

TESIS

**EFEK PREVENTIF NANOEMULSI EKSTRAK KUNYIT
DALAM MINYAK KELAPA MURNI TERHADAP FIBROSIS
PARU *Rattus norvegicus* AKIBAT PAPARAN ASAP ROKOK**



**Nur Aisah Ibrahimiyah
012014153008**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**EFEK PREVENTIF NANOEMULSI EKSTRAK KUNYIT
DALAM MINYAK KELAPA MURNI TERHADAP FIBROSIS
PARU *Rattus norvegicus* AKIBAT PAPARAN ASAP ROKOK**

**Nur Aisah Ibrahimiyah
012014153008**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**EFEK PREVENTIF NANOEMULSI EKSTRAK KUNYIT
DALAM MINYAK KELAPA MURNI TERHADAP FIBROSIS
PARU *Rattus norvegicus* AKIBAT PAPARAN ASAP ROKOK**

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister Sains
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Nur Aisah Ibrahimiyah
012014153008**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN
TESIS YANG TELAH DISAHKAN
PADA TANGGAL: 22 DESEMBER 2022

Oleh
Pembimbing Utama



Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M. Kes
NIP. 196209291990022003

Pembimbing Kedua



Dr. Lina Lukitasari, dr., M. Si
NIP. 198004092008012014

Mengetahui
Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Arifa Mustika, dr., M. Si
NIP. 197009151998022001

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji
pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal: 22 Desember 2022

Panitia Penguji :

Ketua : Dr. Tri Hartini Yuliatwati, dr., M.Ked., PA

Anggota :

1. Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes
2. Dr. Lina Lukitasari, dr., M.Si
3. Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes
4. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes

SURAT PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul **“Efek Preventif Nanoemulsi Ekstrak Kunyit dalam Minyak Kelapa Murni terhadap Fibrosis Paru *Rattus norvegicus* Akibat Paparan Asap Rokok”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademis dalam bidang studi dan/atau Universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan atau ditulis oleh individu selain penulis serta semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dalam penulisan tesis.

Apabila ditemukan bukti bahwa pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga Surabaya.

Surabaya, 15 Desember 2022



Nur Aisah Ibrahimiyah
012014153008

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga semua tahapan dalam penelitian dapat terselesaikan, serta berbagai kesulitan dan kendala dapat diatasi. Penulisan tesis ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan jenjang Magister pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Minat Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Penulis mampu menyelesaikan tesis ini dengan baik berkat doa, motivasi dan kerjasama dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Muhammad Nasih, S.E, M.T, Ak. Selaku Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SP.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Dr. Ema Qurnianingsih, dr., M.Si selaku Ketua Minat Biokimia Ilmu Kedokteran Dasar, Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS selaku Dosen Wali yang telah memberikan kesempatan menempuh pendidikan dan penyusunan tesis pada Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar.
2. Dr. Sukadiono, dr., M.M selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Surabaya dan dr. Jusuf Wibisono, Sp. P(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, serta rekan kerja dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, yang telah

memberi kesempatan dan bantuan dana serta dukungan , sehingga saya mampu menyelesaikan Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar.

3. Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes selaku Dosen Pembimbing 1 sekaligus Kepala Departemen Ilmu Faal dan Biokimia Kedokteran yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi dan saran, serta meluangkan waktunya dalam penyelesaian tesis ini.
4. Dr. Lina Lukitasari, dr., M.Si selaku Dosen Pembimbing 2 yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi dan saran, serta meluangkan waktunya dalam penyelesaian tesis ini.
5. Dr. Tri Hartini Yuliawati, dr., M.Ked, PA; Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes dan Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam menyelesaikan tesis ini.
6. dr. Nur Mujaddidah M., M.Si, dr. Sutrisno, Sp.PA dan Dr. Joni Susanto, dr. M.Kes, PA yang sudah membantu dalam pembacaan hasil histopatologi serta memberikan saran dalam penyelesaian tesis ini.
7. Laboratorium Hewan Coba Biokimia Departemen Ilmu Faal dan Biokimia Kedokteran – Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga; Laboratorium Solida Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang, dan Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan ijin dan bantuan selama melakukan penelitian tesis ini.
8. Staf Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah banyak membantu dalam pengurusan administrasi dan penyusunan tesis ini.
9. Ibunda tercinta Hj. Yuni Asminiarti yang telah mengasuh dengan penuh kasih sayang, memberikan doa restu dan motivasi kepada penulis. Suami

tercinta Rizki Riadi Perdana, S.T dan anak-anak tercinta Gendhis Azkadina Odiabumi dan Gayatri Hana Odiabumi yang telah memberikan ijin untuk sekolah dan memberikan kasih sayang serta semangat dalam penyelesaian tesis ini.

10. Teman-teman IKD angkatan 2020 yang setia menemani, memberi semangat dan mendengarkan segala keluh kesah selama penyelesaian tesis ini.

Akhir kata, dengan kerendahan hati penulis mohon maaf atas segala kekurangan dalam tesis ini, semoga Allah SWT memberikan rahmat-Nya dan membalas semua kebaikan yang telah diberikan semua pihak. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat kepada para pembaca.

RINGKASAN

**EFEK PREVENTIF NANOEMULSI EKSTRAK KUNYIT DALAM
MINYAK KELAPA MURNI TERHADAP FIBROSIS PARU *Rattus
norvegicus* AKIBAT PAPARAN ASAP ROKOK**

Ibrahimiyyah, Nur Aisah

Fibrosis merupakan salah satu kelainan yang berbentuk jaringan parut akibat adanya akumulasi matriks ekstraseluler. Faktor-faktor yang mendorong biosintesis matriks ekstraselular antara lain adanya infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mengakibatkan akumulasi ECM. Penyebab terjadinya fibrosis paru, salah satunya karena paparan asap rokok yang mana merokok telah menjadi kebiasaan masyarakat Indonesia dalam mengonsumsi tembakau.

Asap rokok mengandung ribuan macam zat kimia yang bersifat iritatif dan beracun yang dapat memicu terjadinya kerusakan jaringan, inflamasi hingga fibrosis paru. Respon inflamasi oleh sel radang yang paling utama diperankan oleh makrofag alveolar. Makrofag alveolar akan melepaskan beberapa sitokin antara lain sitokin proinflamasi *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) dan sitokin profibrotik TGF β 1 yang berperan utama dalam proses fibrogenesis paru.

Fibrosis paru memiliki sifat reversibilitas rendah dan dapat menimbulkan gangguan fungsi paru hingga kematian, sehingga diperlukan pencegahan progresivitas pembentukan fibrosis paru, salah satunya dengan pemanfaatan tanaman herbal yaitu kunyit yang mengandung kurkumin sebagai agen anti-inflamasi dan anti-fibrosis. Pemberian kurkumin melalui oral memiliki profil farmokinetik yang kurang baik yaitu tingkat absorpsi yang rendah, metabolisme dan eliminasi yang cepat sehingga bioavailabilitas dalam tubuh rendah. Perbaikan profil farmakokinetik kurkumin dapat dilakukan melalui dikombinasikan dengan minyak nabati (minyak kelapa murni) membentuk suatu sediaan nanoemulsi yang memiliki keunggulan antara lain memiliki stabilitas yang lebih tinggi, mampu meningkatkan bioavailabilitas oral kurkumin sembilan kali lipat, mudah dibuat, dimanipulasi komposisi dan strukturnya, serta mudah digunakan.

Penelitian yang menguji efek nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) pada fibrosis paru belum pernah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan hal di atas, penelitian ini bertujuan untuk menguji efek preventif nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) khususnya dalam kondisi fibrosis paru akibat paparan asap rokok. Metode penelitian yang digunakan adalah *true experimental* dengan *post test only with control group design*. Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 36 ekor tikus putih galur Wistar yang berjenis kelamin jantan dengan BB 180-200 gram. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (Kneg), kelompok kontrol positif/Kpos (dipapar asap rokok 2 batang/hari/kelompok selama 6 minggu), kelompok perlakuan P1 dan P2 (diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit 1,5 ml/kgBB dan 3 ml/kgBB selama 7 minggu + paparan asap rokok). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis nanoemulsi ekstrak kunyit, sedangkan variabel terikatnya adalah TGF β 1 paru, TNF- α dan derajat fibrosis paru.

Pembuatan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) dilakukan di Laboratorium Solida Farmasi Universitas Muhammadiyah

Malang, pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Departemen Ilmu Faal dan Biokimia Kedokteran FK Universitas Airlangga, pembuatan sediaan histopatologi dan IHK di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Brawijaya, pemeriksaan kadar TNF- α dilakukan di laboratorium Lepra ITD dan pembacaan hasil sediaan histopatologi dan IHK oleh dua dokter yang berkompeten. Waktu penelitian dilakukan Februari – Mei 2022.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa paparan asap rokok sebanyak 2 batang/hari/kelompok selama 6 minggu dapat menyebabkan peningkatan kadar TNF- α plasma, ekspresi TGF β 1 paru dan derajat fibrosis paru. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan pemberian perlakuan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) dosis 1,5 ml/kgBB dan 3 ml/kgBB dapat menurunkan kadar TNF- α plasma ($p < 0,05$) dan ekspresi TGF β 1 paru ($p < 0,05$). Hasil uji *Kruskal-Wallis* juga menunjukkan adanya pengaruh pemberian nanoemulsi ekstrak kunyit (dosis 1,5 ml/kgBB dan 3 ml/kgBB) terhadap penurunan derajat fibrosis paru ($p < 0,05$). Hasil uji statistik menunjukkan pemberian nanoemulsi ekstrak kunyit dosis 1,5 ml/kgBB menunjukkan dosis yang lebih efektif untuk mencegah progresivitas derajat fibrosis paru. Hasil uji korelasi antara kadar TNF- α plasma-ekspresi TGF β 1 paru, kadar TNF- α plasma-derajat fibrosis paru dan ekspresi TGF β 1-derajat fibrosis paru menunjukkan adanya hubungan (berkekuatan sedang) dan searah ($r = 0,5-0,75$, $p < 0,01$).

Efek fibropreventif nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) bersumber dari berbagai kandungan senyawa aktif, salah satunya kurkumin yang memiliki efek anti-inflamasi, antifibrosis dan antioksidan, sehingga mampu mencegah progresivitas fibrogenesis dari jalur inflamasi dan stres oksidatif. Selain itu, efek fibropreventif ini juga didukung dari kandungan lain yaitu asam lemak rantai sedang, tokotrienol dan senyawa polifenol yang juga memiliki aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan. Namun pada dosis yang lebih tinggi, senyawa polifenol dapat mengalami perubahan aktivitas antioksidan menjadi pro-oksidan sehingga memengaruhi keseimbangan antioksidan dan pro-oksidan endogen serta menginduksi terjadinya peroksidasi lipid.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak adanya kelompok tikus kontrol yang hanya diberikan minyak kelapa murni dan tidak dilakukan analisis fraksi atau isolat kandungan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%).

Kesimpulan dalam penelitian ini bahwa pemberian nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) dapat menurunkan kadar TNF- α , ekspresi TGF β -1 dan derajat fibrosis paru. Pemberian nanoemulsi kunyit dalam kelapa murni dosis 1,5 ml/kgBB memiliki efek preventif progresivitas fibrosis paru paling poten.

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah diperlukan tikus kelompok kontrol yang hanya mendapatkan minyak kelapa murni, diperlukan analisis fraksi/isolat senyawa aktif pada nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) dan diperlukan analisis parameter stres oksidatif untuk mengetahui peran aktivitas antioksidan.

SUMMARY

PREVENTIVE EFFECTS OF TURMERIC EXTRACT NANOEMULSIONS IN VIRGIN COCONUT OIL ON *Rattus norvegicus*'s LUNG FIBROSIS DUE TO CIGARETTE SMOKE EXPOSURE

Ibrahimiya, Nur Aisah

Fibrosis is a disorder in the form of scar tissue due to the accumulation of extracellular matrix. Factors that drive extracellular matrix biosynthesis include inflammatory cell infiltration, fibroblast proliferation and Reactive Oxygen Species (ROS) that result in ECM accumulation. The cause of pulmonary fibrosis is cigarette smoke exposure, where smoking has become a habit of Indonesian people in consuming tobacco.

Cigarette smoke contains thousands of chemical substances that are irritating and toxic that can trigger tissue damage, inflammation and pulmonary fibrosis. Alveolar macrophages mainly play the inflammatory response by inflammatory cells. Alveolar macrophages will release several cytokines, including the proinflammatory cytokine (TNF- α) and the profibrotic cytokine TGF β 1 which plays a significant role in the process of pulmonary fibrogenesis.

Pulmonary fibrosis has low reversibility and can cause lung function disorders to death, so it is necessary to prevent the progressive formation of pulmonary fibrosis, one of which is the use of herbal plants, namely turmeric, which contains curcumin as an anti-inflammatory and anti-fibrotic agent. Oral administration of curcumin has an unfavourable pharmacokinetic profile, namely a low absorption rate, fast metabolism and elimination, resulting in low bioavailability in the body. Improvement of the pharmacokinetic profile of curcumin can be made by combining it with vegetable oil (virgin coconut oil) to form a nanoemulsion preparation which has advantages such as having higher stability, being able to increase the oral bioavailability of curcumin nine times, easy make, manipulated in its composition and structure, and easy to use.

Research examining the effect of turmeric extract nanoemulsion in virgin coconut oil on pulmonary fibrosis has never been done before. Based on the above, this study aims to examine the preventive effect of turmeric extract nanoemulsion in virgin coconut oil, especially in conditions of pulmonary fibrosis due to cigarette smoke exposure. The research method used is true experimental with post test only with control group design. The number of samples in this study were 36 Wistar white rats, male with a weight of 180-200 grams. The samples were divided into 4 groups, namely the negative control group (Kneg), the positive control group/Kpos (exposed to cigarette smoke 2 cigarettes/day for 6 weeks), the P1 and P2 treatment groups (administered with turmeric extract nanoemulsion 1,5 ml/kgBW/day and 3 ml/kgBW/day for 7 weeks + exposure to cigarette smoke). The independent variable in this study was the dose of turmeric extract nanoemulsion, while the

dependent variables were pulmonary TGF β 1, TNF- α and pulmonary fibrosis degree.

The manufacture of nanoemulsion of turmeric extract in virgin coconut oil was carried out at the Pharmacy Solida Laboratory of the University of Muhammadiyah Malang, the maintenance and treatment of experimental animals were carried out at the Experimental Animal Laboratory, Department of Physiology and Medical Biochemistry, Airlangga University, the manufacture of histopathology and IHC preparations at the Anatomical Pathology Laboratory of Brawijaya University, TNF- level examination was carried out in the Leprosy ITD laboratory, and two competent doctors read the results of histopathology and CPI. The time of the research was February – May 2022.

The results of this study indicate that cigarette smoke exposure, as much as 2 cigarettes/day for 6 weeks, can cause an increase in plasma TNF- α levels, pulmonary TGF β 1 expression and pulmonary fibrosis degree. Based on One Way Anova test, administration of turmeric extract nanoemulsion in virgin coconut oil at doses of 1,5 ml/kgBW/day and 3 ml/kgBW/day can reduce plasma TNF- α levels ($p < 0,05$) and lung TGF β 1 expression ($p < 0,05$). Kruskal-Wallis test showed that administration of turmeric extract nanoemulsion can reduce pulmonary fibrosis degree ($p < 0,05$). However, administration of turmeric extract nanoemulsion at a dose of 1,5 ml/kgBW/day showed as the best dose. Degree of pulmonary fibrosis and expression of TGF β 1, pulmonary fibrosis degree showed a medium and positive relationship ($r = 0,5-0,75$, $p < 0,01$).

The fibropreventive effect of turmeric extract nanoemulsion in virgin coconut oil is due to the content, namely, curcumin, which has anti-inflammatory, antifibrotic and antioxidant effects so as to prevent the progression of fibrogenesis from inflammatory pathways and oxidative stress. In addition, this fibropreventive effect is supported by the other ingredients are medium-chain fatty acids, tocotrienols and polyphenolic compounds, which also have anti-inflammatory and antioxidant activities. However, the polyphenolic compounds can change their antioxidant activity to become pro-oxidant at high doses. It can affect the balance of endogenous antioxidant-prooxidant and induce lipid peroxidation.

The limitations of this study were that no control group of rats were given only virgin coconut oil and no analysis of the fraction or isolate content of turmeric extract nanoemulsion in virgin coconut oil was carried out.

This study concludes that the administration of turmeric extract (1,5%) nanoemulsion in virgin coconut oil (5%) can reduce TNF- α levels, pulmonary TGF β 1 expression and the degree of fibrosis. Administration of turmeric extract nanoemulsion at a dose of 1,5 ml/kgBW/day had the most potent preventive effect in preventing the progression of pulmonary fibrosis.

Suggestions for further research are that it is necessary to make control group of rats were given only virgin coconut oil, to analyze the fraction/isolate turmeric extract nanoemulsion, and it is necessary to analyze the parameters of oxidative stress is needed to determine the role of antioxidant activity.

ABSTRACT

PREVENTIVE EFFECTS OF TURMERIC EXTRACT NANOEMULSIONS IN VIRGIN COCONUT OIL ON *Rattus norvegicus*'s LUNG FIBROSIS DUE TO CIGARETTE SMOKE EXPOSURE

Ibrahimiya, Nur Aisah

Background: Pulmonary fibrosis is a form of lung damage due to chronic inflammation caused by cigarette smoke exposure. Inflammation can damage lung tissue, as well as oxidative stress conditions. The inflammatory response by inflammatory cells triggers to release of mediators, including TNF- α and TGF β 1, which play a significant role in pulmonary fibrogenesis. Turmeric extract nanoemulsion contains curcumin which has anti-inflammatory and antifibrotic activity.

Objective: This study aimed to examine the preventive effect of turmeric extract nanoemulsion on pulmonary fibrosis.

Methods: This research is a true experimental with post-test only with a control group design using 36 white rats of the Wistar strain and divided into four groups. The Kneg and Kpos were negative and positive controls. P1 and P2 were the groups that received a 1,5 ml/kgBW/day, 3 ml/kgBW/day dose of nanoemulsion for seven weeks. The Kpos, P1 and P2 were exposed to 2 cigarettes smoke/day for six weeks. Furthermore, the assessment of TNF- α levels, lung TGF β 1 expression and histopathological preparations (HE, MA) from the right lung was carried out.

Results: Oral administration of turmeric extract nanoemulsion can reduce TNF- α level, lung TGF β 1 expression and pulmonary fibrosis degree due to cigarette smoke exposure ($p < 0,05$). The correlation test results between TNF- α levels, pulmonary TGF β 1 expression and pulmonary fibrosis degree showed a medium and positive relationship ($r = 0,5-0,75$, $p < 0,01$).

Conclusion: The administration of turmeric extract (1,5%) nanoemulsion at a dose of 1,5 ml/kgBW/day had the most potent preventive effect in preventing the progression of pulmonary fibrosis.

Keywords: cigarettes, curcumin, fibrosis, inflammation, nanoemulsion

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	
Sampul Dalam	i
Prasyarat Gelar Magister	ii
Lembar Pengesahan	iii
Lembar Penetapan Penguji	iv
Surat Pernyataan Tidak Plagiat	v
Ucapan Terima Kasih	vi
Ringkasan	ix
<i>Summary</i>	xi
<i>Abstract</i>	xiv
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat teoritis	6
1.4.2 Manfaat praktis	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Rokok	8
2.1.1 Jenis rokok	8
2.1.2 Kandungan rokok	9
2.2 Fibrosis Paru	12
2.3 Fibrosis Paru Akibat Paparan Asap Rokok	15
2.4 Kunyit	23
2.4.1 Kandungan kunyit	24
2.4.2 Nanoemulsi ekstrak kunyit dalam minyak kelapa murni	26
2.4.3 Mekanisme kandungan nanoemulsi ekstrak kunyit dalam minyak kelapa murni pada fibrosis paru	29
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	35
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	35
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian	36
3.3 Hipotesis Penelitian	38
BAB 4 METODE PENELITIAN	39
4.1 Desain Penelitian	39
4.2 Populasi Penelitian	40
4.3 Sampel Penelitian	40
4.4 Besar Sampel Penelitian	41
4.5 Teknik Pengambilan Sampel	42
4.6 Variabel Penelitian	42

4.7	Definisi Operasional	43
4.8	Alat dan Bahan	45
4.8.1	Alat penelitian	45
4.8.2	Bahan penelitian	46
4.9	Lokasi dan Waktu Penelitian	46
4.10	Prosedur Penelitian	47
4.10.1	Alur penelitian	51
4.11	Analisis Data	52
4.12	Etik Penelitian	52
	BAB 5 HASIL PENELITIAN	53
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian	53
5.2	Parameter Mediator Inflamasi	54
5.3	Parameter Mediator Fibrosis Paru	56
5.4	Perubahan Histopatologi Paru	58
5.5	Hubungan Ekspresi TGF β -1 Paru dengan Derajat Fibrosis Paru	63
5.6	Hubungan Kadar TNF- α Plasma dengan Derajat Fibrosis Paru	63
5.7	Hubungan Kadar TNF- α Plasma dengan Ekspresi TGF β -1 Paru	64
	BAB 6 PEMBAHASAN	65
6.1	Subjek Penelitian	65
6.2	Pengaruh Nanoemulsi Ekstrak Kunyit dalam Minyak Kelapa Murni Terhadap Inflamasi Paru	66
6.3	Pengaruh Nanoemulsi Ekstrak Kunyit dalam Minyak Kelapa Murni Terhadap Fibrosis Paru	71
6.4	Hubungan TNF- α , Ekspresi TGF β -1 dan Derajat Fibrosis Paru	73
6.5	Nanoemulsi Ekstrak Kunyit dalam Minyak Kelapa Murni sebagai Agen Fibropreventif	75
6.6	Keterbatasan Penelitian	77
	BAB 7 PENUTUP	78
7.1	Kesimpulan	78
7.2	Saran	79
	Daftar Pustaka	80
	Lampiran	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kandungan kurkumin pada famili <i>Zingiberaceae</i>	25
Tabel 2.2 Kelarutan kurkumin pada minyak nabati	28
Tabel 4.1 Definisi operasional	43
Tabel 5.1 Hasil uji normalitas data berat badan hewan coba	53
Tabel 5.2 Hasil uji <i>One Way Anova</i> data kadar TNF- α plasma	54
Tabel 5.3 Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> data kadar TNF- α plasma	55
Tabel 5.4 Hasil uji <i>One Way Anova</i> ekspresi TGF β -1 paru	56
Tabel 5.5 Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> data ekspresi TGF β -1 paru	57
Tabel 5.6 Hasil pengamatan histopatologi paru (HE 100x)	58
Tabel 5.7 Nilai rerata derajat fibrosis paru	60
Tabel 5.8 Hasil uji <i>Kruskall Wallis</i> derajat fibrosis paru	61
Tabel 5.9 Hasil uji <i>Mann Whitney</i> derajat fibrosis paru	62
Tabel 5.10 Uji korelasi <i>Spearman</i> ekspresi TGF β 1 dan derajat fibrosis paru .	63
Tabel 5.11 Uji korelasi <i>Spearman</i> kadar TNF- α dan derajat fibrosis paru	63
Tabel 5.12 Uji korelasi <i>Pearson</i> kadar TNF- α dengan ekspresi TGF β 1paru ..	64
Tabel lampiran 2.1 Skala modifikasi Aschorft	90
Tabel lampiran 5.1 Angka konversi dosis	95

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme fibrosis paru	13
Gambar 2.2 Aktivasi jalur sinyal TGF β	19
Gambar 2.3 Jalur sinyal TGF β	20
Gambar 2.4 Morfologi kunyit (<i>Curcuma longa</i>).....	24
Gambar 2.5 Mekanisme kurkumin sebagai antifibrotik.....	33
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian	35
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	39
Gambar 4.2 Ilustrasi <i>smoking chamber</i>	45
Gambar 4.3 Diagram alur penelitian.....	51
Gambar 5.1 Diagram nilai rerata kadar TNF- α plasma	54
Gambar 5.2 Diagram nilai rerata ekspresi TGF β -1 paru	56
Gambar 5.3 Hasil pengecatan HE	59
Gambar 5.4 Hasil pengecatan MA	61
Gambar Lampiran 2.1 Skala modifikasi Ascroft	90
Gambar Lampiran 8.1 Sel dengan ekspresi TGF β 1 positif.....	101
Gambar Lampiran 10.1 Mouse TNF- α ELISA kit Bioenzy.....	103
Gambar Lampiran 10.2 Prinsip kerja TNF- α ELISA kit	103
Gmabar Lampiran 13.1 Bahan pembuatan nanoemulsi	123
Gambar Lampiran 13.2 Proses pembuatan nanoemulsi.....	123
Gambar Lampiran 13.3 Proses pemaparan asap rokok.....	124
Gambar Lampiran 13.4 Proses pembedahan dan pengambilan darah tikus.....	124
Gambar Lampiran 13.5 Paru-paru tikus.....	125
Gambar Lampiran 13.6 Proses pemeriksaan kadar TNF- α plasma	125

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Keterangan Kelayakan Etik	89
Lampiran 2. Skala Modifikasi Aschorft.....	90
Lampiran 3. Prosedur Pembuatan Ekstrak Kunyit.....	92
Lampiran 4. Prosedur Pembuatan Nanoemulsi	93
Lampiran 5. Penentuan Dosis Nanoemulsi	94
Lampiran 6. Prosedur Pemberian Paparan Asap Rokok	96
Lampiran 7. Prosedur Pembuatan Sediaan Histopatologi Paru	97
Lampiran 8. Pemeriksaan TGF β 1 dengan Teknik Imunohistokimia.....	99
Lampiran 9. Antibodi Monoklonal TGF β 1	102
Lampiran 10. <i>Mouse TNF-α ELISA Kit</i>	103
Lampiran 11. Hasil Penelitian.....	104
Lampiran 12. Hasil Penghitungan SPSS.....	109
Lampiran 13. Dokumentasi.....	123

DAFTAR SINGKATAN

ADAMTS	: <i>A Disintegrin and Metalloproteinase with Trhombospondin Motif</i>
ALKs	: Activin-receptor Like Kinase
AP-1	: <i>Activator Protein 1</i>
ATPase	: Adenosine Triphosphatase
BRE	: <i>BMP Response Element</i>
C	: Karbon
Col III	: Collagen III
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
CuGeO ₃	: Tembaga metagermanate
CuO _x	: Tembaga oksida
CXCL1	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 1</i>
CXCL5	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 5</i>
CXCL8	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 8</i>
CXCL9	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 9</i>
CXCL10	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 10</i>
CXCL11	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 11</i>
CXCR3	: <i>C-X-C Motif Chemokine Receptor 3</i>
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EMSA	: <i>Electrophoretic Mobility Shift Assay</i>
EMT	: <i>Epithelial Mesenchymal Transition</i>
ERK	: <i>Extracellular Regulated Kinase</i>
GSH	: Glutathione
GM-CSF	: <i>Granulosit Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
HATs	: Histone Acetyltransferase
HDAC	: Histidine Deacetylase
HDAC-2	: Histon Deacetylase-2
HE	: Hematoksilin Eosin
HIF-1 α	: <i>Hypoxia Inducible Factor 1α</i>
HPA	: <i>Hypothalamus–Pituitary Adrenal</i>
IFN γ	: Interferon Gamma
IKK	: <i>Inhibitor of Kappa B Kinase</i>
IL-1	: Interleukin 1
IL-1b	: Interleukin 1B
IL-18	: Interleukin 18
IL-2	: Interleukin 2
IL-4	: Interleukin 4
IL-6	: Interleukin 6
IL-8	: Interleukin – 8
IPF	: <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>
Keap1	: <i>Kelch like ECH associated protein 1</i>
LAP	: <i>Latency Associated Peptide</i>
LLC	: <i>Large Latent Complex</i>
LPS	: Lipopolisakarida

LTBPs	: <i>Latent Transforming Growth Factor Beta Binding Proteins</i>
LTB4	: Leukotriene B4
LSD	: <i>Least Significance Different</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
MDA	: Malondialdehyde
MMP	: Matrix Mettaloproteinase
MMP8	: Matrix Mettaloproteinase 8
MMP9	: Matrix Mettaloproteinase 9
mRNA	: Messenger Ribonucleic Acid
NE	: Neutrophil Elastase
NEK	: Nanoemulsi Ekstra Kunyit dalam Minyak Kelapa Murni
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NOX2	: <i>NADPH Oxidase 2</i>
Nrf-2	: <i>Nuclear Factor erythroid 2</i>
O ₂ ⁻	: Anion Superoksida
PAR-1	: <i>Protease Activated Receptor 1</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PI3K	: Phospotodylinositol 3 Kinase
PKB	: Protein Kinase B
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
PSA	: <i>Particle Size Analysis</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Spesies</i>
SBE	: <i>Smad Binding Element</i>
SKM	: Sigaret Kretek Mesin
SKT	: Sigaret Kretek Tangan
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TAR	: <i>Tobacco Residue</i>
TGF β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TGF β RII	: <i>Transforming Growth Factor Beta Receptor II</i>
TGF β 1	: <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>
TGF β 2	: <i>Transforming Growth Factor Beta 2</i>
TGF β 3	: <i>Transforming Growth Factor Beta 3</i>
TIMPs	: <i>Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases</i>
TLR4	: <i>Toll-like Receptor 4</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
VCO	: <i>Virgin Coconut Oil</i>
α -SMA	: <i>Alpha - Smooth Muscle Actin</i>