

BAB I

Pendahuluan

Nyeri orofasial merupakan nyeri yang terjadi pada area rongga mulut dan wajah yang disebabkan oleh kelainan atau penyakit pada struktur orofasial, sistem saraf, atau abnormalitas psikologis. Penyebab nyeri orofasial dapat berupa penyebab yang bersifat odontogenik maupun non-odontogenik, sedangkan durasi berlangsungnya nyeri orofasial dapat bersifat akut maupun kronis. Sebagaimana halnya jenis nyeri pada anggota tubuh lainnya, nyeri orofasial memiliki dampak yang bersifat mengganggu (Yazdi, Yilmaz, Renton, & Page, 2012). Beberapa penelitian pendahuluan mengenai efek nyeri orofasial terhadap kualitas hidup seseorang memperlihatkan bahwa penderita nyeri orofasial memiliki kualitas hidup yang lebih rendah dibanding mereka yang tidak mengalami nyeri orofasial.

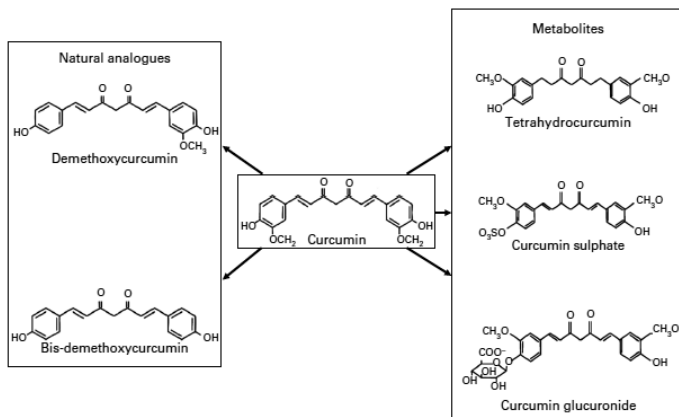
Sebagai gejala, nyeri orofasial memiliki prevalensi serta dampak yang cukup bervariasi terhadap kehidupan sehari-hari penderita. Sebuah penelitian di Inggris terhadap 2.504 partisipan dari total populasi memperlihatkan bahwa 473 (23%) partisipan melaporkan mengalami nyeri orofasial (MacFarlane, Blinkhorn, Davies, Kincey, & Worthington, 2002). Sedangkan, pada sebuah penelitian yang dilakukan di puskesmas-puskesmas Kota Bandung pada 700 partisipan pada 2011–2012, ditemukan bahwa 391 (55.6%) orang dari jumlah total partisipan, melaporkan pernah mengalami nyeri orofasial dalam 6 bulan terakhir (Maulina, 2013). Sedangkan, dampak yang ditimbulkan oleh nyeri orofasial dimulai dari terganggunya kegiatan sehari-hari, kegiatan kerja, serta aktivitas sosial dan rekreasi (Locker & Miller, 1994; MacFarlane et al., 2002; Maulina, 2013).

Seperti halnya kondisi nyeri pada umumnya, terdapat beberapa kategori nyeri orofasial, salah satunya adalah berdasarkan durasi nyeri orofasial. Berdasarkan durasi maka nyeri orofasial dapat dibagi ke dalam nyeri orofasial akut dan nyeri orofasial kronis. Keduanya, memiliki konsekuensi medis yang berbeda, tetapi sama-sama berpotensi untuk menimbulkan efek yang bersifat merusak dan mengganggu pasien baik secara fisik maupun psikologis. Menurut American Chronic Pain Association (ACPA), nyeri akut merupakan nyeri yang baru terjadi, berlangsung singkat, dengan sumber nyeri yang jelas; sedangkan nyeri kronis merupakan jenis nyeri yang telah berlangsung selama beberapa waktu, rekuren, di mana durasi nyeri melebihi durasi normal yang dibutuhkan oleh jaringan untuk menyembuhkan diri (melebihi 3 6 bulan) serta

memengaruhi kesehatan penderita ((ACPA), 2012). Nyeri kronis yang dialami oleh penderita diketahui tidak hanya memiliki efek gangguan terhadap aktivitas fisik, tetapi juga gangguan psikologis dan sosial (Penny, Purves, Smith, Chambers, & Smith, 1999; Scharloo, Kaptein, Weinman, Willems, & Rooijmans, 2000; Tjakkes, Reinders, Tenvergert, & Stegenga, 2010).

Mengingat efek nyeri orofasial terhadap kualitas hidup penderitanya maka penatalaksanaan nyeri orofasial terus mengalami perkembangan dan perbaikan. Penatalaksanaan tidak hanya difokuskan pada penggunaan obat-obatan kimiawi, tetapi juga pada penggunaan bahan alam. Salah satu bahan alam yang tengah dikembangkan dan dievaluasi aktivitas analgetiknya adalah kurkumin. Kurkumin yang merupakan bahan yang terkandung di dalam kunyit merupakan bahan alam yang mudah didapatkan, murah, dan mudah diaplikasikan apabila digunakan sebagai obat. Penggunaan kurkumin sebagai bahan herbal pengganti obat-obatan kimiawi telah dilakukan selama setidaknya satu dekade terakhir.

Kurkumin merupakan hasil ekstrak dari *Curcuma longa* yang lazim dikenal sebagai kunyit. Bubuk kunyit mengandung 5% kurkumin, yang merupakan komponen fitokimiawi utama yang bersifat aktif secara biologis. Secara kimiawi, ekstrak kurkumin (Gambar 1.1) terdiri dari *curcumin demethoxy-curcumin*, *bisdemethoxycurcumin*, *5'-methoxycurcumin* dan *dyhydrocurcumin* (Henrotin, Priem, & Mobasheri, 2013).



Gambar 1.1. Struktur kimia kurkumin (Epstein, Sanderson, & MacDonald, 2010)

Penelitian mengenai efek analgetik kurkumin telah dilakukan setidaknya selama sepuluh tahun terakhir. Penelitian-penelitian pendahuluan yang dilakukan pada hewan (Banafshe et al., 2014; John et al., 2009; Nurullahoglu, Okudan, Belviranli, & Oz, 2014) memperlihatkan bahwa kurkumin memiliki efek analgesik. Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Han et. al. mengenai efektivitas kurkumin dalam mengatasi nyeri inflamasi eksperimental dengan menggunakan injeksi formalin (5%, 50 μ l) pada tikus jenis Sprague Dawley dengan menggunakan kurkumin sebesar 62.5, 125, 250, dan 500 μ g diketahui bahwa terdapat pengurangan yang signifikan dari nyeri inflamasi yang dialami oleh hewan coba (Han et. al., 2012). Berdasarkan penelitian-penelitian pendahuluan yang telah dilakukan, diketahui bahwa mekanisme penghambatan nyeri oleh kurkumin salah satunya dilakukan dengan melakukan

penghambatan jalur siklo-oksigenasi dari siklo-oksigenase (COX)-2 secara spesifik. Meskipun demikian, terdapat beberapa sitokin pro-inflamasi lain yang berperan di dalam mekanisme anti inflamasi, yaitu *tumor necrosis factor [TNF]- α* , *interleukin [IL]-1 β* , *IL-6*), *apoptotic proteins*, *NF- κ B*, *cyclooxygenase (COX)-2*, *STAT3*, *IKK β* , *endothelin-1*, *malondialdehyde (MDA)*, *C-reactive protein (CRP)*, *prostaglandin E₂*, *GST*, *PSA*, *VCAM1*, *glutathione (GSH)*, *pepsinogen*, *phosphorylase kinase (PhK)*, reseptor transferrin, kolesterol total, *transforming growth factor (TGF)- β* , *triglyceride*, *creatinine*, *HO-1*, *antioxidants*, *AST*, dan *ALT* (Gupta, Patchva, & Anggarwai, 2012)

Efek kurkumin dalam mengurangi nyeri terhadap manusia dievaluasi oleh Henrotin dan Sahebkar (2015) dalam sebuah artikel meta-analisis. Dalam penelitian yang mengevaluasi delapan penelitian berjenis *randomized controlled trial* (RCT) tersebut, diketahui bahwa kurkumin yang diberikan pada pasien-pasien dengan diagnosis nyeri dikarenakan berbagai kondisi seperti osteoarthritis, fibromyalgia, dan rematoid arthritis memberikan pengurangan rasa nyeri secara signifikan ($p=0.04$). Sehingga, disimpulkan bahwa kurkumin bahan herbal yang aman diberikan kepada manusia serta efektif dalam mengurangi nyeri (Sahebkar & Henrotin, 2015).

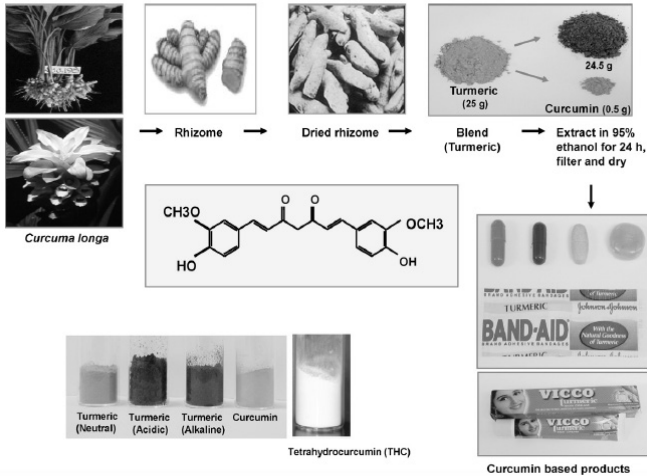
Berdasarkan penelitian-penelitian pendahuluan yang telah dilakukan, sediaan dan dosis kurkumin yang efektif dalam mengurangi rasa nyeri adalah kurkumin yang diberikan dalam bentuk tablet dan diberikan sebanyak 500 mg sebanyak dua kali per hari (Henrotin et al., 2013). Meskipun berbagai efek atau potensi kurkumin di bidang kesehatan telah dilakukan selama beberapa tahun terakhir, tetapi tidak demikian halnya

dengan evaluasi potensi analgetik kurkumin dalam mengatasi nyeri orofasial. Selama ini, evaluasi terhadap manfaat kurkumin serta aplikasinya di rongga mulut selama ini lebih ditekankan pada efek antibiotik, anti-oksidan, ataupun efek anti-inflamasi yang dimiliki oleh kurkumin. Evaluasi terhadap efek antinyeri atau analgetik yang dimiliki oleh kurkumin dalam mengatasi nyeri orofasial belum lazim dilakukan. Diharapkan, penelitian mengenai efek analgetik kurkumin dalam mengatasi nyeri orofasial dapat menghasilkan penurunan angka nyeri orofasial di masyarakat sehingga meningkatkan angka kesehatan dan kualitas hidup.

BAB 2

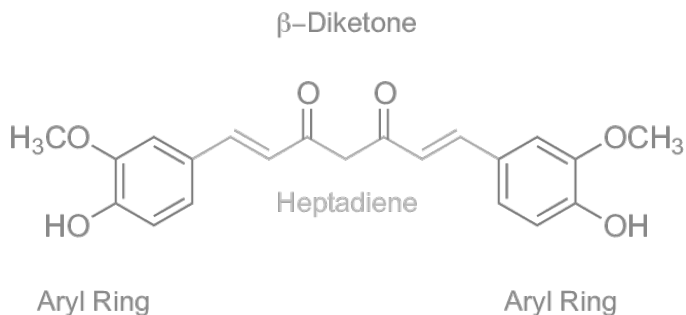
Kurkumin

Kurkumin atau *diferuloylmethane* merupakan komponen aktif dari *curcuma longa* atau kunyit yang selama ini lazim digunakan sebagai bahan alam dengan beberapa manfaat. Bagian atau fraksi dari kunyit yang berwarna kuning mengandung kurkuminoid (Gambar 2.1), yang secara kimiawi terkait dengan komponen aktif di dalam kunyit, yaitu kurkumin (Epstein et al., 2010; Goel, Kunnumakkara, & Anggarwal, 2008; Toden, Theiss, Wang, & Goel, 2016).



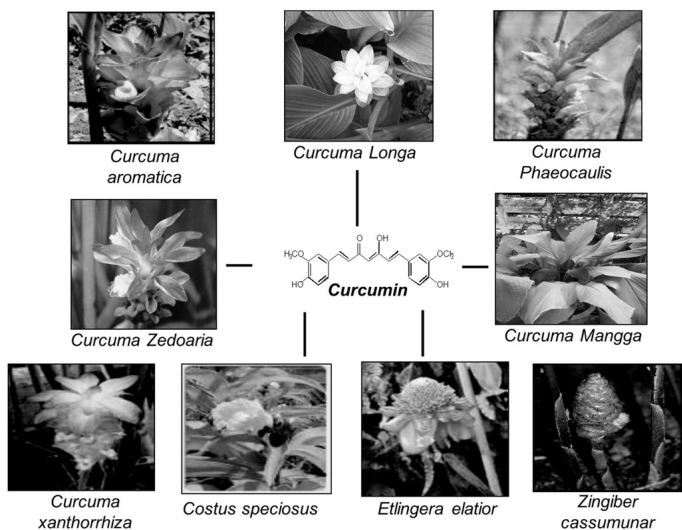
Gambar 2.1. Kunyit serta berbagai produk turunannya
(Goel et al., 2008)

Kurkumin memiliki bagian yang secara kimia berbentuk cincin (*aryl rings*). Cincin *aryl* (Gambar 2.2) dapat digantikan oleh berbagai jenis gugus hidroksi atau *methox*, baik secara simetris maupun asimetris untuk dapat menghasilkan analog kurkumin atau kurkuminoid. Kurkumin merupakan analog natural terbesar dengan jumlah persentase sebesar 77%, diikuti dengan *demethoxycurcumin* sebanyak 17%, dan kelompok bis-demethoxycurcumin (3%), di mana gugus *methoxy* tidak ditemui pada kedua tepi cincin *aryl*. (Epstein et. al., 2010)



Gambar 2.2 Aryl ring (Nantasenamat et al., 2014)

Kurkumin yang selama ini dikonsumsi oleh masyarakat pada umumnya berasal dari kunyit atau *Curcuma longa linn*. Meskipun demikian, sebenarnya terdapat beberapa sumber alternatif kurkumin, di mana analog-analog kurkumin dapat diperoleh dari turunan kurkuma lainnya seperti *Curcuma mangga*, *Curcuma zedoaria*, *Costus speciosus*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Curcuma aromatic*, *Curcuma phaeocalis*, *Etingera elatior*, dan *Zingiber cassumunar* (Gambar 2.3) (Shanmugam et al., 2015)



Gambar 2.3 Berbagai sumber biologis kurkumin dan struktur kimia kurkumin (Shanmugam et. al., 2015)

Beberapa tahun terakhir ini efek biologis dari kurkumin telah dievaluasi secara ekstensif, termasuk efek antikanker, antioksidan, anti-inflamasi, ataupun efek analgesik yang dimiliki. Berbagai mekanisme yang diperkirakan berperan serta di dalam berbagai efek kurkumin tersebut telah menjadi subjek penelitian dalam beberapa tahun belakangan. Untuk potensi analgesik maka pemberian kurkumin telah dilakukan melalui berbagai metode penelitian, termasuk di antaranya sebagai analgetik untuk nyeri orofasial yang diinduksi oleh formalin, hiperlagesia termal yang diinduksi oleh *capsaicin*, ataupun *hyperalgesia* termal maupun mekanis yang diinduksi oleh luka konstrikatif yang bersifat kronis. Terdapat pula beberapa penelitian yang melaporkan pemberian kurkumin secara *intra-*