

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Seiring dengan berkembangnya zaman, banyak sekali muncul berbagai macam penyakit di Indonesia. Penyakit terkait inflamasi di Indonesia, seperti rematik (radang sendi) tergolong cukup tinggi, yakni sekitar 32,2 % (Nainggolan, 2009). Inflamasi sendiri merupakan keadaan dimana terjadi kerusakan jaringan, yang disebabkan oleh bakteri, trauma, dan bahan-bahan kimia, panas, atau fenomena lain. Berbagai zat dilepaskan oleh jaringan yang rusak tersebut dan menyebabkan perubahan sekunder dramatis pada jaringan sekitar yang tidak mengalami kerusakan. Keseluruhan kompleks perubahan jaringan ini disebut inflamasi. Inflamasi dicirikan dengan (1) vasodilatasi pembuluh darah setempat; (2) peningkatan permeabilitas dari pembuluh kapiler, yang menyebabkan kebocoran dalam jumlah besar cairan ke dalam ruang interstisial; (3) seringkali penyumbatan cairan dalam ruang interstisial disebabkan oleh jumlah berlebih dari fibrinogen dan protein-protein lain yang bocor dari pembuluh kapiler; (4) migrasi granulosit dan monosit dalam jumlah besar ke dalam jaringan; dan (5) pembengkakan pada sel-sel jaringan (Guyton and Hall, 2006). Beberapa mediator yang menyebabkan reaksi ini antara lain histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandin, dan lekotrien. Selain itu juga terdapat beberapa mediator inflamasi lainnya yaitu *Tumor Necrotic Factor alfa* (TNF- $\alpha$ ) dan Nitrit Oksida (NO) (Cunnick *et al*, 2009).

Obat-obat yang memiliki efek sebagai anitinflamasi adalah golongan obat yang dapat mengurangi terjadinya inflamasi dengan menghambat mediator-mediator inflamasi. Obat-obat tersebut tergolong

sebagai *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs), yang memiliki beberapa kegunaan klinis. Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) adalah salah satu obat yang paling banyak diresepkan di seluruh dunia, menjadi obat pilihan pertama dalam pengobatan gangguan rematik, penyakit sendi dan inflamasi degenerative lainnya. Menghambat enzim cyclooxygenase (COX) yang memproduksi prostaglandin merupakan mekanisme umum dari NSAID. (Vane, 1971). Aksi antiinflamasi dari NSAIDs kebanyakan adalah dalam menghambat sintesis prostaglandin oleh *cyclooxygenase-2* (COX-2), yang terlibat dalam produksi prostaglandin selama proses inflamasi. Semua obat NSAID kecuali obat COX-2-selective menghambat kedua isoform COX (COX-1 dan COX-2) (Woodfork and Dyke, 2004). Natrium diklofenak merupakan obat golongan anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) dengan efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Dosis lazim yang biasa digunakan adalah 100 – 200 mg per hari, diberikan dalam beberapa dosis terbagi. Penggunaannya dalam jangka waktu lama untuk penyakit-penyakit tentunya akan meningkatkan risiko efek samping obat ini terhadap ginjal. Dimana efek samping NSAIDs dapat terjadi pada berbagai organ tubuh terpenting seperti saluran cerna, jantung, dan ginjal. Obat-obat sintetis golongan NSAIDs 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 efek metabolisme lintas pertama di hati. Natrium diklofenak sendiri penggunaan dalam jangka waktu yang lama untuk penyakit-penyakit kronik tentunya akan meningkatkan efek samping terhadap ginjal. Selain obat-obat dari

golongan NSAIDs, terdapat bahan alam yang juga memiliki efek antiinflamasi. Hal ini terkait kecenderungan masyarakat untuk kembali memanfaatkan sumber daya alam dalam bidang pengobatan yang cukup besar, dimana salah satu dari sumber daya alam tersebut adalah tanaman. Salah satu alasan dari kecenderungan ini adalah karena obat tradisional memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan obat modern (Mahatma, 2005).

Berdasarkan atas hal-hal tersebut, hasil komoditas pertanian sebagai tanaman obat ini sebagian besar digunakan untuk konsumsi industri kecil obat tradisional (IKOT), dan industri obat tradisional (IOT) sedangkan sisanya untuk industri farmasi berkaitan dengan minimnya produk obat yang sudah melalui uji klinik (Anonim, 2014).

Obat tradisional telah banyak mengalami perkembangan dan semakin berperan dalam berbagai kehidupan masyarakat untuk penyembuhan, pemeliharaan, dan peningkatan taraf kesehatan. Penggunaan obat tradisional masih berdasarkan pengalaman empiris, maka perlu pengembangan obat tradisional dengan dasar penelitian ilmiah yang diawali pengujian pra klinis, sehingga obat tradisional diharapkan dapat menuju ke obat herbal terstandar. Di Indonesia memiliki sekitar 1100 tanaman rempah. Salah satu yang paling sering digunakan adalah tanaman kunyit (*Curcuma longa* Linn).

Kunyit(*Curcuma longa* Linn) merupakan salah satu dari rempah yang sudah sangat dikenal oleh masyarakat sebagai rempah yang memiliki banyak khasiat untuk kesehatan. Kunyit mengandung senyawa yang berkhasiat obat, yang disebut kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin, desmetoksikurkumin dan bisdesmetoksi kurkumin dan zat-zatmanfaatlainnya (Budhwaar, 2006).

Kurkumin ditemukan memiliki khasiat dalam menanggapi anti-inflamasi. Aktivitas antiinflamasi alami kurkumin adalah setara dengan obat steroid dan obat non-steroid seperti indometasin dan fenilbutazon, yang memiliki berbahaya efek samping. Kurkumin dapat berfungsi sebagai antiinflamasi (anti peradangan), dan antioksidan (Masuda *et al.*,1993). Kurkumin sebagai antiinflamasi tampaknya dimediasi melalui penghambatan induksi COX-2, LOX, iNOS dan produksi sitokin seperti sebagai interferon dan tumor penyebab necrosis, dan aktivasi faktor transkripsi seperti NF-Kb, dan AP-1.Cyclooxygenase-2 (COX-2) mengkatalis sintesis prostanoid, yaitu keluarga metabolit dari asam arakidonat. Termasuk prostaglandin, prosta siklin dan tromboksan. COX-2 adalah isoform yang bias terinduksi karena adanya *growth factor*, sitokin, dan molekul pro-inflamasi yang lain (Mingetthi, 2004). Kunyit memiliki efek sebagai inhibitor transkripsi COX-2 dalam empedu pada saluran pencernaan manusia (Zhanket *al.*, 1999), inhibitor enzim biotransformasi obat terutama enzim sitokrom P-450 (Oetariet *al.*, 1995 dalam Nugroho, 2000), inhibitor enzim IL-6 yang diinduksi dengan STAT3 pada sel myeloma (Aloket *al.*, 2003).

Aktivitas kurkumin dalam kunyit yang banyak diteliti dalam satu decade terakhir ini adalah aktivitasnya sebagai obat antiinflamasi. Kurkuminoid merupakan zat yang penting dalam mengurangi toksisitas ginjal dan hematotoksitas melalui efek antioksidan yang dimilikinya (Sharma *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh (Rustamet *al.*, 2007 ) menyatakan bahwa pemberian kunyit dosis 1000mg/kg BB pada tikus yang diinjeksi dengan karagenan 1% menunjukkan efek antiinflamasi dengan menekan atau menghambat edema sebesar 78,3%. Penelitian Jurenka (2009) yang menyatakan efek antiinflamasi kurkumin bias dicapai

dengan dosis 50 – 200mg/kg BB dan pengurangan ukuran udem sebanyak 50% bias dicapai dengan dosis 48mg/kg BB.

Kurkumin yang diberikan secara oral dilaporkan memiliki kadar yang rendah di serum dan jaringan, dan mengalami fase metabolisme, dan eliminasi yang cepat disebabkan oleh kelarutan kurkumin yang buruk. Permasalahan bioavailabilitas tersebut dapat diatasi dengan beberapa solusi seperti pembuatan nanopartikel seperti pada penelitian Anand *et al.*, 2008. Sehingga pada penelitian ini digunakan Kurkumin-MSN yang memiliki ukuran pori 100 nm yang merupakan hasil sintesis dan penelitian sebelumnya yaitu penelitian Hartono *et al.*, 2015 dimana kurkumin-MSN dihasilkan melalui metode *rotary evaporator* dengan perbandingan kurkumin dan MSN adalah 1:4. Pada penelitian Hartono *et al* dilakukan beberapa uji meliputi uji kelarutan dan uji bioavailabilitas terhadap hewan coba. Dengan hasil yang menunjukkan bahwa hewan coba yang diberi larutan kurkumin-MSN dimana kurkumin-MSN mempunyai kelarutan yang baik dengan peningkatan bioavailabilitas.

Sifat antiinflamasi pada kurkumin dikaitkan dengan mekanisme penekanan *synthesis* prostaglandin (Huang, 1991). Siklooksigenase (COX) adalah enzim kunci yang bertanggung jawab untuk konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, yang terdiri dari dua isoform yang berbeda, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 adalah isoform konstitutif yang ada di sebagian besar jaringan dan umumnya dianggap sebagai perbaikan pada hasil penghambatan pada penurunan aliran darah ginjal (Funk, 1991). Pada penelitian sebelumnya menggunakan *guinea pig* dan monyet baik jantan dan betina yang diberi makan dengan kunyit pada dosis yang lebih tinggi (2,5 g/kgBB) dari jumlah yang dikonsumsi normal oleh manusia, dosis kunyit untuk manusia antara 300-500mg, 3 kali per hari bersama makanan, setelah diobservasi, tidak ada perubahan penampilan dan berat

dariginjalserta tidak ada abnormalitas patologi atau tingkah lakuyang diumumkan dan tidak ada mortalitas (Atmaja, 2008).

Pada penelitian ini dipilih tikus putih sebagai hewan uji karena merupakan hewan yang mewakili kelas mamalia, dimana manusia juga termasuk di dalamnya, sehingga kelengkapan sistem organ, kebutuhan akan nutrisi, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah, metabolisme biokimia, serta sistem eksresi menyerupai manusia (Smith dan Mangkuwijoyo, 1998).

Penelitian ini difokuskan pada ginjal karena ginjal merupakan salah satu organ tubuh manusia yang rawan terhadap zat-zat kimia. Pemberian obat yang mengandung bahan obat sintesis contohnya obat-obat golongan NSAID juga menimbulkan kerusakan pada beberapa organ yang ada didalam tubuh terutama ginjal. Ginjal adalah organ yang mempunyai peranan penting dalam tubuh. Organ ini berfungsi untuk membuang sampah metabolisme dan racun tubuh dalam bentuk urin. Selain itu, ginjal juga berperan dalam mempertahankan keseimbangan air, garam dan elektrolit. Ginjal merupakan organ tubuh yang rentan terhadap pengaruh zat-zat kimia, karena ginjal menerima 25-30 % sirkulasi darah untuk dibersihkan, sehingga sebagai organ filtrasi kemungkinan terjadinya perubahan patologi sangat tinggi (Corwin, 2001). Pengaturan oleh ginjal ini bertujuan memelihara kestabilan lingkungan sel yang diperlukan untuk melakukan berbagai aktivitasnya (Guyton dan Hall, 2012). Bila terdapat zat-zat kimia dalam jumlah terlalu banyak di ginjal, sel-sel ginjal dapat mengalami kerusakan. Kerusakan tubulus ginjal akibat zat nefrotoksik dapat diamati melalui penyempitan yang terjadi pada tubulus kontortus proksimal, nekrosis sel epitel tubulus kontortus proksimal dan adanya *hialin cast* pada tubulus distal (Suhenti, 2007).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian diatas dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah pemberian ekstrak kurkumin-MSN (*Curcuma longa*) berpengaruh terhadap nekrosis pada sel tubulus kontortus proksimalis ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) jantan?
2. Apakah pemberian ekstrak kurkumin-MSN (*Curcuma longa*) berpengaruh terhadap nekrosis pada sel tubulus kontortus distalis ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) jantan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian kurkumin-MSN terhadap efek nekrosis pada sel tubulus kontortus proksimalis ginjal tikus *Rattus norvegicus* jantan sebagai uji toksisitas khusus.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian kurkumin-MSN terhadap efek nekrosis pada sel tubulus distalis ginjal tikus *Rattus norvegicus* jantan sebagai uji toksisitas khusus.

## 1.4 Hipotesis

1. Pemberian kurkumin-MSN dapat menurunkan efek nekrosis sel pada tubulus kontortus proksimalis ginjal tikus *Rattus norvegicus* jantan sebagai uji toksisitas khusus.
2. Pemberian kurkumin-MSN dapat menurunkan efek nekrosis sel pada tubulus kontortus distalis ginjal tikus *Rattus norvegicus* jantan sebagai uji toksisitas khusus.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini sebagai pelengkap penelitian mengenai pengembangan kurkumin (*Curcuma longa*) MSN menjadi nanopartikel yang nantinya dapat digunakan sebagai bahan pengembangan obat alternatif yang bersifat sebagai antiinflamasi dan tidak menyebabkan kematian sel pada gambaran histopatologi mikroskopis ginjal. Dengan dosis yang aman dan memiliki efek samping yang rendah terhadap ginjal.