

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Penelitian Terdahulu**

Penelitian yang dilakukan oleh Zhao (2014) membandingkan aktivitas antiinflamasi kurkumin dengan 3 metabolit utama kurkumin. Dari penelitian tersebut dihasilkan bahwa kurkumin dan THC secara signifikan menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi *TNF- $\alpha$*  dan *IL-6* yang diinduksi oleh lipopolisakarida. Namun *hexahydrocurkumin* dan *octahydrocurcumin* tidak secara signifikan mengubah pelepasan sitokin. Pada penelitian Zhao pemberian THC dengan menggunakan tikus wistar melalui rute peroral. Kemurnian dari THC ditentukan dengan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi dari feses dan urin tikus yang diisolasi selama 48 jam. Sementara itu pada penelitian ini hanya membuktikan efek antiinflamasi dari THC terhadap pembentukan edema buatan pada tikus yang diinduksi karagenin. THC dibuat dalam bentuk sediaan topikal dengan menggunakan natrium diklofenak sebagai kontrol positif.

#### **B. Landasan Teori**

##### **1. Inflamasi**

###### **a. Definisi Inflamasi**

Inflamasi adalah suatu respon protektif tubuh terhadap cedera. Keadaan ini bukanlah suatu penyakit namun merupakan manifestasi adanya penyakit. Reaksi ini merupakan upaya pertahanan tubuh untuk menghilangkan penyebab cedera. Respon inflamasi ditandai dengan adanya warna merah karena adanya aliran darah yang berlebihan pada daerah cedera, panas yang merupakan respon inflamasi pada permukaan tubuh dan rasa nyeri karena adanya penekanan jaringan akibat edema. Selain itu juga menimbulkan edema karena pengiriman cairan dan sel dari sirkulasi darah ke daerah interstitial. Edema merupakan cairan berlebih di sela-sela jaringan (Dawud, 2014).

b. Tanda-tanda Inflamasi

Tanda klasik umum yang terjadi pada proses inflamasi yaitu rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (panas setempat yang berlebihan), *dolor* (rasa nyeri), dan *functiolaesa* (gangguan fungsi/kehilangan fungsi jaringan yang terkena).

- 1) Rubor terjadi pada tahap pertama dari proses inflamasi yang terjadi karena darah terkumpul di daerah jaringan yang cedera akibat dari pelepasan mediator kimia tubuh (*kinin, prostaglandin, histamine*). Ketika reaksi radang timbul maka pembuluh darah melebar (vasodilatasi pembuluh darah) sehingga lebih banyak darah yang mengalir ke dalam jaringan yang cedera.
- 2) Tumor (pembengkakan) merupakan tahap kedua dari inflamasi yang ditandai adanya aliran plasma ke daerah jaringan yang cedera.
- 3) Kalor (panas) berjalan sejajar dengan kemerahan karena disebabkan oleh bertambahnya pengumpulan darah (banyaknya darah yang disalurkan), atau mungkin karena pirogen yang mengganggu pusat pengaturan panas pada hipotalamus.
- 4) Dolor (nyeri) disebabkan perubahan lokal ion-ion tertentu dapat merangsang ujung saraf, timbulnya keadaan hiperalgesia akibat pengeluaran zat kimia tertentu seperti histamin atau zat kimia bioaktif lainnya dapat merangsang saraf, pembengkakan jaringan yang meradang mengakibatkan peningkatan tekanan lokal juga dapat merangsang saraf.
- 5) *Functiolaesa*, kenyataan adanya perubahan, gangguan, kegagalan fungsi telah diketahui, pada daerah yang bengkak dan sakit disertai adanya sirkulasi yang abnormal akibat penumpukan dan aliran darah yang meningkat juga menghasilkan lingkungan lokal yang abnormal sehingga tentu saja jaringan yang terinflamasi tersebut tidak berfungsi secara normal (Price dan Wilson, 2005).

### c. Mekanisme terjadinya Inflamasi

Proses inflamasi merupakan suatu proses yang kompleks melibatkan berbagai macam sel, misalnya dalam beberapa jam sel-sel leukosit yang berfungsi sebagai sel pertahanan tubuh menempel ke sel endotel pembuluh darah di daerah inflamasi dan bermigrasi melewati dinding kapiler masuk ke rongga jaringan yang disebut extravasasi. Keluarnya berbagai faktor plasma seperti immunoglobulin, komplemen, sistem aktivasi kontak-koagulasi-fibrinolitik, sel-sel leukosit seperti neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, monosit yang berinteraksi satu dengan yang lain dalam proses inflamasi. Sel sistem imun nonspesifik seperti neutrofil, basofil, eosinofil, dan monosit ini diproduksi dan disimpan di sumsum tulang dan diedarkan di dalam darah. Pada keadaan normal, leukosit hanya sedikit melekat pada sel endotel, tetapi pada inflamasi adhesi antara leukosit dan sel endotel ini sangat ditingkatkan sehingga meningkatnya sel mediator inflamasi ke dalam jaringan (Mansjoer, 1997).

### 2. Antiinflamasi

Antiinflamasi adalah sebutan untuk obat yang bekerja melawan atau menekan proses peradangan (Dorlan, 2008). Terdapat tiga mekanisme yang digunakan untuk menekan peradangan yaitu pertama penghambatan enzim siklooksigenase. Siklooksigenase mengkatalisa sintesis pembawa pesan kimia yang poten yang disebut prostaglandin, yang mengatur peradangan, suhu tubuh, analgesia, agregasi trombosit dan sejumlah proses lain. Mekanisme kedua untuk mengurangi peradangan melibatkan penghambatan fungsi-fungsi imun. Dalam proses peradangan, peran prostaglandin adalah untuk memanggil sistem imun. Infiltrasi jaringan lokal oleh sel imun dan pelepasan mediator kimia oleh sel-sel seperti itu menyebabkan gejala peradangan (panas, kemerahan, nyeri). Mekanisme ketiga untuk mengobati peradangan adalah mengantagonis efek kimia yang dilepaskan oleh sel-sel imun. Histamin, yang dilepaskan oleh sel mast dan basofil sebagai respon terhadap antigen, menyebabkan

peradangan dan konstiksi bronkus dengan mengikat respon histamin pada sel-sel bronkus (Olson, 2003 dalam Fridiana, 2012).

Terdapat 2 obat antiinflamasi yaitu:

a. Kortikosteroid

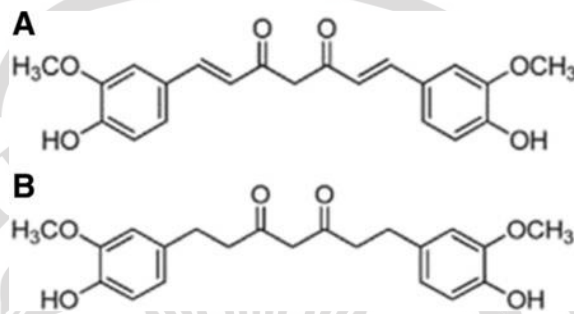
Kortikosteroid bekerja dengan cara menghambat fosfolipase, enzim yang bertanggung jawab terhadap pelepasan asam arakhidonat dari membran lipid. Ketika fosfolipase dihambat maka pembentukan prostaglandin maupun leukotrien dihambat. Contoh golongan obat ini antara lain prednison, deksametason, hidrokortison dan betametason (Tjay dan Rahardja, 2007).

b. Antiinflamasi Non Steroid

Obat ini bekerja menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan asam arakhidonat menjadi PGG<sub>2</sub> terganggu. Contoh golongan obat ini antara lain Na diklofenak, ibuprofen, indometasin, meloksikam, dan piroksikam (Gunawan, 2007). Na diklofenak digunakan sebagai kontrol positif dalam penelitian ini, obat ini merupakan derivat fenilasetat yang termasuk NSAID yang memiliki daya antiiradang paling kuat dengan efek samping yang kurang dibandingkan dengan obat lainnya seperti indometasin, piroxicam (Tjay dan Rahardja, 2007). Obat ini bekerja menghambat aktivitas enzim siklooksigenase yang mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin. Absorpsi obat ini berlangsung cepat dan lengkap yang terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek lintas pertama (*first-pass*) sekitar 50%. Waktu paruh dalam plasma yaitu 1-2 jam. Na diklofenak diakumulasi di cairan sinovialia yang menjelaskan bahwa efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh tersebut. Dosis orang dewasa 100-150 mg sehari terbagi dua atau tiga dosis (Gilman, 2012).

### 3. *Tetrahydrocurcumin*

THC merupakan metabolit aktif kurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit (Lai et al, 2011). THC memiliki struktur kimia yang mirip dengan kurkumin hanya terdapat perbedaan pada ikatan karbon, dimana THC memiliki ikatan karbon  $\alpha$ ,  $\beta$  karbonil jenuh sedangkan pada kurkumin memiliki ikatan karbon  $\alpha$ ,  $\beta$  karbonil tidak jenuh. Hal tersebut berpengaruh terhadap warna senyawa, dimana kurkumin berwarna kuning dan THC berwarna putih (Yoysungnoen *et al*, 2008).



Gambar 2.1. Struktur kimia kurkumin (a) dan THC (b) (Park et al, 2016)

THC berupa serbuk kristal tidak berwarna atau putih, larut dalam propilen glikol (1:8 pada 40°C), polisorbitat 20 (1:4 pada 40°C), agak larut dalam etanol, tidak larut dalam air dan gliserin. THC lebih stabil dalam pH fisiologis dan lebih mudah larut dalam air dibandingkan kurkumin. Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi THC lebih poten dibandingkan kurkumin. Nilai pKa-nya adalah 8,54 (Bartosz, 2014).

### 4. Gel

Gel kadang-kadang disebut jeli, merupakan sistem sediaan semi padat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan (Depkes RI, 2014). Sistem gel paling sederhana terdiri dari air yang dikentalkan dengan getah alam misalnya tragakan, xanthan, bahan semi sintetik misal metilselulosa, karboksimetilselulosa atau hidrosietilselulosa ataupun bahan sintetik misalnya karbomer, polimer dan karboksivinil. Sistem gel ada yang tampak transparan dan ada juga yang translucent, karena

bahannya mungkin tidak terdispersi secara sempurna atau membentuk agregat yang sedikit terdispersi. Karakteristik umum gel yaitu memiliki struktur kontinyu seperti sifat dari bahan padat. Viskositas dari gel umumnya tergantung dari jumlah atau berat molekul dari bahan pengental yang ditambahkan (Lieberman *et al*, 1996).

Formula sediaan gel terdiri atas komponen berikut:

a. Basis gel

Berdasarkan komposisinya, basis gel dapat dibedakan menjadi basis gel hidrofilik dan basis gel hidrofobik (Ansel, 2008: 392).

1) Basis gel hidrofilik

Umumnya terdiri dari molekul-molekul organik yang besar dan dapat dilarutkan atau disatukan dengan molekul dari fase pendispersi. Istilah hidrofilik berarti suka pada pelarut. Pada umumnya, karena daya tarik menarik pada pelarut dari bahan-bahan hidrofilik kebalikan dari tidak adanya daya tarik menarik dari bahan hidrofobik, sistem koloid hidrofilik biasanya lebih mudah untuk dibuat dan memiliki stabilitas yang lebih besar (Ansel, 2008).

Basis gel hidrofilik antara lain bentonit, tragakan, derivat selulosa, karbomer/karbopol, polivinil alkohol, alginat (Voight, 1995: 341). Karbopol adalah polimer *carboxyvinyl* yang memiliki berat molekul yang besar. Karbopol relatif dapat membentuk gel pada konsentrasi yang rendah. Karbopol digunakan sebagian dalam formulasi sediaan cair atau semisolid sebagai pensuspensi atau peningkat viskositas. Karbopol biasanya digunakan dalam krim, gel, salep untuk preparat mata, rektal, dan sediaan topikal (Kibbe, 2000 dan Lund, 1994).

Keuntungan gel hidrofilik antara lain: daya sebar pada kulit baik, efek dingin yang ditimbulkan akibat lambatnya penguapan air pada kulit, tidak menghambat fungsi fisiologis kulit khususnya *respiratio sensibilis* oleh karena tidak melapisi permukaan kulit

secara kedap dan tidak menyumbat pori-pori kulit, mudah dicuci dengan air dan memungkinkan pemakaian pada bagian tubuh yang berambut dan pelepasan obatnya baik (Voigt, 1995: 335).

## 2) Basis gel hidrofobik

Pada gel hidrofobik, umumnya terdiri dari partikel-partikel anorganik. Jika ditambahkan ke dalam fase pendispersi, hanya sedikit sekali terjadi interaksi antara kedua fase. Berbeda dengan bahan hidrofilik, bahan hidrofobik tidak secara spontan menyebar, tetapi harus dirancang dengan prosedur khusus. Penambahannya ke dalam medium pendispersi tidak begitu berpengaruh terhadap viskositas dari cairan pembawa.

Basis gel hidrofobik antara lain petrolatum, *mineral oil/gel polyethilen*, *plastibase*, alumunium stearat, dan *carbowax* (Ansel, 2008). Basis gel hidrofobik biasanya terdiri dari parafin cair dengan polietilen atau minyak lemak dengan koloid silika (WHO, 2006; 972). Minyak-minyak non polar seperti minyak zaitun, parafin cair, atau isopropil miristat dapat membentuk basis gel dengan penambahan bahan penebal *colloidal silicon dioxide* (aerosil). Basis gel yang dibuat dari bahan ini menghasilkan gel yang transparan. Pembentuk gel hidrofobik memberikan kontribusi dalam meningkatkan adhesi pembawa (Toprasri, 2003: 2-9).

### b. Humektan (penahan lembab)

Humektan digunakan untuk mengurangi kehilangan air pada sediaan semisolid. Pemilihan humektan tidak didasarkan hanya pada pengaruhnya terhadap disposisi air tetapi juga memberikan efek terhadap viskositas dan konsistensi dari produk akhir (Lund, 1994: 150). Penahan lembab yang ditambahkan, yang juga berfungsi sebagai pembuat lunak harus memenuhi berbagai hal. Pertama, harus mampu meningkatkan kelembutan dan daya sebar sediaan, kedua melindungi dari kemungkinan menjadi kering. Sebagai penahan lembab dapat digunakan gliserol, sorbitol, etilen glikol dan propilen glikol dalam konsentrasi 10-20% (Voigt, 1995: 340-341).

c. Agen pengalkali

Trietanolamin merupakan senyawa yang tidak berwarna sampai berwarna kuning pucat, cair kental yang memiliki sedikit rasa ammonia. TEA mempunyai rumus molekul  $C_6H_{15}NO_3$  dengan berat molekul yaitu 149,19. Trietanolamin umumnya digunakan pada formulasi sediaan topikal sebagai *alkalizing agent* (Rowe *et al*, 2009: 754).

d. Pengawet

Disebabkan oleh tingginya kandungan air, sediaan ini dapat mengalami kontaminasi mikrobial, yang secara efektif dapat dihindari dengan penambahan bahan pengawet. Untuk upaya stabilisasi dari segi mikrobial disamping penggunaan bahan-bahan pengawet seperti dalam balsam, sangat cocok pemakaian metil dan propil paraben yang umumnya disatukan dalam bentuk larutan pengawet. Upaya lain yang diperlukan adalah perlindungan terhadap penguapan, untuk menghindari mengeringnya. Oleh karena itu untuk menyimpannya lebih baik menggunakan *tube*. Pengisian ke dalam botol, meskipun telah tertutup baik tetap tidak menjamin perlindungan yang memuaskan (Voigt, 1995: 335).

Pengawet seharusnya tidak toksik dan tidak memberikan reaksi alergi, dan memiliki kemampuan sebagai bakterisid daripada bakteriostatik. Berikut adalah pengawet yang secara luas digunakan pada krim, gel, dan salep yaitu kloroform: asam organik, contohnya, asam benzoat, dan asam sorbat: senyawa ammonium kuartener, contohnya cetrimid, dan ester hidrosibenzoat seperti metil paraben, etil paraben, propil paraben dan butil paraben (Lund, 1994: 152).

Menurut Lachman (1994), karakteristik gel adalah sebagai berikut:

- a. Zat pembentuk gel yang ideal untuk sediaan farmasi dan kosmetik ialah inert, aman dan tidak bereaksi dengan komponen lain.
- b. Pemilihan bahan pembentuk gel harus dapat memberikan bentuk padatan yang baik selama penyimpanan tapi dapat rusak segera ketika

sediaan diberikan kekuatan atau daya yang disebabkan oleh pengocokan dalam botol, pemerasan tube, atau selama penggunaan topikal.

- c. Karakteristik gel harus disesuaikan dengan tujuan penggunaan sediaan yang diharapkan.
- d. Penggunaan bahan pembentuk gel yang konsentrasinya sangat tinggi atau BM besar dapat menghasilkan gel yang sulit untuk dikeluarkan atau digunakan.
- e. Gel dapat terbentuk melalui penurunan temperatur, tapi dapat juga pembentukan gel terjadi setelah pemanasan hingga suhu tertentu. Contoh polimer seperti MC, 15 HPMC dapat terlarut hanya pada air yang dingin yang membentuk larutan kental dan pada peningkatan suhu larutan tersebut akan membentuk gel.
- f. Fenomena pembentukan gel atau pemisahan fase yang disebabkan oleh pemanasan disebut thermogelation (Lachman, 1994: 496-499).

Kulit relatif permeabel terhadap senyawa-senyawa kimia dan dalam keadaan tertentu, kulit dapat ditembus oleh senyawa obat yang dapat menimbulkan efek terapeutik, baik yang bersifat setempat maupun sistemik. Sebagian besar obat-obat yang diberikan melalui kulit berpenetrasi dengan mekanisme difusi pasif. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi umumnya obat. Tenaga pendorong untuk difusi pasif ini adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel. Menurut difusi Fick, molekul obat berdifusi dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat rendah (Aiche, 1993).

Menurut Lachman (1994), absorpsi obat dari basisnya tidak hanya tergantung pada komposisi dasar tetapi juga tergantung pada beberapa faktor biologis yaitu kondisi kulit, suhu kulit, daerah kulit yang diobati, ketebalan fase pembatas kulit, perbedaan spesies dan kelembapan kulit, keadaan hidrasi pada stratum corneum.

## 5. Uraian Bahan

### a. Karbopol

Nama lain karbopol diantaranya *acrypol*, *carbomer*, *acritamer*, dan lain-lain. Karbopol berwarna putih, *fluffy*, asam, serbuk higroskopis dengan bau yang khas, Karbopol dapat mengembang dalam air, gliserin, dan etanol (95%). Karbopol tidak larut tapi mengembang sampai batas yang luar biasa, karena merupakan crosslinked microgels tiga dimensi. Karbopol biasa digunakan dalam sediaan farmasi seperti dalam krim, gel, *lotion*, dan salep sediaan, rektal, vaginal, dan topikal sebagai agen modifikasi reologi (Rowe *et al*, 2009).

Karbopol berfungsi sebagai gelling agent dengan konsentrasi 0,5 - 2%. Karbopol memiliki pH 2,5-4,0 dalam 0,2% b/v disperse berair dan 2,5-3,0 dalam 1% b/v dispersi berair. Oleh karena itu dalam tahap pembuatannya sebagai basis gel seringkali ditambahkan dengan NaOH atau golongan amin untuk menyesuaikan pH sediaan mendekati pH kulit. Karbopol merupakan senyawa yang stabil, bersifat higroskopis yang memungkinkan untuk dipanaskan dibawah suhu 104°C sampai 2 jam tanpa mempengaruhi efisiensinya. Akan tetapi, paparan temperatur yang sangat tinggi dapat menyebabkan perubahan warna dan penurunan stabilitas. Mikroorganisme dapat tumbuh dengan baik dalam dispersi dalam air, sehingga dapat ditambahkan pengawet antimikroba seperti 0,1% b/v klorokresol, 0,18% b/v metilparaben- 0,02% b/v propil paraben atau 0,1% b/v timerosal (Rowe *et al*, 2009).

### b. Etanol (96%)

Etanol mengandung tidak kurang dari 92,3% b/b dan tidak lebih dari 93,8% b/b, setara dengan tidak kurang dari 94,9% v/v dan tidak lebih dari 96,0% v/v. Etanol memiliki rumus kimia  $C_2H_6O$  dan berat molekul 46,07. Etanol memiliki pemerian cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna, bau khas, dan meyebabkan rasa terbakar pada lidah. Etanol mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78°. Etanol dapat bercampur dengan air dan

praktis bercampur dengan semua pelarut organik. Etanol memiliki bobot jenis antar 0,812 dan 0,816.

c. Mentol

Mentol adalah alkohol yang diperoleh dari bermacam-macam minyak permen atau yang dibuat secara sintetik, berupa mentol-levorotari (l-mentol) atau mentol rasemik (dl-mentol). Mentol memiliki pemerian hablur heksagonal atau serbuk hablur, tidak berwarna, biasanya berbentuk jarum, atau massa yang melebur, bau enak seperti minyak permen. Mentol sukar larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam heksan, mudah larut dalam asam asetat glasial, dalam minyak mineral, dalam minyak lemak, dan dalam minyak atsiri (Departemen Kesehatan RI, 2014). Konsentrasi mentol untuk sediaan topical adalah 0,05-10% (Rowe *et al*, 2009). Konsentrasi mentol sebanyak 12,5% dapat meningkatkan penetrasi obat dengan lebih baik dibanding pada konsentrasi 10% (Patel *et al*, 2009).

d. Trietanolamin

Trietanolamin atau TEA merupakan cairan kental tidak berwarna atau berwarna kuning pucat, jernih, memiliki sedikit bau amoniak. TEA mengandung campuran dari basa, yaitu 2,20.200-nitrioltriethanol dan 2,20- iminobisethanol (diethanolamine) dan jumlah yang lebih kecil dari 2 aminoethanol (monoethanolamina). TEA adalah basa lemah dengan pH 10,5. Cairan ini dapat larut air, methanol, aseton karbon tetraklorida, larut dalam 24 bagian benzene, dan larut dalam 63 bagian eter. TEA biasa digunakan untuk sediaan topikal dalam konsentrasi 2-4% sebagai agen pengalkali (Rowe *et al*, 2009)

e. Metil Paraben

Metil paraben mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 102,0%  $C_8H_8O_3$  dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Metil paraben memiliki pemerian hablur kecil, tidak berwarna atau serbuk hablur, putih, tidak berbau atau berbau khas lemah, sedikit rasa terbakar. Metil paraben larut dalam air, dalam

benzene, dan dalam karbon tetraklorida, mudah larut dalam etanol dan dalam eter. Metil Paraben memiliki berat molekul 152,15 dan jarak lebur antara 125° dan 128° (Departemen Kesehatan RI, 2014).

Penggunaan metil paraben dalam sediaan topikal adalah 0,02-0,3%. Metil paraben dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan paraben lain atau dengan zat antimikroba lainnya. Metil paraben merupakan paraben yang paling aktif. Aktivitas antimikroba meningkat dengan meningkatnya panjang rantai alkil. Aktivitas zat dapat diperbaiki dengan menggunakan kombinasi paraben yang memiliki efek sinergis. Kombinasi yang sering digunakan adalah dengan metil-, etil-, propil-, dan butil paraben. Aktivitas metil paraben juga dapat ditingkatkan dengan penambahan eksipien lain yaitu, propilen glikol (2-5%), fenitel alcohol, dan asam edetat (Rowe *et al*, 2009).

f. Propil Paraben

Propil paraben mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{10}H_{12}O_3$  dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Propil paraben memiliki pemerian serbuk atau hablur kecil, tidak berwarna. Propil paraben sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam air mendidih, mudah larut dalam etanol dan dalam eter. Propil paraben memiliki berat molekul 180,20, jarak lebur antara 96° dan 99° (Departemen Kesehatan RI, 2014). Propil paraben biasa digunakan dalam sediaan topical dengan konsentrasi 0,01-0,6% (Rowe *et al*, 2009)

g. Aqua Destilata

Aqua destilata atau air suling merupakan air suling yang dibuat dengan menyuling air yang dapat diminum. Aqua destilata memiliki pemerian cairan jernih tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak mempunyai rasa (Departemen Kesehatan RI, 1979). Aqua destilata memiliki inkompatibilitas dengan bahan yang mudah terhidrolisis, dapat bereaksi dengan garam-garam anhidrat, dan material-material organik serta kalsium kalsium koloidal, selain itu dapat lebih mudah

terurai dengan adanya udara dari luar. Aqua destilata memiliki berat molekul 18,02, bobot jenis 1,00 g/cm<sup>3</sup>, titik didih 100°C, dan pH larutan 7 (Rowe *et al*, 2009).

#### h. Karagenin

Iritan yang digunakan untuk pengujian efek antiinflamasi beragam jenisnya, satu diantaranya adalah karagenin. Karagenin merupakan polisakarida hasil ekstraksi rumput laut dari famili *Eucheuma*, *Chondrus*, dan *Gigartina*. Bentuknya berupa serbuk berwarna putih hingga kuning kecoklatan, ada yang berbentuk butiran kasar hingga serbuk halus, tidak berbau, serta memberi rasa berlendir di lidah. Karagenin juga memiliki sifat larut dalam air bersuhu 80°C (Rowe *et al*, 2009).

Karagenin berperan dalam pembentukan edema dalam model inflamasi akut (Singh *et al*, 2008). Karagenin dipilih karena dapat menstimulasi pelepasan prostaglandin setelah disuntikkan ke hewan uji. Oleh karena itu, karagenin dapat digunakan sebagai iritan dalam metode uji yang bertujuan untuk mencari obat-obat antiinflamasi, tepatnya yang bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin (Winter *et al*, 1962).

#### 6. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar. Tikus (*Rattus norvegicus*) albino atau yang dikenal sebagai tikus putih adalah hewan yang paling sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedis. Tikus umur 4–5 minggu dikategorikan sebagai tikus muda (*young*) yang belum matang seksual (*immature*); tikus umur 6–7 minggu adalah tikus pradewasa atau dewasa awal (*subadult*) yang sistem reproduksinya telah berkembang (*puberty*) namun belum mampu kawin karena spermatozoa belum motil (*infertile*); tikus umur 8–9 minggu merupakan tikus dewasa (*adult*) yang telah matang seksual dan siap kawin (*mature*) sehingga tepat dijadikan sebagai hewan model dalam penelitian sistem reproduksi dewasa (Fitria, 2015).

Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia  
Divisi : Chordata  
Kelas : Mammalia  
Ordo : Rodentia  
Famili : Muridae  
Subfamili : Murinae  
Genus : Rattus  
Spesies : Rattus norvegicus

Tikus Wistar merupakan salah satu galur tikus paling populer yang digunakan untuk penelitian laboratorium yaitu sebagai model dalam penelitian biomedik. Tikus Wistar (albino) dikembangkan pertama kali di Wistar Institute Philadelphia pada tahun 1906 dengan nama katalog WISTARAT. Karakteristik tikus Wistar adalah kepala tikus yang lebar, telinga panjang, dan memiliki panjang ekor yang kurang dari panjang tubuhnya. Tikus Wistar lebih aktif (agresif) dari pada jenis lain seperti tikus Sprague-Dawley (Fauziyah, 2016).

#### 7. Metode paw edema

Metode paw edema merupakan metode uji antiinflamasi akut dengan melihat kemampuan zat uji untuk mencegah timbulnya pembengkakan akibat induksi karagenin (Solihah, 2017). Uji aktivitas antiinflamasi dengan metode induksi karagenin merupakan salah satu metode pengujian aktivitas antiinflamasi yang sederhana, mudah dilakukan dan sering dipakai. Penggunaan karagenin sebagai penginduksi radang memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan, dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi (Sukaina, 2013).

Ada tiga fase pembentukan edema yang diinduksi oleh karagenin. Fase pertama adalah pelepasan histamin dan serotonin yang berlangsung hingga 90 menit. Fase kedua adalah pelepasan bradikinin yang terjadi pada 1,5 hingga 2,5 jam setelah induksi. Pada fase ketiga, terjadi

pelepasan prostaglandin pada 3 jam setelah induksi, kemudian edema berkembang cepat dan bertahan pada volume maksimal sekitar 5 jam setelah induksi (Morris, 2003). Berdasarkan penelitian terdahulu, yang berperan dalam proses pembentukan edema adalah prostaglandin yang terbentuk melalui proses biosintesis prostaglandin. Senyawa ini dilepaskan lalu bereaksi dengan jaringan di sekitarnya dan menyebabkan perubahan pada pembuluh darah yang merupakan awal mula terjadinya edema (Vinegar *et al*, 1976).

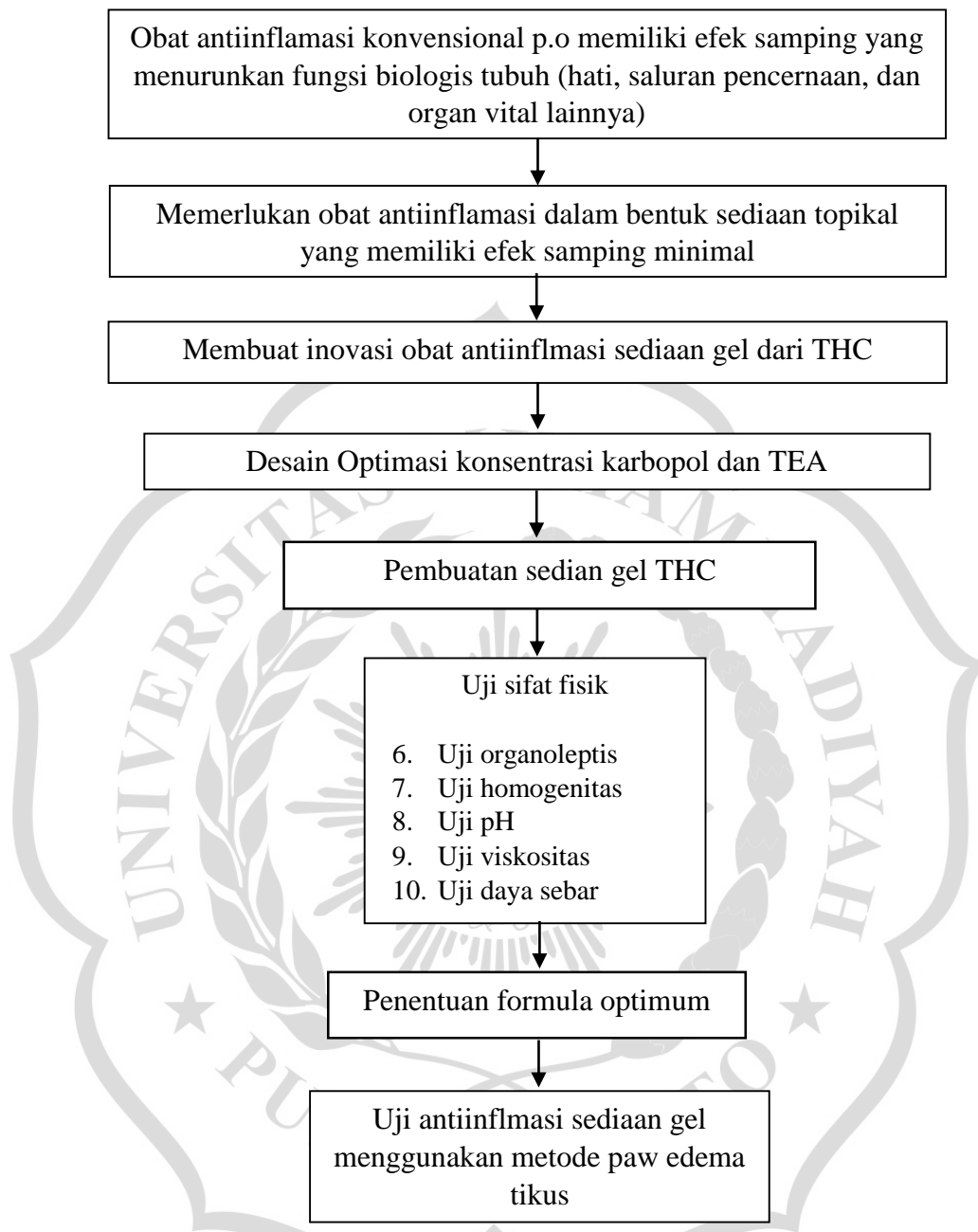
#### 8. Optimasi

Optimasi merupakan suatu cara untuk menghasilkan hasil terbaik sesuai dengan batasan yang diberikan. Optimasi bertujuan untuk meminimalkan usaha yang diperlukan atau biaya operasional dan memaksimalkan hasil yang diinginkan.

Penentuan optimalisasi formulasi dapat dilakukan dengan berbagai metode diantaranya metode simplex dengan pemrograman linear, *software* lindo, fasilitas *solver* pada Microsoft excel, *Design Expert* metode *Mixture D-optimal*. *Design Expert* digunakan untuk optimasi proses dalam respon utama yang diakibatkan oleh beberapa variable dan tujuannya adalah optimasi respon tersebut (Taufik *et al*, 2017).

Metode eksperimental yang paling populer adalah response surface methodology (RSM). RSM salah satunya desain D-optimal umumnya digunakan untuk mengungkapkan efek utama dan efek interaksi antara variable independen dan percobaan. Ketika respon yang dihasilkan pada model seperti fungsi kontinu dari komposisi campuran, model dapat mengungkapkan secara grafis atau matematis daerah-daerah dari formulasi yang diinginkan untuk memenuhi kriteria yang diinginkan dalam percobaan (Gao *et al*, 2004).

### C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.2. Kerangka konsep penelitian

### D. Hipotesis

Kombinasi karbopol dan TEA yang mengandung THC menghasilkan formula optimum dan memiliki aktivitas antiinflamasi yang baik dilihat dari nilai AUC yang kecil dan % Daya Antiinflamasinya yang besar.