

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang sangat besar dan tersebar dari Sabang hingga Merauke. Kekayaan alam tumbuhan obat Indonesia terdiri atas 30.000 jenis tumbuhan dari total 40.000 jenis tumbuhan di dunia dan 940 jenis diantaranya merupakan tumbuhan berkhasiat obat. Jumlah ini merupakan 90% dari jumlah tumbuhan obat di kawasan Asia. Oleh karena itu Indonesia memiliki potensi yang besar dalam pengembangan obat tradisional (BPOM RI, 2009 ; Nugroho, 2010).

Salah satu tumbuhan yang berpotensi digunakan sebagai obat adalah kencur (*Kaempferia galanga* L.). Kencur (*Kaempferia galanga* L.) merupakan salah satu tanaman obat asli Indonesia yang banyak dibudidayakan. Bagian dari kencur yang digunakan adalah rimpang. Rimpang dari kencur dapat digunakan sebagai bahan baku industri obat tradisional, bumbu dapur, bahan makanan maupun minuman penyegar (Rostiana dkk., 2003).

Kencur secara empirik berkhasiat sebagai obat batuk, gatal-gatal pada tenggorokan, perut kembung, mual, masuk angin, pegal-pegal, pengompresan bengkak atau radang, tetanus dan penambah nafsu makan (Miranti, 2009). Menurut Sulaiman dkk. (2007), rimpang kencur dapat digunakan untuk hipertensi, rematik, dan asma. Banyak penelitian yang telah dilakukan terhadap ekstrak kencur. Ekstrak kencur memiliki aktivitas sebagai penyembuh luka (Tara, 2006), sebagai analgesik dan antiinflamasi (Vittalrao, 2011). Aktivitas ekstrak air dari kencur berkhasiat sebagai antinospasmodik dan antiinflamasi

(Sulaiman *et al.*, 2008). Kandungan ekstrak kencur antara lain asam propionate (4,7%), pentadekan (2,08%), asam tridekanoat (1,81%), 1,21-*docosadiene* (1,47%), beta-sitosterol (9,88%), dan etil p-metoksisinamat (80,05%) (Umar *et al.*, 2012).

Inflamasi merupakan respon awal perlindungan tubuh dari infeksi oleh benda asing. Ciri-ciri terjadinya inflamasi yaitu *eritema* (kemerahan), *edema* (pembengkakan), *kolor* (panas), *dolor* (nyeri), *function laesa* (hilangnya fungsi). Pembengkakan yang timbul karena masuknya leukosit dan cairan ke dalam jaringan tempat terjadinya inflamasi. Inflamasi (radang) dibagi dalam 3 fase: inflamasi akut, respons imun, dan inflamasi kronis. Inflamasi akut merupakan respons awal terhadap cedera jaringan, pada umumnya didahului oleh respons imun. Pada inflamasi akut, leukosit yang berperan yaitu neutrofil yang akan memfagositosis benda asing yang menimbulkan trauma. Mekanisme inflamasi terjadi melalui jalur *cyclooxygenase* (COX) dari metabolisme arachidonate yang menghasilkan prostaglandin-prostaglandin dan mempunyai berbagai efek pada pembuluh darah, ujung-ujung saraf, dan pada sel-sel yang terlibat dalam inflamasi. COX-1 berfungsi sebagai homeostatis, sedangkan COX-2 diinduksi selama inflamasi dan digunakan untuk memfasilitasi respon inflamasi. Berbagai kinin, neuropeptida, dan histamin dikeluarkan di tempat cedera jaringan sebagaimana juga komponen-komponen komplemen, cytokine, dan produk-produk lain dari leukosit dan platelet (Wilmana, 1995; Katzung, 2002; Bellanti, 1993).

Pada umumnya kelompok obat yang digunakan untuk pengobatan inflamasi adalah obat antiinflamasi non steroid (OAINS). Obat ini merupakan obat sintetik dengan struktur yang heterogen. Contoh obat golongan ini adalah aspirin, karena itu sering disebut juga obat mirip

aspirin (*aspirin like drugs*) (Wilmana dan Gan, 2007). Efek obat antiinflamasi non steroid (OAINS) berhubungan dengan mekanisme kerja penghambatan enzim sikooksigenase-1 (COX-1) yang menyebabkan efek samping pada saluran cerna dan penghambatan enzim sikooksigenase-2 (COX-2) yang menyebabkan efek samping pada kardiovaskular. Kedua enzim tersebut dibutuhkan dalam biosintesis prostaglandin. Obat antiinflamasi non steroid memiliki efek samping yaitu mengiritasi lambung yang mengarah pada terjadinya *peptic ulcer* (Lelo dan Hidayat, 2004).

Obat sintetik yang termasuk dalam AINS dan memiliki efektivitas yang kuat dalam pengobatan antiinflamasi, selain aspirin, yaitu natrium diklofenak. Natrium diklofenak merupakan turunan dari asam fenilasetat yang menyerupai *flurbiprofen* dan *meclofenamate*. Obat ini diserap sesudah pemberian secara oral, tetapi bioavailabilitas sistemiknya rendah (30-70%) karena mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Efek samping yang tidak diinginkan (kira-kira 20% dari pasien) meliputi distress gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal, dan ulserasi lambung (Katzung, 2002).

Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan oleh obat AINS, pada penelitian ini digunakan ekstrak etanol rimpang kencur sebagai alternatif pengobatan antiinflamasi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Umar *et al.* (2012) didapatkan hasil dari uji antiinflamasi terhadap etil p-metoksisinamat yang terkandung dalam ekstrak kencur yaitu senyawa ini mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme menghambat COX-1 dan COX-2. Etil p-metoksisinamat merupakan senyawa yang terbanyak di dalam kencur. Kencur dapat diekstraksi menggunakan pelarut yang mempunyai variasi kepolaran seperti etanol, etil asetat, methanol, air, dan heksana. Dalam ekstraksi suatu senyawa

kepolaran antara pelarut dengan senyawa yang diekstrak harus sama atau mendekati (Firdausi, 2009). Etil p-metoksisinamat memiliki kepolaran yang mendekati kepolaran heksana karena etil p-metoksisinamat memiliki dua gugus yang mendukung sifat non polar dan satu gugus yang mendukung sifat polar (Taufikurohmah, 2008). Kepolaran etil p-metoksisinamat tersebut menyebabkan bioavailabilitas secara oral rendah, oleh karena itu sebagai alternatif untuk menghindari penggunaan per oral adalah melalui rute topikal salah satunya adalah *patch*. *Patch* memiliki keunggulan yaitu nyaman digunakan, tidak menghalangi aktivitas sehari-hari, mudah digunakan dan dilepaskan (Bhati & Nagrajan, 2012).

Patch dengan sistem matriks dipilih karena pada umumnya lebih tipis dibanding dengan *patch* sistem membran. *Patch* tipe matriks dibuat dalam bentuk matriks yang mengandung obat, *adhesif* dan pengawet dicampur bersama (Venkatalakshmi *et al.*, 2012; Keleb *et al.*, 2010). Pada penelitian ini digunakan *hydroxyl propyl methyl cellulose* (HPMC) sebagai matriks yang berupa polimer mukoadhesif untuk menghantarkan zat aktif ke tempat spesifik dan untuk mengoptimalkan penghantaran obat karena adanya kontak yang lebih lama dengan kulit (Yogananda & Bulugondla, 2012). Pemilihan HPMC sebagai matriks karena sifatnya yang tidak toksik dan tidak mengiritasi (Rowe *et al.*, 2006).

Kulit merupakan penghalang terhadap molekul penetran, sehingga digunakan enhancer untuk meningkatkan laju permeasi. Bahan harus aman, tidak toksik, secara farmakologi dan secara kimia inert, tidak mengiritasi serta nonalergi (Verma *et al.*, 2011). Menthol dapat ditambahkan sebagai enhancer untuk meningkatkan permeasi karena mekanisme kerja enhancer dengan cara mengganggu struktur dari

stratum corneum, berinteraksi dengan protein intraseluler dan perbaikan partisi dari obat (Thakur *et al.*, 2006). Penelitian yang dilakukan oleh Olivella (2007) menunjukkan hasil bahwa menthol meningkatkan permeasi quersetin 9 kali lebih tinggi dari dymethylformamide (DMF).

Menurut Amnuait *et al.* (2004), propilen glikol dapat digunakan sebagai *plasticizer* dalam *patch* transdermal dengan konsentrasi 10 – 50 %. *Plasticizer* ditambahkan untuk meningkatkan kekuatan tarik dan fleksibilitas pada film serta mengurangi kerapuhan, sehingga *plasticizer* dapat mencegah film pecah, mudah sobek, mengelupas dan memberikan efek pada laju absorpsi obat (Yogananda & Bulugondla, 2012).

Variabel inflamasi dapat dilakukan dengan melihat jumlah neutrofil. Neutrofil merupakan sel radang pertama yang dilepaskan segera setelah terjadi luka. Neutrofil memberikan respon imun dengan menghasilkan enzim proteolitik untuk mencerna partikel asing dan membunuh bakteri melalui proses fagositosis dan produksi hydrogen peroksida. Neutrofil akan mengalami apoptosis setelah 24 sampai 48 jam dan digantikan dengan makrofag (Stroncek dan Reichert, 2008).

Neutrofil disebut juga leukosit *polymorphonuclear* (PMN) merupakan 50-60% dari komponen leukosit yang berada dalam darah tepi. Neutrofil merupakan salah satu komponen dari system imun tubuh nonspesifik yang terdepan dalam mencegah infeksi oleh berbagai mikroba seperti bakteri, jamur, protozoa, virus dan sel-sel yang terinfeksi oleh virus (Miller, 2005).

Mekanisme pertahanan oleh PMN diawali dengan pergerakan neutrofil menuju jaringan melalui diapedesis. Sewaktu melalui pori-pori pembuluh darah, neutrofil dapat keluar dengan cara diapedesis.

Ketika PMN melalui pori-pori kecil, sel ini akan berkontriksi sesuai dengan ukuran pori (Guyton & Hall, 1996).

Neutrofil berperan dalam mekanisme bakterisid dan fagositosis yang mengontrol kontaminasi local dan mencegah infeksi. Neutrofil melepaskan protease untuk memperbaiki kerusakan sel, merubah *extracellular matrix* (ECM) dan membersihkan luka (Mercandetti & Cohen, 2002). Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya dalam 24-48 jam. Neutrofil berperan untuk fagositosis dan mencerna organisme patologis dan sisa jaringan. Bila tidak ada infeksi, neutrofil berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ke-3 (Mast, 2000; Bardram, *et al.*, 1995).

Berdasarkan uraian di atas, maka dalam penelitian ini akan dibuat suatu sediaan *patch* topikal dengan sistem matriks yang mengandung ekstrak etanol kencur. Sediaan *patch* akan diuji aktivitas antiinflamasinya dengan pengamatan jumlah neutrofil polimorfonuklear (PMN). Penelitian dilakukan menggunakan hewan coba yaitu mencit jantan yang akan diinduksikan karagenan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian *enhancer* menthol dalam *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) dapat menurunkan jumlah neutrofil darah mencit yang diinduksi karagenan?

1.3. Tujuan penelitian

Tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian *enhancer* menthol dalam *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) terhadap

penurunan jumlah neutrofil pada mencit yang diinduksi dengan karagenan.

1.4. Hipotesa

Penambahan menthol sebagai *enhancer* pada sediaan *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) dapat menurunkan jumlah neutrofil darah pada mencit yang diinduksi karagenan.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah mengembangkan formula sediaan *patch* topikal ekstrak etanol kencur untuk menghindari efek samping dari obat AINS sintetik pada saluran cerna dan untuk mempermudah pemakaian pada pasien tanpa harus memikirkan terjadinya *first pass-effect* obat pada penggunaan oral. Selain itu, sediaan *patch* topikal mudah digunakan sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mudah dihentikan pemakaiannya ketika terjadi efek samping yang tidak diinginkan.