

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 1 Hasil Penelitian Terdahulu

Nama Penulis, Tahun dan Judul	Hasil Penelitian	Persamaan	Perbedaan
(Dougnon & Ito, 2020) Inhalation Administration of the bicyclic ethers 1,8 and 1,4 cineole prevent anxiety and depressive-like behaviours in mice	Hasil penelitian ini membuktikan bahwa kapulaga mengandung senyawa 1,8-cineol yang menyebabkan penurunan signifikan dalam waktu imobilitas tikus sebesar 44%, sehingga senyawa 1,8-cineol yang terdapat di dalam kapulaga memiliki aktivitas farmakologis antidepresan.	Sama sama digunakan kandungan yang terdapat dalam kapulaga yaitu senyawa 1,8-cineole	Perbedaannya pada penelitian ini ada pada rute pemberian yaitu secara inhalasi, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan rute pemberiannya secara intranasal
(Auti & Kulkarni, 2019) Neuroprotective Effect of Cardamom Oil Against Aluminum Induced Neurotoxicity in Rats	Bahwa minyak atsiri kapulaga menghasilkan perbaikan seperti dalam fungsi kognitif dan efek antidepresan. Minyak atsiri kapulaga menunjukkan efek neuroprotektif melalui penghambatan aktivitas AChE dan pengurangan stress oksidatif	Sama sama digunakan minyak atsiri kapulaga	Perbedaannya pada penelitian ini hanya digunakan Tween 80 yang disuspensikan ke dalam minyak atsiri kapulaga, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan menggunakan Tween 80 dan PEG 400
(Aderibigbe & Naki, 2018) Design and efficacy of nanogels formulations for intranasal administration	Sediaan nanoemulgel yang diberikan secara intranasal efektif menunjukkan dapat mentransfer obat dari mukosa olfaktorius menuju bulbus olfaktorius melalui	Sediaan yang digunakan yaitu jalur saraf olfaktorius nanoemulgel	Perbedaan pada penelitian ini

hanya menjelaskan
keamanan dan
kefektifan sediaan

nanoemulgel
yang
diberikan

sec
ara

intranasal,
sedangkan pada



dapat menghasilkan pengiriman cepat ke sistem saraf pusat (SSP).

penelitian yang akan dilakukan yaitu optimasi formula sediaan nanoemulgel

B. Landasan Teori

1. Uraian Kapulaga (*Amomum compactum* Soland.ex Maton)

a) Morfologi

Kapulaga (*Amomum compactum* Soland.ex Maton) merupakan jenis tanaman rempah suku Zingiberaceae yang banyak dimanfaatkan sebagai obat-obatan. Memiliki batang berbentuk silindris bertumbuh tegak dengan tinggi sekitar 1-1,5 m, bentuk daun menyirip dan runcing pada bagian pangkal daun yang memiliki panjang 25-35 cm dan lebar sekitar 10-12 cm serta daun berwarna hijau. Sementara itu, buah kapulaga memiliki ukuran sekitar 1-1,8 cm dan lebar 1,5 cm berkumpul menjadi satu dalam tandan kecil dan menempel di atas tanah dengan bentuk hampir seperti bulat telur, disetiap ruang dalam tandan kecil terdapat biji dua deret berwarna coklat kemerahan saat matang yang menghasilkan bau khas seperti kapur barus (S & F, 2020).



Gambar 2. 1 Biji Kapulaga Lokal (Sukandar et al., 2015)

b) Sinonim

Menurut S & F (2020) *Amomum Sprague & Burk.*; *A. compactum* Solad. Ex Maton

c) Nama Daerah

Sumatera (palago), Minangkabau (puwar), Jawa (kapulogo), Sunda (kapol), Madura (palagha), Bugis (garidimang) dan Bali (karkolaka)

d) Klasifikasi (S & F, 2020)

Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Monocotyledonae
Ordo : Zingiberales
Family : Zingiberaceae
Marga : Amomum
Spesies : Amomum cardamomum
Nama umum : Kapulaga

e) Kandungan Senyawa

Kandungan senyawa kapulaga yang dibuktikan dengan analisis Gas Chromatography-Mass Spectroscopy (GC-MS) terdapat α -terpinyl acetate, 1,8-cineole, α -terpineol, Limonene, α -pinene, dan β -pinene (Singhal et al., 2022). Ada beberapa penelitian melaporkan bahwa terdapat dua kluster kandungan utama dari setiap aksesori kapulaga adalah senyawa α -terpinyl acetate dan 1,8-cineol yang berpotensi besar dalam pengolahan kapulaga untuk kegunaan bidang farmasi (Ashokkumar *et al.*, 2021). Senyawa 1,8-cineole merupakan kandungan utama kapulaga sebagai aktivitas antidepresi karena berikatan dengan GABA (gamma-aminobutyric acid) yang menghambat inhibitor reaksi neurologis dapat berperan dalam menyeimbangkan tingkat kegembiraan pada neuron dan membantu mencegah tidak terjadinya rangsangan berlebihan ataupun kecemasan serta berkontribusi dalam mengontrol stres (Efruan *et al.*, 2016).

f) Aktivitas Farmakologis

Kapulaga juga dikenal memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti Analgesik, Antikanker, Antikonvulsan, Anti-inflamasi, Anti-hiperkolesterolemia, Anti-oksidan, Antipasmodik, Ansiolitik atau Antidepresan serta aktivitas diuretik (Gupta *et al.*, 2023).

2. Minyak Atsiri

Minyak atsiri atau *Essential oils* merupakan cairan mudah menguap yang diperoleh melalui proses ekstraksi dari bagian tanaman seperti akar, kulit, batang, daun, buah, biji ataupun dari bagian bunga (Sabrina *et al.*, 2023). Secara umum minyak atsiri mengandung komponen yang berasal

dari dua kelompok biosintetik, yaitu kelompok terpena (monoterpena, seskuiterpena dan turunannya) dan kelompok fenilpropanoid (cincin aromatic dengan ekor propena) (Sadgrove *et al.*, 2022).

Minyak atsiri kapulaga atau *Elettaria cardamomum* merupakan minyak aromatik dengan berbagai bagian tanaman dari kapulaga, seperti daun (40,53%), rimpang (40,77%) dan buah (polong dan biji) sebesar 45,59% untuk pengobatan berbagai penyakit (Arista *et al.*, 2023). Minyak atsiri kapulaga mengandung 1,8 cineole sebesar 33,64% dan α -tirpenyl sebesar 19,75% yang memberikan aroma khas memiliki bioaktivitas sebagai antibakteri, antioksidan, antimutagenik, antiinflamasi, antihipertensi, antikarsinogenik, antikanker dan memberikan aktivitas yang menjanjikan untuk peningkatan neurotransmitter seperti dopamine dan serotonin (Sudhakar *et al.*, 2020).

3. Rute Intranasal

Rute intranasal untuk pemberian dari hidung ke otak ada peningkatan yang berkembang, penghantaran pemberian dari hidung ke otak menghadirkan alternatif yang menjanjikan dan memungkinkan penghantaran obat terapeutik ke sistem saraf pusat (SSP) dari hidung ke otak secara langsung. Rute ini melibatkan rute jalur intraseluler dan ekstraseluler yang merupakan metode non-invasif secara langsung melibatkan saraf olfaktorius atau trigeminal dan saraf penciuman dari rongga hidung (Keller *et al.*, 2022).

Keuntungan rute intranasal yaitu menghindari hambatan farmakokinetik utama yang biasanya dengan pengiriman obat sistem saraf pusat (SSP) dengan rute oral terkait pH dan enzim gastrointestinal, epitel hidung menyediakan permukaan penyerapan optimal karena permeabilitasnya tinggi, jalur saraf penciuman dan trigeminal yang menyediakan rute langsung ke otak, meningkatkan bioavailabilitas terapeutik sistem saraf pusat (SSP), dan menurunkan efek samping (Lofts *et al.*, 2022)

Berbagai macam sediaan farmasi, seperti larutan, gel, suspensi, emulsi, liposom, nanogel, dan mikropartikel diberikan melalui rute intranasal dapat mencapai target yang lebih baik serta mengurangi efek

samping sistemik (Xu et al., 2020). Mekanisme penghantaran obat dari hidung ke otak melalui (I) penetrasi obat awal melalui sawar epitel hidung, (II) difusi obat di ruang perivascular atau perineural sepanjang saraf olfaktorius atau trigeminal, (III) difusi ekstraseluler akhir di seluruh otak, dan (IV) sebagian obat dapat memasuki sirkulasi sistemik dan mencapai otak dengan melewati sawar darah otak (BBB) dan sebagian obat dapat langsung ke otak oleh akson saraf olfaktorius (Marcello & Chiono, 2023)

4. Nanoemulgel

Nanoemulgel merupakan sediaan untuk mengatasi kekurangan viskositas nanoemulsi yang dibuat nanoemulsi dalam matriks hidrogel. Nanoemulgel merupakan sistem penghantaran obat yang sedang berkembang untuk meningkatkan terapeutik obat-obatan lipofilik yang memiliki keterbatasan kelarutan yang buruk, penyerapan yang tidak efektif, bioavailabilitas yang rendah, sehingga pembuatan sediaan nanoemulgel ini dapat meningkatkan stabilitas dan penghantaran untuk pelepasan obat segera mencapai target (Malaka *et al.*, 2022).

Minyak atsiri cenderung cepat menguap dan kehilangan efektivitasnya ketika disimpan pada suhu ruang ataupun digunakan secara langsung. Oleh karena itu minyak atsiri perlu dikembangkan ke dalam formulasi yang berbeda seperti nanoemulgel. Sediaan nanoemulgel dapat meningkatkan stabilitas dan mempercepat pelepasan obat mencapai target dengan mengembangkan zat aktif minyak atsiri menjadi nanoemulsi dan bahan hidrogel dimasukkan ke dalam nanoemulsi hingga tercampur dengan baik (Eid *et al.*, 2021).

Surfaktan merupakan bahan penting dalam nanoemulsi yang digunakan untuk meningkatkan stabilisasi dalam campuran tidak stabil dari dua fase yang tidak tercampur dengan mengurangi tegangan antarmuka antara dua fase dan mengubah entropi dispersi. Surfaktan berdasarkan muatannya dibagi menjadi empat kategori utama, yaitu kationik, non-ionik, anionic dan zwitterionik yang perlu pertimbangan pemilihan yang sesuai dengan rute pemberian. Surfaktan harus mencapai penyerapan cepat di sepanjang antarmuka cairan dengan hasil akhirnya penurunan tegangan

antarmuka dan penghambatan koalesensi tetesan berukuran nano (Donthi *et al.*, 2023).

Ko-surfaktan merupakan bahan pendukung surfaktan selama emulsifikasi minyak dalam air untuk mengurangi tegangan antarmuka dan meningkatkan emulsifikasi. Pengelompokan antara surfaktan dan ko-surfaktan dengan partisi obat dalam fase yang tidak bercampur menentukan pelepasan obat dari nanoemulgel. Oleh karena itu, konsentrasi ko-surfaktan yang digunakan harus dipilih karena dapat mempengaruhi emulsifikasi oleh surfaktan (Donthi *et al.*, 2023).

Agen pembentuk gel digunakan sebagai campuran koloid membentuk jaringan tiga dimensi yang kohesif lemah dengan ikatan silang yang tinggi memberikan konsistensi pada sediaan nanoemulgel. Agen pembentuk gel ini menstabilkan formulasi yang memberikan biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang sangat baik untuk mencapai target obat secara optimal (Donthi *et al.*, 2023).

5. Depresi

Depresi ditandai dengan perasaan sedih berlebih atau mendalam yang menyebabkan gangguan emosi pada seseorang, kehilangan minat aktivitas yang sebelumnya disukai, perasaan yang bersalah, kehilangan selera makan dan kurang konsentrasi. Depresi diakibatkan karena penyimpangan berfikir dalam bentuk interpretasi negatif sehingga mengakibatkan penurunan fungsional. Penyakit ini dapat menyebabkan gejala parah secara emosional, kognitif, motivasional, dan fisik. Hal ini menyebabkan perubahan pola dan reaksi normal yang mempengaruhi keadaan fisik, psikologis dan sosial seseorang (Pratama & Maulana, 2024).

Gangguan depresi dikelompokkan menjadi dua yaitu depresi mayor (MDD) dan distimik. Depresi mayor (MDD) yang biasa disebut dengan depresi berat merupakan gejala yang berhubungan dengan defisit struktural dan neurokimia di daerah otak kortikolimbik. Depresi mayor sebagai penyakit multifactorial dengan berbagai penyebab dan pemicu kerentana genetik, stress, dan proses patologis seperti peradangan yang dapat terjadi secara spontan tetapi bisa mengikuti pengalaman emosional traumatis yang

dapat menjadi gejala penyakit lain. Distimik adalah depresi ringan yang gejalanya mirip dengan depresi menyebabkan perasaan tidak nyaman namun kurang intens dalam jangka waktu yang lama (Filatova *et al.*, 2021).

Patofisiologi gangguan depresi dapat terjadi karena ketidakseimbangan neurofisiologis yang paling umum defisit monoamina (serotonin, noradrenalin, dan dopamin) sebagai kunci dalam fungsi pengaturan kehidupan yang banyak terjadi perubahan jumlah neurotransmitter, neurotrofin, perubahan neurogenesis dan aktivasi sitokin proinflamasi (IL-1b, IL-2, IL-6, TNF α). Depresi juga berhubungan antara faktor genetik yaitu kelainan pada faktor neurotropik berasal dari otak (BDNF) yang aksinya bergantung pada ilayah otak di area tegmental ventral (VTA) dan nukleus akumbens (NAc) (Dobrek & Głowacka, 2023).

6. Antidepresan

Antidepresan adalah zat yang dapat mengurangi gejala depresi. Obat golongan antidepresan merupakan obat yang digunakan untuk terapi umum depresi. Obat antidepresan dapat diresepkan pada beberapa golongan termasuk *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), *tricyclic antidepressants* (TCAs), *serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors* (SNRIs), *noradrenaline reuptake inhibitors* (NRIs), *noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors* (NDRIs), *monoamine oxidase inhibitors* (MAOIs) dan *antidepresan serotonergic noradrenergic dan spesifik* (NASSA) yang sebagian besar mempengaruhi otak tetapi berbeda dalam selektivitasnya (Tian *et al.*, 2022)

- a. SSRI merupakan pengobatan lini pertama yang bekerja dengan mengurangi penyerapan kembali 5-HT, sehingga lebih banyak yang tersisa direseptor untuk meredakan suasana hati. Contoh obat ; fluoxetine, sertraline, citalopram, dan paroxetine
- b. TCA bekerja dengan menghambat penyerapan NE dan 5-HT oleh neuron, menghasilkan respons ketersediaan 5-HT atau NE lebih tinggi direseptor postsinaptik.
- c. SNRI bekerja dengan cara yang sama seperti TCA, namun SNRI memiliki sedikit tindakan berbeda dengan TCA yaitu adanya tindakan

farmakologis pada reseptor adrenergik, histamin, muskarinik, DA, atau postsinaptik 5-HT. Contoh obat ; venflaxine dan duloxetine.

- d. NRI merupakan obat yang memiliki kapasitas untuk mengubah aktifitas transporter norepinefrin, yang merupakan protein pembawa zat terlarut yang mengendalikan pergerakan ion natrium dan klorida. NRI bekerja bergantung pada penyerapan kembali neurotransmitter norepinefrin dan dopamine yang potensial untuk pengobatan antidepresan. Contoh obat ; atomoxetine, reboxetine, viloxazine dan edivoxetine (Hu *et al.*, 2023).
- e. NDRI bekerja dengan aksi ganda NE dan DA pada sistem neurotransmitter yang memiliki afinitas pengikatan terkuat pada transporter DA dibandingkan dengan transporter NE. Contoh obat ; Bupropion
- f. MAOI bekerja dengan menghambat enzim monoamine oxidase yang menunjukkan bahwa depresi merupakan gangguan neurokimia, dengan pengobatan ini dapat memperbaiki ketidakseimbangan neurotransmitter.
- g. NASSA bekerja meningkatkan aktivitas noradrenergic dan serotonergic dengan memblokir reseptor α_2 adrenoceptor dan secara selektif menghambat reseptor 5-HT 2 dan 5-HT 3. Contoh obat ; Mirtazapine.

C. Uraian Bahan

1. Tween 80

Tween 80 atau polyoxyethylene 20 sorbitan monoleat dengan rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dan mempunyai nilai bobot jenis 1,08g/cm³ (pangkat 3) dan nilai HLB 15 yang merupakan oleat berkondensasi dari sorbitol dan anhidratnya terdiri dari <20 molekul etilenoksida. Pemerian Tween 80 berupa cairan kuning dan kental, jernih, memiliki bau khas asam lemak, larut etanol dan air tetapi tidak larut dalam minyak nabati dan minyak mineral. Tween 80 digunakan sebagai emulsifier karena termasuk surfaktan nonionik, sebagai agen pensuspensi, pembasa dan solubilisasi. Konsentrasi Tween 80 digunakan sebagai surfaktan pada penelitian ini berkisar 1-10% (Goel *et al.*, 2023).

2. PEG 400

PEG atau polietilenglikol 400 digunakan sebagai ko-surfaktan non ionik berpotensi meningkatkan penetrasi melalui penurunan tegangan muka yang memiliki berat molekul berkisar 1,11-1,14 g/cm (pangkat 3), nilai HLB 11,4, dan pH berkisar 4-7. PEG 400 merupakan cairan tidak berwarna dan kental, jernih, bau khas lemah. PEG 400 larut air, etanol, aseton, hidrokarbon, glikol tetapi tidak larut dalam eter dan hidrokarbon aromatik. Penggunaan PEG 400 ini akan dikombinasikan dengan Tween 80 yang menghasilkan kestabilan tinggi pada sediaan mikroemulsi (Goel *et al.*, 2023).

3. Virgin Coconut Oil (VCO)

VCO dalam formulasi ini digunakan sebagai basis minyak, VCO merupakan minyak kelapa murni yang diolah dari minyak nabati melalui proses ekstraksi panas dan dingin. VCO mempunyai pemerian cairan jernih, tidak berwarna atau kuning pucat, bau khas dan tengik. VCO larut dalam 2 bagian etanol 95% P pada suhu 60°C, mudah larut dalam kloroform P dan eter P. Suhu lebur 23° sampai 26°. Pada penelitian ini VCO digunakan sebagai basis fase minyak sediaan nanoemulsi yang dapat memfasilitasi pembentukan nanoemulsi dengan karakteristik yang di inginkan dan mampu melarutkan obat (Rao *et al.*, 2024).

4. Carbopol 940

Carbopol 940 dalam sediaan gel digunakan sebagai gelling agent yang berfungsi untuk pengemulsi, peningkat viskositas, dan agent pensuspensi. Carbopol 940 mempunyai sifat stabil dan higroskopik larut dalam air, etanol 95% dan gliserin. Penggunaan Carbopol 940 ini sebagai gelling agent berkisar antara konsentrasi 0.5-2.0% dapat mempengaruhi pelepasan zat aktif dengan baik dan membuat sediaan memiliki kekentalan yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009).

5. Metil paraben

Metil paraben sebagai bahan pengawet berupa antimikroba baik dalam formulasi sediaan produk farmasi, makanan dan farmasetika. Metil paraben dapat dikombinasikan dengan bahan antimikroba lainnya. Metil paraben memiliki pH yang efektif berkisar 4-8 serta kelarutan yaitu larut 1:2

dalam etanol, dan 1:400 dalam air. Metil paraben digunakan sebagai bahan pengawet dengan konsentrasi berkisar 0.02-0.3% dan dapat dikombinasikan dengan penambahan propilen glikol dengan konsentrasi berkisar 2-5% (Rowe *et al.*, 2009).

6. Propilen glikol

Propilen glikol berupa cairan bening, tidak berwarna, kental, hampir tidak berbau dan rasa yang mirip gliserin. Propilen glikol dapat digunakan sebagai pelarut, ekstraktan, pengawet dan humektan yang dapat mempertahankan kandungan air dengan konsentrasi yang biasa digunakan berkisar 15%. Propilen glikol lebih stabil apabila tercampur dengan etanol 95% dan gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

7. Gliserin

Gliserin digunakan sebagai humektan karena berfungsi mempertahankan kandungan air dalam sediaan sehingga mempengaruhi sifat fisik dan stabilitas sediaan. Gliserin pada penelitian ini berfungsi sebagai kosolven untuk meningkatkan kelarutan bahan obat, sehingga obat akan lebih mudah lepas dari basis dan berpengaruh terhadap efektivitasnya (Goel *et al.*, 2023).

D. Kerangka Konsep

Data perkiraan 280 juta orang mengalami depresi.
Hal tersebut memunculkan pengembangan baru
dengan memanfaatkan obat bahan alam untuk
masalah terapi antidepresan



1,8 Cineol merupakan senyawa utama yang dimiliki
Minyak atsiri biji kapulaga sebagai aktivitas
antidepresan



Pencampuran kombinasi antara surfaktan tween 80
dan kosurfaktan PEG 400 serta VCO dapat
meningkatkan kestabilan dan kejernihan sediaan
nanoemulgel minyak atsiri biji kapulaga

Rancangan optimasi komposisi VCO, Tween 80 dan PEG 400 dengan metode SLD pada *Design Expert*



Penentuan formula optimum pada software *Design Expert*



Uji karakterisasi formula optimum meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial
Uji evaluasi formula optimum meliputi organoleptis, daya sebar dan daya lekat

Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

E. Hipotesis

H1 : metode *Simplex Latic Design* terhadap variable dan respon yang dapat menentukan formula optimum dalam sediaan nanoemulgel minyak atsiri biji kapulaga

H2 : adanya formula optimum nanoemulgel minyak atsiri biji kapulaga dengan variasi VCO, Tween 80 dan PEG 400 yang dianalisis pada *Design Expert* dengan metode *Simple Latic Design*.