

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fibrosis merupakan salah satu kelainan yang berbentuk jaringan parut akibat ketidakseimbangan antara faktor yang mendorong biosintesis dan akumulasi komponen matriks ekstraseluler / *extracellular matrix* (ECM) dan jalur yang menonaktifkan sel efektor serta mendegradasi deposisi ECM. Faktor-faktor yang mendorong proses fibrogenesis berperan lebih aktif antara lain adanya infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mengakibatkan akumulasi ECM (Desdiani, *et al.*, 2020; Glasser, *et al.*, 2016)

Angka kejadian fibrosis paru belum diketahui secara pasti diperkirakan sekitar 20 – 300 per 1.000.000 orang per tahun, dan saat ini telah dialami sebanyak 3 juta orang (Chang, *et al.*, 2020). Hal ini terjadi disebabkan banyaknya etiologi dari fibrosis paru antara lain infeksi bakteri dan virus termasuk infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV, paparan bahan kimia, polusi lingkungan, serta paparan asap rokok (Yao, *et al.*, 2021). Asap rokok terdiri dari dua jenis yaitu asap utama yang dihisap langsung oleh si perokok dan asap sampingan yang keluar dari ujung rokok. Asap sampingan dihasilkan dua kali lebih banyak dan mengandung bahan berbahaya lebih tinggi, sehingga memiliki pengaruh lebih besar bagi kesehatan paru perokok pasif (Batubara *et al.*, 2013; Sartika *et al.*, 2018).

Asap rokok mengandung kurang lebih 4000 macam zat kimia yang bersifat iritatif dan beracun yang dapat memicu terjadinya inflamasi pada saluran nafas termasuk paru (Dani, *et al.*, 2012; Supriono *et al.*, 2018). Respon inflamasi oleh sel radang yang paling utama diperankan oleh makrofag alveolar, yang akan

melepaskan beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-8, CXCL10, dan CXCL9, serta *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α). *Tumor Necrosis Factor- α* merupakan mediator proinflamasi yang dapat mengaktivasi NF- κ B dan meningkatkan ekspresi gen TGF β 1 (*Transforming Growth Factor Beta-1*) sehingga dapat memicu munculnya fibrosis paru (Sullivan *et al.*, 2009; Supriono *et al.*, 2018). *Transforming Growth Factor Beta-1* merupakan mediator fibrosis yang dilepaskan oleh sel epitel pada saluran nafas kecil, makrofag, limfosit dan trombosit, serta paling berperan aktif pada fibrogenesis dengan menekan sistem imun dan merangsang komponen matriks ekstraseluler. *Transforming Growth Factor Beta-1* dapat menstimulasi produksi fibroblas ECM, differensiasi miofibroblas, produksi ROS, menginduksi apoptosis sel epitel dan *Epithelial-Mesenchymal Transdifferentiation* (EMT) (Desdiani *et al.*, 2020; Todd *et al.*, 2012).

Fibrosis paru bersifat *reversible* rendah tergantung durasi atau intensitas faktor pemicu fibrosis. Fibrosis paru dapat menimbulkan gangguan fungsi paru, sehingga dibutuhkan penanganan yang tepat agar fibrosis paru tidak berkembang progresif hingga memicu terjadinya gagal nafas bahkan kematian (Desdiani *et al.*, 2020; Wulandari *et al.*, 2013). Menurut Chang *et al.* (2020), pasien yang menderita *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF) dan tidak diobati dengan baik akan memiliki kualitas hidup yang buruk, serta memiliki tingkat kelangsungan hidup hanya sekitar 3-5 tahun.

Sejak dahulu pemanfaatan tanaman sebagai obat telah banyak diterapkan dalam kehidupan masyarakat (Rasool *et al.*, 2020). Menurut Bae *et al.* (2018), terdapat beberapa senyawa dalam makanan yang mengandung aktivitas anti-fibrosis, salah satunya adalah kurkumin. Kurkumin merupakan senyawa polifenol

paling banyak ditemukan pada kunyit (*Curcuma longa*). Kunyit telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat untuk bahan pewarna, pengharum makanan dan obat, namun kandungan kurkumin jika diberikan secara oral terbukti memiliki profil farmokinetik yang kurang baik yaitu tingkat absorpsi yang rendah, metabolisme dan eliminasi yang cepat sehingga bioavailabilitas dalam tubuh rendah (Cas & Ghidoni, 2019; Flora *et al.*, 2013; Ramli *et al.*, 2019). Hal ini sejalan dengan penelitian Metzler *et al.* (2013) yang menunjukkan bahwa pemberian kurkumin secara oral, sebagian besar ($\leq 90\%$) diekskresikan dalam tinja pada beberapa studi hewan coba.

Perbaikan profil farmakokinetik kurkumin dapat dilakukan dengan menjadikan bentukan ukuran partikel lebih kecil sekitar 100-500nm (nanopartikel) atau mengkombinasi dengan senyawa lain misalnya minyak nabati. Kedua strategi tersebut dapat digabungkan yang disebut nanoemulsi (Aboofazeli, 2010; Cas & Ghidoni, 2019; Tabanelli *et al.*, 2021; Zou *et al.*, 2015). Menurut studi Yu & Huang (2012), sediaan nanoemulsi 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.

Pembuatan nanoemulsi ekstrak kunyit dengan pelarut minyak kelapa murni memiliki beberapa keunggulan yaitu dapat membantu meningkatkan kelarutan dan penyerapan kurkumin karena asam lemak dalam minyak kelapa murni memiliki kepolaran yang sama dengan kurkumin (Cas & Ghidoni, 2019; Saari *et al.*, 2020; Sephapour *et al.*, 2018). Sediaan nanoemulsi ekstrak kunyit juga mengandung berbagai senyawa aktif antara lain kurkumin, asam laurat, tokotrienol

dan senyawa polifenol lainnya. Kurkumin memiliki banyak manfaat seperti anti-inflamasi, antioksidan, dan antifibrosis (Bae *et al.*, 2018; Saari *et al.*, 2020). Hal ini juga didukung oleh studi Zhang *et al.* (2011) yang membuktikan bahwa kurkumin mampu mengurangi peradangan paru-paru dan deposisi kolagen secara signifikan pada tikus yang diinduksi bleomycin. Mekanisme antiinflamasi dan antifibrosis kurkumin melibatkan kemampuannya dalam mencegah proses proliferasi fibroblas dan melemahkan pensinyalan jalur TGF β 1, serta menekan pelepasan sitokin inflamasi seperti TNF- α , MCP-1, IL-1b, IL-6 dan sitoinduksi Neutrofil Chemoattractant-1 (Bae *et al.*, 2018; Huang *et al.*, 2016). Kandungan lain nanoemulsi ekstrak kunyit dalam minyak kelapa murni yang berperan penting dalam pencegahan progresivitas fibrosis paru adalah asam laurat dan tokotrienol, kedua senyawa tersebut mampu berperan sebagai antiinflamasi melalui mekanisme modulasi sel-sel imun (Intanpuak *et al.*, 2010; Vasconcelos *et al.*, 2020).

Berdasarkan hal di atas, serta belum adanya penelitian yang menguji efek preventif nanoemulsi ekstrak kunyit dalam minyak kelapa murni khususnya dalam kondisi fibrosis paru akibat paparan asap rokok, maka peneliti ingin membuktikan efek preventif tersebut dengan melakukan pengukuran ekspresi TGF β 1 dan kadar TNF- α . Oleh karena penelitian tersebut tidak dapat dilakukan pada manusia, maka akan dilakukan pada tikus yang diinduksi dengan paparan asap rokok.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah terdapat perbedaan derajat fibrosis paru antar kelompok *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) ?

- 2) Apakah terdapat perbedaan ekspresi TGF β 1 paru antar kelompok *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) ?
- 3) Apakah terdapat perbedaan kadar TNF- α plasma antar kelompok *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) ?
- 4) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi TGF β 1 paru dengan derajat fibrosis paru pada *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%)?
- 5) Apakah terdapat hubungan antara kadar TNF- α plasma dengan derajat fibrosis paru pada *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%)?
- 6) Apakah terdapat hubungan antara kadar TNF- α plasma dengan ekspresi TGF β 1 paru pada *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis efek preventif dari nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) terhadap progresivitas fibrosis paru *Rattus norvegicus* akibat paparan asap rokok.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya perbedaan derajat fibrosis paru antar kelompok *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%).

2. Membuktikan adanya perbedaan ekspresi TGF β 1 paru antar kelompok *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%).
3. Membuktikan adanya perbedaan kadar TNF- α plasma antar kelompok *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%).
4. Membuktikan adanya hubungan antara ekspresi TGF β 1 paru dengan derajat fibrosis paru pada *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%).
5. Membuktikan adanya hubungan antara kadar TNF- α plasma dengan derajat fibrosis paru pada *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%).
6. Membuktikan adanya hubungan antara kadar TNF- α plasma dengan ekspresi TGF β 1 paru pada *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok dan diberikan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi :

1. Tambahan ilmu pengetahuan tentang manfaat nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) pada *Rattus norvegicus* yang dipapar asap rokok sebagai upaya untuk menurunkan ekspresi TGF β 1 paru dan TNF- α , mencegah perluasan area fibrosis paru.

2. Tambahan pertimbangan untuk memanfaatkan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) pada manusia sebagai upaya pencegahan progresivitas fibrosis paru.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Pemanfaatan nanoemulsi ekstrak kunyit (1,5%) dalam minyak kelapa murni (5%) sebagai upaya pencegahan progresivitas fibrosis paru.
2. Peningkatan budidaya tanaman kunyit melalui peningkatan nilai ekonomi.