

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Feng (2014) melakukan penelitian yang membandingkan aktivitas antiinflamasi dari 3 metabolit utama dengan kurkumin. Penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin dan THC secara signifikan menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi *TNF- α* dan *IL-6* yang diinduksi oleh lipopolisakarida, namun *hexahydrocurkumin* dan *octahydrocurcumin* tidak secara signifikan mengubah pelepasan sitokin. Pada penelitian Feng, 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, yang dibuat dalam bentuk sediaan topikal dengan menggunakan natrium diklofenak sebagai kontrol positif.

B. Landasan Teori

1. Inflamasi

a. Definisi Inflamasi

Inflamasi adalah respons perlindungan normal terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia/mikroba yang berbahaya. Inflamasi dapat terjadi karena adanya infeksi dari mikroba, cedera/trauma, iritasi, paparan partikel asing serta polutan. Fungsi utama dari inflamasi yaitu menghancurkan sumber gangguan, menghapus jaringan yang rusak, dan mengembalikan homeostasis jaringan (Katzung, 2014). Inflamasi merupakan indikator dari sistem kekebalan tubuh melawan suatu penyakit, menghancurkan, mengurangi, serta melokalisasi agen pencedera maupun jaringan yang cedera. Ciri peradangan akut yaitu edema, kemerahan, panas, dan nyeri. Peradangan akut disebabkan karena mediator kimia seperti leukosit, protease plasma, amina vasoaktif dan asam arakhidonat (Muhammad, 2014).

b. Mekanisme inflamasi

Mekanisme inflamasi yaitu dimulai dengan lepasnya mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin yang menimbulkan reaksi radang berupa panas, nyeri, merah, bengkak, dan disertai, gangguan fungsi. Kerusakan sel yang terkait dengan inflamasi berpengaruh pada selaput membran sel yang menyebabkan leukosit mengeluarkan enzim-enzim lisosomal dan asam arakhidonat. Metabolisme asam arakhidonat menghasilkan prostaglandin-prostaglandin yang mempunyai efek pada pembuluh darah, ujung syaraf, dan pada sel-sel yang terlibat dalam inflamasi (Katzung, 2004)

2. Antiinflamasi

a. Definisi Antiinflamasi

Antiinflamasi merupakan obat yang digunakan dalam mengatasi penyakit akibat peradangan yaitu penyakit muskuloskeletal yaitu penyakit degeneratif dan kondisi peradangan yang menyebabkan rasa sakit dan mengganggu aktivitas normal, penyakit rheumatoid arthritis, osteoarthritis, tendinitis, nyeri punggung bawah dan penyakit gout (Muhammad, 2014). Obat yang digunakan dalam mengatasi inflamasi yaitu obat *AINS* (*Antiinflammatory non steroid*) dan obat *AIS* (*Antiinflammatory Steroid*) yang memiliki kemampuan menekan tanda dan gejala dari inflamasi. Obat yang biasanya efektif untuk mengatasi inflamasi yaitu obat golongan *AINS*, yang termasuk golongan obat *AINS* yaitu Na diklofenak, ibuprofen, indometasin, meloksikam, dan piroksikam. Obat ini bekerja menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan asam arakhidonat menjadi PGE terganggu (Muhammad, 2014).

b. Mekanisme *NSAID*

Mekanisme *NSAID* adalah menghambat enzim siklooksigenase (*COX*). *COX* terinduksi saat berkembangnya proses peradangan oleh sitokin dan mediator radang. *NSAID* menghambat enzim *cox* sehingga prostaglandin tidak terbentuk (Katzung, 1997). *AINS* mempunyai efek samping pada tiga sistem organ yaitu pada ginjal, saluran cerna, dan hati. Efek yang paling sering adalah tukak peptik atau tukak

lambung yang kadang-kadang terjadi anemia sekunder karena pendarahan saluran cerna(Audina, 2001).

c. Mekanisme SAID

Mekanisme SAID yaitu golongan steroid bekerja dengan cara menghambat pelepasan prostaglandin melalui penghambatan metabolisme asam arakhidonat. Umumnya kortikosteroid dibedakan menjadi dua golongan besar yaitu glukokortikoid dan mineral kortikoid. Efek terapeutik glukokortikoid yang paling penting adalah kemampuannya untuk mengurangi proses peradangan secara dramatis. Efek ini didapat dari proses penurunan dan penghambatan limfosit serta makrofag perifer A₂ secara analgetik yang menghambat pelepasan asam arakhidonat, prekursor prostaglandin dan leukotrin(Audina, 2001).Analgetik adalah obat yang digunakan untuk menekan atau mengurangi rasa sakit atau nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran, misalnya pada inflamasi(Sumardjo D, 2009)

3. THC

a. Definisi THC

THC merupakan suatu metabolit tidak berwarna dari kurkumin yang memiliki struktur yang berbeda dari kurkumin yaitu 1,7 bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) heptane-3,5-dione. THC memiliki khasiat sebagai anti inflamasi, anti jamur, antioksidan dan pencerah kulit. Berdasarkan strukturnya kurkumin dan THC memiliki struktur diketone dan kelompok fenolik, tetapi THC tidak memiliki ikatan rangkap (Neha, 2017).

b. Mekanisme THC

THC dihasilkan dari kurkumin dengan cara mengubah ikatan rangkap karbonil α , β -tak jenuh menjadi ikatan tunggal karbonil α , β - jenuh pada struktur kurkumin. Hasil perubahan ikatan tersebut menghasilkan senyawa THC yang tidak berwarna. THC diperoleh dari dari reduksi oleh kurkumin melalui sistem reduktase endoge padatahap ertama, kemudian diikuti konjugasi glukuronida oleh UDP-glukuronil transfease. THC senyawa metabolit kurkumin yang terbentuk secara in vitro(Pan *et al*, 1999) .

THC adalah salah satu hasil metabolit kurkumin yang memiliki sifat fisiologis dan farmakologis sama dengan kurkumin. Dalam bentuk serbuk THC memiliki warna putih, berat molekul 372,41 dan titik leleh 85-100° C. THC tidak larut dalam air dan larut dalam alkohol, aseton, serta asam asetat glasial. Karena sifat kelarutan tersebut efek farmakologinya menjadi terhambat. Selain itu THC memiliki waktu pengosongan lambung relatif singkat yang mengakibatkan pelepasan THC dari sediaan tidak baik sehingga berpengaruh terhadap penyerapan dan berkurangnya efektifitas dosis.

THC sangat stabil di 0,1 M buffer fosfat pada berbagai pH dan lebih stabil dari kurkumin dalam 0,1 M dapar fosfat pH. Berdasarkan strukturnya THC mirip dengan kurkumin hanya terdapat perbedaan pada ikatan karbon, THC memiliki ikatan karbon α, β karbonil jenuh sedangkan pada kurkumin memiliki ikatan karbon α, β karbonil tidak jenuh. Hal tersebut berpengaruh terhadap warna senyawa, dimana kurkumin berwarna kuning dan tetrahidrokurkumin berwarna putih (Setthaceewakul, 2011). Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi THC lebih poten dibandingkan kurkumin. Nilai pKa-nya adalah 8,54 (Bartosz, 2014).

4. Krim dan bahan pembuat krim

a. Krim

1) Definisi Krim

Krim merupakan sediaan semisolid kental yang ditunjukkan untuk aplikasi lokal ke kulit. Krim lebih ringan daripada salep dan lebih mudah menyerap ke dalam kulit, karena krim merupakan campuran dari minyak dan air dimana minyak dan air tidak dapat bercampur tanpa adanya bahan pembantu maka krim sedikit lebih sulit untuk dibuat daripada salep. Tipe krim ada dua macam yaitu krim tipe air dalam minyak (A/M) dan krim tipe minyak dalam air (M/A). Pada pembuatan krim biasanya digunakan zat pengemulsi (Lachman *et al*, 1994)

2) Kualitas dasar krim

Kualitas dasar krim yaitu stabil, lunak, mudah dipakai dan terdistribusi merata. Bahan-bahan penyusun krim, antara lain zat berkhasiat,

minyak,air, dan bahan pengemulsi. Bahan pengemulsi yang digunakan dalam sediaan krim disesuaikan dengan jenis dan sifat krim yang akan dibuat atau dikehendaki.Bahan pengemulsidapat digunakan *emulgide*, lemak bulu domba, setaseum, setil alkohol, stearil alkohol, trietanolamin stearat, polisorbat, PEG.(Anief, 1994).

3) Fungsi krim

Fungsi krim yaitu sebagai bahan pembawa substansi obat untuk pengobatan kulit, sebagai bahan pelumas bagi kulit, dan pelindung untuk kulit agar mencegah terjadinya kontak langsung dengan zat-zat yang berbahaya(Anief, 1999).

4) Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam pembuatan krim

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam pembuatan krim yaitu :

- a) Bahan tambahan sedikit mungkin
- b) Zat aktif dalam bentuk aktifnya
- c) Pemilihan basis disesuaikan dengan zat aktif
- d) Pembuatan krim membutuhkan pengawet karena mengandung air
- e) Jika krim mengandung lemak perlu ditambah antioksidan.
- f) Penggunaan emulgator disesuaikan dengan jenis krim dan tersatukan dengan bahan aktif
- g) Pembuatan krim steril secara aseptis
- h) Sediaan untuk luka terbuka dan parah krim harus steril(Lachman *et al*,1994).

5 .Uraian bahan

a) Asam stearat

Pemerian zat padat keras mengkilat menunjukkan susunan hablur, putih atau kuning pucat, mirip lemak, lilin. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, larut dalam 20 bagian *etanol*(95%), dalam 2 bagian *kloroform P*, dan dalam 3 bagian *eter P*.Asam stearat digunakan sebagai bahan emulgator(Depkes RI,1979).

b) Propilenglikol

Pemerian cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis, tidak berbau, menyerap air pada udara lembab. Kelarutan dapat

bercampur dengan air, *aseton*, *kloroform*, larut dalam *eter* dan dalam minyak essensial, tetapi tidak bercampur dengan lemak. Propilen glikol berfungsi sebagai pelarut (Depkes RI, 1995)

c) Propilparaben

Pemerian serbuk putih atau habur kecil, tidak berwarna. Sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam *etanol*, *eter*, sukar larut dalam air mendidih. Berfungsi sebagai pengawet. Kadar 0,02-0,3% (Depkes RI, 1995).

d) Metil Paraben

Pemerian hablur kecil, tidak berwarna, atau serbuk hablur, putih, tidak berbau, berbau khas lemah. Kelarutan sukar larut dalam air, *benzen*, *karbon teraklorida*, mudah larut dalam *eter* (Depkes RI, 1995)

e) Trietanolamin

Pemerian cairan tidak berwarna atau berwarna kuning pucat, jernih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, dan higroskopis. Kelarutan dapat larut air dan *etanol* tetapi sukar larut dalam *eter*. TEA berfungsi sebagai pengatur pH dan pengemulsi pada fase air dalam sediaan krim (Rowe *et al*, 2009)

f) Akuades

Pemerian cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, tidak berasa. Berfungsi sebagai pelarut (Depkes RI, 1979)

g) Gliserin

Pemerian cairan jernih, tidak berwarna, rasa manis, higroskopis. Kelarutannya dapat bercampur dengan air dan *etanol*, tidak larut dalam *kloroform*, *eter*, minyak lemak, dan minyak menguap. Berfungsi sebagai pembasah dan pengental (Anonim, 1995).

h) Setil alkohol

Pemerian putih, granul, bau yang khas. Kelarutan mudah larut dalam air dan *etanol*. Berfungsi sebagai emulgator dan pengental (Rowe *et al*, 2009)

i) EDTA

Pemerian serbuk kristal warna putih. Kelarutan 1: 500 dalam air. Berfungsi sebagai agen penghelat (Rowe *et al*, 2009)

j) Sodium metabisulfite

Pemerian hablur putih atau serbuk hablur, putih, kekuningan, berbau belerang dioksida. Kelarutan mudah larut dalam air, gliserin, sukar larut dalam *etanol*. Berfungsi sebagai antioksidan (Rowe *et al*, 2009)

k) Minyak almond

Pemerian minyak berwarna jernih, tidak berwarna, atau kuning pucat, rasapedas dan lembut. Kelarutan dapat bercampur dengan *kloroform*, dan *eter*, sedikit larut dalam *etanol* (95%). Berfungsi sebagai emolien (Rowe *et al*, 2009)

l) Sorbitol

Pemerian bubuk higroskopis, tidak berbau, putih, atau hampir tidak berwarna, berbentuk kristal. Kelarutan praktis tidak larut dalam *etanol* (95%), *eter*, *kloroform* dan air. Berfungsi sebagai humektan (Rowe, dkk, 2009).

6. 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.

7. *Design expert* adalah *software* yang digunakan untuk membantu membuat desain dan menginterpretasikan beberapa faktor percobaan. *Software* ini ada beberapa metode yang digunakan untuk optimasi serti *Simplex lattice design*, *Factorial design*, dan *D-optimal* (Buxton, 2007). Pada penelitian ini digunakan *D-Optimal*.

8. D-Optimal

Merupakan metode yang memiliki ketelitian yang tinggi sampai 0,001. Metode ini secara otomatis menampilkan jumlah formulasi sesuai dengan batasan -batasan yang telah dilakukan dan menyediakan rangkuman dari data yang didapat lengkap dengan standar deviasi, nilai minimum dan maximum serta mean.

9. Uji daya antiinflamasi

Metode yang digunakan dalam uji daya antiinflamasi adalah paw edema. Udem buatan dengan menginjeksikan larutan karagenin secara subplantar pada telapak kaki tikus. Pada kaki belakang tikus ditandai sebatas mata kaki dan diukur volume dengan alat jangka sorong. Volume udem adalah selisih volume kaki tikus setelah diinjeksikan dengan karagenin dengan volume sebelumnya diinjeksikan dengan karagenin. Efek inflamasi adalah kemampuan bahan uji untuk mengurangi pembengkakan pada kaki hewan uji akibat injeksi karagenin yang disuntik.

10. Hewan Uji

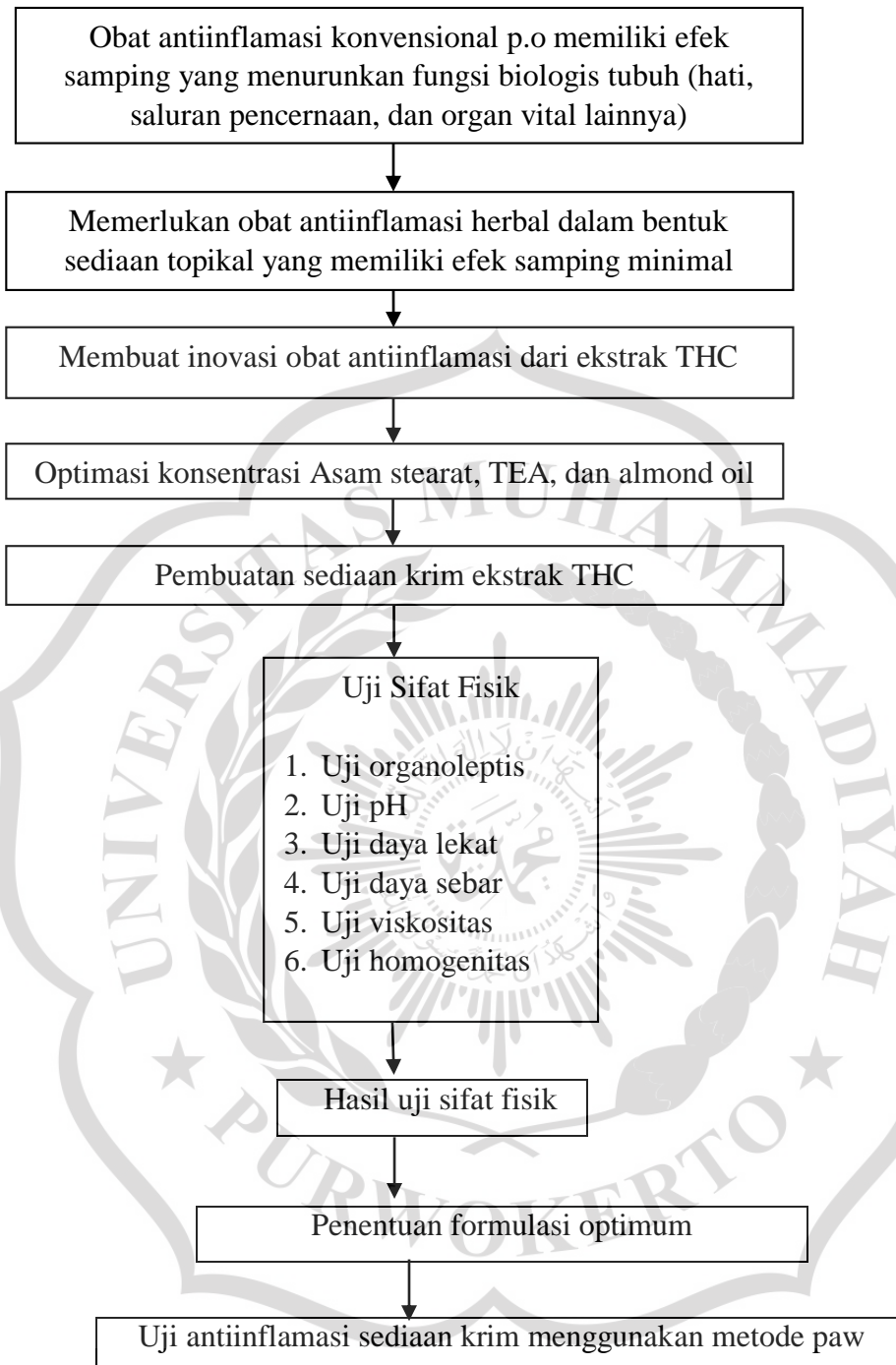
Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar. Tikus (*Ratus norvegicus*) albino atau yang dikenal sebagai tikus putih adalah hewan yang paling sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedis. Tikus umur 4-5 minggu dikategorikan sebagai tikus muda (young) 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 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) daripada jenis lain seperti tikus Sprague-Dawley(Fauziyah, 2016).

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Kombinasi TEA dan minyak almond dari senyawa THC dapat diformulasikan menjadi sediaan krim yang memiliki aktivitas antiinflamasi yang baik dan tinggi. Dilihat dari nilai AUC dan % daya antiinflamasinya pada telapak kaki tikus yang diinduksi karagenin.