

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Asma merupakan salah satu penyakit paru obstruktif kronik yang menjadi masalah kesehatan dunia yang tidak hanya terjangkit di negara maju tetapi juga di negara berkembang. Menurut *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP), asma dapat didefinisikan sebagai gangguan peradangan kronik yang terjadi pada saluran pernafasan, yang melibatkan sel-sel inflamasi. Inflamasi saluran pernapasan yang ditemukan pada pasien asma diyakini merupakan hal yang mendasari gangguan fungsi yaitu obstruksi saluran pernapasan yang membatasi aliran udara. Otot halus jalan napas (ASM=*Airway smooth muscle*) memainkan peran yang sangat diperlukan dalam struktur dan fungsi jalan napas. Disfungsi pada ASM memainkan peran sentral dalam patogenesis penyakit paru obstruktif kronik (PPOK=COPD) dan berkontribusi terhadap perubahan kontraktilitas, respons inflamasi, imunoreaksi, fenotipe, jumlah, dan ukuran saluran udara. ASM memberikan kontribusi kunci dalam COPD (*Chronic obstructive pulmonary disease*) dengan berbagai mekanisme termasuk perubahan kontraktilitas dan relaksasi yang disebabkan oleh $[Ca^{2+}]_i$, proliferasi sel dan hipertrofi, produksi dan modulasi sitokin ekstraseluler, dan pelepasan mediator pro-dan-anti-inflamasi. Beberapa disfungsi ASM berkontribusi untuk memodulasi respon jalan napas terhadap rangsangan, remodeling, dan fibrosis, serta mempengaruhi kepatuhan paru-paru (Yan *et al*, 2018).

Pada individu yang rentan, peradangan ini menyebabkan episode yang berulang dari mengi, sesak napas, rasa sesak di dada, dan batuk, terutama pada malam atau dini hari (Kelly dan Sorkness, 2009). Menurut data laporan dari Global Inisiatif for Asthma (GINA) pada tahun 2012 dinyatakan bahwa perkiraan jumlah penderita asma seluruh dunia adalah tiga ratus juta orang, dengan jumlah kematian yang terus meningkat hingga 180.000 orang per tahun. Data WHO juga menunjukkan data yang serupa bahwa prevalensi asma terus meningkat dalam tiga puluh tahun terakhir terutama di negara maju. Hampir separuh dari seluruh pasien asma pernah dirawat di rumah sakit dan melakukan kunjungan ke bagian gawat darurat setiap tahunnya (Rengganis, 2008). Berbagai mediator seluler dan pathway berkontribusi terhadap pathogenesis PPOK yang membangkitkan sejumlah besar disfungsi jalan napas dan paru-paru. Merokok adalah salah satu penyebab utamanya, sementara paparan polusi udara seperti memasak biomassa, pemanasan, gas pembuangan juga merupakan faktor pencetusnya, selain itu perubahan lingkungan, kelainan genetik, perkembangan paru-paru yang abnormal, dan penuaan dini juga berkontribusi pada pengembangan PPOK (Yan *et al*, 2018).

Tujuan dari upaya penemuan obat adalah untuk menghasilkan molekul baru yang sangat selektif yang dapat menghambat atau mengaktifkan proses dalam sel untuk akhirnya menghasilkan efek terapi pada manusia. Pentingnya sejarah pengobatan herbal dalam pengobatan asma tidak terbantahkan. Empat dari lima kelas obat yang saat ini digunakan untuk mengobati asma yaitu, agonis β_2 , antikolinergik, metilxantin dan kromon memiliki asal mula dari herbal yang ada sekitar 5000 tahun yang lalu. 17 percobaan klinis telah ditemukan dalam penggunaan obat herbal, dan

hasilnya 9 dari 17 percobaan penggunaan obat herbal menunjukkan hasil peningkatan fungsi paru yang relevan secara klinis (Huntley, 2000).

Adapun dalam pengobatan asma, relaksasi otot polos saluran pernafasan yang dihasilkan oleh adanya penghambatan efek aktifitas fosfodiesterase. Fosfodiesterase juga bekerja dengan cara fosforilasi protein kontraktile dan menurunkan kadar Ca^{2+} (Husori, 2011). Pada dasarnya pengobatan asma terdiri dari dua kategori yaitu obat-obat yang bekerja sebagai penghambat kontraksi otot polos saluran nafas (bronkodilator) dan obat –obat yang mencegah dan mengurangi inflamasi. Obat-obatan bronkodilator misalnya agonis adrenergic, derivat xantin dan anti kolinergik; sedangkan obat-obat yang mencegah dan mengurangi inflamasi adalah glukokortikoid, penghambat leukotrien serta *mast cell-stabilizing agent* (McFadden, 2001).

Indonesia merupakan negara yang memiliki kekayaan hayati yang cukup besar yang dapat dikembangkan terutama untuk obat tradisional. Dari sekian banyak ragam tanaman di Indonesia yang dapat dikembangkan menjadi obat tradisional salah satunya adalah tanaman kunyit (*Curcuma longa* Linn.). Genus *Curcuma* (famili *Zingiberaceae*) terdiri dari lebih 100 spesies dan sekitar 40 hingga 50 spesies tersebar di kawasan Malesian, Indo-China, Taiwan, Thailand, Malesia, hingga Pasifik dan bagian utara Australia, digunakan secara luas sebagai makanan dan tradisional obat-obatan. Indonesia adalah rumah bagi banyak spesies *Curcuma*. Itu berbagai spesies *Curcuma* yang sering digunakan adalah *C. longa* (kunyit), *C. xanthorrhiza*, *C. heyneana*, *C. aeruginosa*, *C. mangga*, dan *C. zedoaria*. Kunyit adalah tanaman yang paling sering digunakan obat tradisional di Indonesia (Setiadi, 2016). Studi ilmiah telah menunjukkan efek farmakologis yang bermanfaat dari kurkumin. Curcumin adalah bumbu kuning cerah, berasal dari rimpang *Curcuma longa* Linn. Telah terbukti bahwa curcumin adalah molekul yang sangat pleiotropik yang dapat menjadi modulator jalur pensinyalan intraseluler yang mengendalikan pertumbuhan sel, peradangan, dan apoptosis. Curcumin mungkin menjadi kandidat potensial untuk pencegahan dan / atau pengobatan beberapa penyakit karena antioksidannya, kegiatan anti-inflamasi dan profil keamanan yang sangat baik (Noorafshan dan Esfahani, 2013).

Penelitian terhadap kekuatan penyembuhan kunyit dan kurkumin pada asma telah berlangsung sejak akhir 1900-an, ketika ditemukan bahwa minyak atsiri dari kunyit yang menghilangkan dahak, meredakan batuk, dan mencegah asma. Asma adalah akibat dari peradangan, dan ketika peradangan terlihat, begitu pula asma. Saat ini, para peneliti berpusat pada penyempurnaan kesimpulan itu dan mekanisme yang membawanya, seperti yang terlihat dalam studi berikut: Menurut Fahrur, (2017) mencatat bahwa curcumin mengurangi peradangan saluran napas alergi pada tikus melalui penghambatan jalur tertentu yang bertujuan untuk menyelidiki efek anti-inflamasi dari kurkumin pada asma alergi akut dan mekanisme yang mendasarinya pada tikus. Cairan bronkial dan jaringan paru-paru dianalisis untuk peradangan saluran napas dan ekspresi reseptor spesifik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok reseptor tertentu memainkan peran penting dalam pengembangan peradangan saluran napas alergi, dan penghambatan pensinyalan dari reseptor ini oleh curcumin dapat mencegah perkembangan dan perburukan peradangan saluran napas alergi ini. Dalam studi lain pada tahun 2014, penggunaan curcumin dapat mencegah akumulasi sel-sel inflamasi di saluran udara, perubahan struktural, dan

remodelling yang terkait dengan asma kronis, seperti penebalan otot polos, pengelupasan lapisan epitel, dan sekresi lendir pada tikus dengan asma yang diinduksi (Fahrin, 2017).

Curcumin sebagai anti-inflamasi kuat yang bertindak efektif obat-obatan seperti hidrokortison, fenilbutazon, dan Motrin. Sangat membantu dengan penyakit radang usus, penyakit *Crohn*, kolitis ulserativa, *rheumatoid arthritis*, *cystic fibrosis*, kanker, dan penyakit *Alzheimer*. Penelitian terbaru juga menunjukkan itu sebagai positif untuk perlindungan pankreas dan hati. Menurut Ronal, 2018 menunjukkan bahwa curcumin mungkin sama kuatnya dengan Prozac untuk menghilangkan gejala-gejala depresi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan penelitian ini, tetapi laporan awal positif. Ketika dikombinasikan dengan sayuran silangan, kunyit (brokoli, kol, kubis) telah terbukti mencegah kanker prostat dan menghentikan pertumbuhan tumor prostat yang ada. Ini mencegah tumor kanker payudara menyebar ke paru-paru pada tikus. Ini dapat mencegah melanoma dan menyebabkan sel-sel melanoma yang ada mati. Kunyit dapat mencegah metastasis terjadi dalam berbagai bentuk kanker. Kunyit telah terbukti mengurangi risiko leukemia pada anak-anak, dan menunjukkan harapan dalam memperlambat perkembangan multiple sclerosis. Ini adalah detoksifikasi hati alami dan salah satu penghilang rasa sakit yang paling efektif melalui penghambatan COX-2 (Ronal, 2018).

Kunyit (*Curcuma longa* Linn atau *Curcuma domestica* Val.) termasuk *family Zingiberaceae*, telah lama dikenal oleh masyarakat sebagai tanaman yang sangat banyak manfaatnya seperti antiinflamasi (Patil *et al*, 2011), antikanker (Naama *et al*, 2010), antioksidan (Tanvir *et al*, 2017), antiulkus (Aziz, 2011), dan antibakteri (Mohammed, 2015). Komponen utama kunyit yaitu kurkumin (BM 368) sebanyak 60-80%, demetoksikurkumin (BM 338) sebanyak 15-30% dan bisdemetoksikurkumin (BM 308) sebanyak 2-6% (Rohman, 2012). Kurkumin adalah senyawa kimia yang memberikan warna kuning pada kunyit dan memiliki efek terapi yang luas (Rohman, 2012). Studi menunjukkan efek kurkumin oral pada peradangan manusia. Kurkumin dosis 400 mg tiga kali sehari selama 5 hari menyebabkan efek anti peradangan yang signifikan diukur secara objektif dan subjektif pada pasien pasca-operasi (Satoskar *et al*, 1986).

Berdasarkan latar belakang penyakit asma yang prevalensi, morbiditas dan mortalitas penderita asma yang masih tinggi, dan khasiat kunyit yang dapat meringankan gejala asma pada penderita, maka peneliti tertarik untuk melakukan pengujian senyawa kurkumin beserta turunannya terhadap relaksasi otot polos trakea marmut terisolasi yang diinduksi oleh *excitatory neurotransmitter* asetilkolin yang menentukan kecepatan dan kekuatan kontraksi otot. Metode penelitian yang digunakan adalah metode organ terisolasi dalam rendaman organ (*organ chamber*) yang mengandung larutan garam fisiologis “*Kreb’s*” dengan gas carbogen, dan organ yang digunakan adalah jaringan cincin trakea marmot (*Cavia porcellus*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ekstrak etanol curcuma longa (EECL) dapat merelaksasikan kontraksi otot polos trakea terisolasi marmot (*Cavia porcellus*) yang diinduksi asetilkolin

2. Apakah ada hubungan peningkatan konsentrasi EECL dalam merelaksasikan otot polos terisolasi trakea marmot (*Cavia porcellus*).
3. Apakah mekanisme efek relaksasi EECL otot polos terisolasi trakea marmot (*Cavia porcellus*) dimediasikan melalui penghambatan enzim fosfodiesterase
4. Apakah terdapat hubungan antara besar dosis EECL dengan efek relaksasi otot polos trakea marmot (*Cavia porcellus*).

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek relaksasi EECL dengan menurunkan kontraksi otot polos terisolasi trakea marmot (*Cavia porcellus*) yang diinduksi asetilkolin.
2. Untuk mengetahui hubungan antara peningkatan konsentrasi EECL dengan efek relaksasi otot polos terisolasi trakea marmot (*Cavia porcellus*).
3. Untuk mengetahui mekanisme efek relaksasi EECL pada otot polos trakea terisolasi marmot melalui penghambatan enzim fosfodiesterase.
4. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara besar dosis EECL dengan efek relaksasi otot polos trakea marmot (*Cavia porcellus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk memberikan informasi tentang aktivitas farmakologi ekstrak etanol curcuma longa terhadap relaksasi saluran pernapasan sehingga dapat digunakan sebagai terapi preventif pada pasien asthma.
2. Memberikan informasi perbandingan konsentrasi EECL dengan teofillin dalam menurunkan kontraksi otot polos trakea marmot terisolasi yang diinduksi dengan asetilkolin klorida.