, *a-curcumene*, *zingiberenel*, β -*sesquiphellanderene*, *bisacurone*, *curcumenone*, *dehydrocurdione*, *procurcumadiol*, *bis-acumol*, *curcumenol*, *isoprocurcumenol*, *epiprocurcumenol*, *procurcumenol*, *zedoaronediol*, dan *curlone* (Aggarwal, 2010).

Seperti yang dilaporkan Wang *et al.*, (2007) kunyit memiliki berbagai khasiat, di antaranya sebagai antioksidan, antitumor, antiinflamasi, obat batuk, antidiabetes, hepatoprotektor dan gangguan Alzheimer. Khasiat kunyit ini utamanya karena aktivitas zat aktifnya yaitu kurkumin. Kurkumin dilaporkan dapat mencegah terjadinya atherosclerosis dengan menghambat pembentukan plak darah atau penggumpalan darah, selain itu kurkumin juga bisa menghambat pertumbuhan *Helicobacter pylori* yang menyebabkan terjadinya *ulcer* pada lambung (Akram *et al.*, 2010).

Kunyit digunakan sebagai antiinflamasi karena kunyit mampu menghambat biosintesis prostaglandin. Hambatan biosintesis prostaglandin ini dengan jalan menghambat aktivitas protein *Cyclooxygenase-2*. Protein ini berperan sebagai katalisator biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat (Chainani, 2003).

Cyclooxygenase-2 (COX-2) mengkatalis sintesis prostanoid, yaitu keluarga metabolit dari asam arakidonat. Termasuk prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan. COX-2 adalah isoform yang bisa terinduksi karena adanya *growth factor*, sitokin dan molekul pro-inflamasi yang lain (Mingetthi, 2004).

Kurkumin yang diberikan secara oral dilaporkan memiliki kadar yang rendah di serum dan jaringan, metabolisme, dan eliminasi yang cepat disebabkan oleh kelarutan kurkumin yang buruk. Permasalahan bioavailabilitas tersebut dapat diatasi dengan beberapa solusi seperti pembuatan nanopartikel (Anand *et al.*, 2008). Dalam pembuatan nanopartikel maka membutuhkan pembawa yaitu *Mesoporus Silica Nanoparticle* (MSN). MSN merupakan material nano-pori berbahan dasar silika yang dapat digunakan sebagai media penghantar molekul obat. Berdasarkan ukurannya MSN memiliki ukuran pori antara 2 nm sampai 50 nm (Kaneko,1994).

Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian efek samping sediaan kurkumin-MSN dengan dosis 500 mg/70 kgBB pada tikus putih jantan dalam penanganan inflamasi. Kurkumin-MSN yang digunakan pada penelitian ini merupakan hasil sintesis dari penelitian sebelumnya yaitu penelitian Hartono *et al.*, dimana kurkumin-MSN dihasilkan melalui metode *rotary evaporator* dengan perbandingan kurkumin dan MSN adalah 1:4 (Hartono *et al.*, 2015). Pada penelitian Hartono *et al.*, dilakukan beberapa uji meliputi uji bioavailabilitas hewan coba. Adapun beberapa hasil uji tersebut diantaranya adalah bahwa kelarutan kurkumin-MSN hampir 10 kali lebih besar dibandingkan ekstrak kurkumin. Hasil lain adalah bioavailabilitas dimana dengan jumlah dosis pemberian sama (50 mg/KgBB) yang artinya jumlah kurkumin dalam MSN hanya 1:5 dosis, bioavailabilitas yang ditunjukkan kurkumin meningkat 12-13 kali lipat ($C_{maks} = 0,0291 \mu\text{g/ml}$) dibandingkan dengan ekstrak kurkumin ($C_{maks} = 0,0023 \mu\text{g/ml}$) pada menit 180.

1.2. Rumusan masalah

1. Apakah pemberian ekstrak kurkumin (*Curcuma longa* L), kurkumin-MSN, dan Natrium Diklofenak pada tikus putih menunjukkan perubahan makroskopis lambung?
2. Apakah pemberian ekstrak kurkumin (*Curcuma longa* L), kurkumin-MSN, dan Natrium Diklofenak pada tikus putih menunjukkan perubahan mikroskopis lambung?

1.3. Tujuan

Untuk mengetahui efek samping pemberian ekstrak kurkumin dari tanaman kunyit (*Curcuma Longa*), kurkumin-MSN, dan Natrium Diklofenak yang ditandai dengan perubahan makroskopis dan mikroskopis lambung.

1.4. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan perubahan makroskopis dan mikroskopis lambung setelah pemberian ekstrak kurkumin dan kurkumin-MSN pada tikus putih jantan dibandingkan dengan pemberian Natrium Diklofenak sebagai pembanding pada penanganan antiinflamasi.

1.5. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian dan setelah melalui penelitian lebih lanjut diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat kepada masyarakat tentang khasiat ekstrak kurkumin untuk memberikan efek antiinflamasi, sehingga dapat memberikan nilai tambah manfaat pada tanaman kunyit sebagai bahan obat tradisional.