

**UJI DAYA ANTIINFLAMASI KRIM TIPE A/M EKSTRAK ETANOLIK
JAHE 10% (*Zingiber officinale* Roscoe) YANG DIBERIKAN TOPIKAL
TERHADAP UDEM KAKI TIKUS
YANG DIINDUKSI KARAGENIN**

SKRIPSI



Oleh :

SRI BUDI GUNANI

K 100 050 139

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2009**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penelitian tentang manfaat jahe dan kandungan zat aktifnya telah banyak dilakukan, salah satunya adalah penelitian Raji dkk (2002) mengenai ekstrak etanolik jahe yang memiliki efek analgesik pada mencit dan antiinflamasi pada tikus. Uji *in vitro* ekstrak jahe yang mengandung gingerol dan shogaol, dapat menghambat produksi prostaglandin E₂ (PGE₂) yang diinduksi oleh liposakarida. Ekstrak yang mengandung gingerol dapat menghambat siklooksigenase2 (COX₂) yang diinduksi liposakarida. Ekstrak yang mengandung shogaol tidak menghambat COX₂ (Lantz, dkk., 2007). Ekstrak etanol rimpang jahe putih besar (*Zingiber officinale* Roscoe) yang diberikan per oral pada dosis 1g/ kgbb memberikan efek antiradang pada tikus putih galus Wistar (Rina, 1995). Salep ekstrak jahe 10% mempunyai daya antiinflamasi topikal pada mencit (Sukandar, dkk., 1999, *cit* Teresia, 2007).

Pengobatan anti radang sendiri dapat melalui berbagai rute pemberian, diantaranya secara topikal, sediaan yang diberikan secara topikal memberikan keuntungan dapat menghindari efek samping obat yang berupa iritasi lambung, akibat dari penghambatan pembentukan prostaglandin oleh obat - obat anti radang itu sendiri. Sediaan yang digunakan secara topikal diantaranya adalah krim. Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Sediaan krim mempunyai

keuntungan pada kenyamanan saat dipakai. Karena mengandung air yang memberikan rasa dingin, yang dapat mengurangi panas yang terjadi pada daerah radang. Air juga berfungsi sebagai *enhancer*, yang dapat meningkatkan permeabilitas obat menembus kulit tanpa menyebabkan iritasi atau kerusakan permanen struktur permukaan kulit (Swarbrick dan Boylan, 1995).

Penelitian tentang formulasi krim ekstrak jahe telah dilakukan oleh Teresia (2007), dengan menggunakan basis emulsi tipe A/M. Formulasi dari krim tipe A/M ekstrak etanolik jahe 10% ini memiliki stabilitas yang baik. uji stabilitas yang dilakukan pada hari ke nol sampai dengan minggu ke empat tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna pada hasil yang diperoleh. Penelitian lanjutan akan dilakukan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanolik jahe 10% yang diformulasikan dalam krim tipe A/M ekstrak etanolik jahe 10%.

Obat yang digunakan sebagai pembanding dari krim tipe A/M ekstrak etanolik jahe 10% (*Zingiber officinale* Roscoe) adalah Na diklofenak emulgel. Natrium diklofenak suatu NSAIDs, merupakan sediaan obat yang dipakai secara topikal dan mempunyai sifat antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Mekanisme kerja NSAIDs (*Non Steroid Anti Inflammatory Drugs*) berhubungan dengan biosintesis prostaglandin (PG) yang dilepaskan bila sel mengalami kerusakan, dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase sehingga perubahan asam arakidonat menjadi PGE₂ terganggu. Daya anti radang krim tipe A/M ekstrak etanolik jahe 10% diharapkan mempunyai aktivitas antiinflamasi yang sama dengan Na diklofenak emulgel yang diberikan secara topikal.

B. Perumusan Masalah

Permasalahan yang ada dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana daya antiinflamasi krim tipe A/M yang mengandung ekstrak etanolik jahe 10% pada udem kaki tikus yang diinduksi karagenin?
2. Berapa efektivitas antiinflamasi krim tipe A/M yang mengandung ekstrak etanolik jahe 10% dibanding dengan natrium diklofenak emulgel?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui daya antiinflamasi krim tipe A/M yang mengandung ekstrak etanolik jahe 10% terhadap udem kaki tikus yang diinduksi karagenin.
2. Untuk mengetahui berapa efektivitas antiinflamasi krim tipe A/M yang mengandung ekstrak etanolik jahe 10% dibandingkan dengan natrium diklofenak emulgel.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Jahe
 - a. Sistematika tanaman jahe (*Zingiber officinale* Roscoe)

Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Ordo	: Scitamineae
Family	: Zingiberaceae
Genus	: Zingiber
Spesies	: <i>Zingiber officinale</i> Roscoe

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001).

b. Nama daerah

Tumbuhan *Zingiber officinale* Roscoe di Indonesia umumnya dikenal dengan nama jahe. Selain itu, di beberapa daerah tumbuhan ini dikenal pula dengan nama halia (Aceh), bening (Gayo), pege (Batak), sipode (Tapanuli), lahia (Nias), sipadeh, sipodeh (Minangkabau), jahi (Lampung), jae (Jawa), jhai (Madura), lahja, cipakan (Bali), alai (Sumba), lea (Flores), melito (Gorontalo), lala (Makassar), pase (Bugis), lia, lie (Roti), lala (Aru), sehi, seku, heirato (Seram), pusu, sekela, sehi, sewe, dan siwe (Ambon). (Anonim, 1995; Dharma, 1985 *cit* Achmad, dkk., 2007).

c. Kandungan kimia

Rimpang mengandung 0,6-3% minyak atsiri yang terdiri *α-pinen*, *β-phellandren*, *borneol*, *camphene*, *limonene*, *Linalool*, *citral*, *nonylaldehyde*, *decylaldehyde*, *methylheptenon*, *cineol*, *bisabolen*, *1- α-curcumen*, *farnesen*, *humulen*, 60% *Zingiberene* ,dan *zingeberole* menguap (zat pedas *gingerol* yaitu: (6)-*gingerol* 60-85%;(4)-*gingerol*;(8)-*gingerol* 5-15%, (10)-*gingerol* 6-22% (12)-*gingerol*; (6)-*methylgingerdiol*, *Diarylheptanoide*, *Diaryl-3-hydroxy-5-heptanone*, *aryl-curcumene*, *β-bisabolone*, *(E)-α-farnesene* (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001).

d. Kegunaan

Rimpang *Zingiber officinale* yang berasa pedas digunakan untuk meningkatkan nafsu makan, peluruh keringat, batuk, gangguan pencernaan atau muntah-muntah, dan memiliki potensi sebagai antiinflamasi (Sudarsono, dkk., 1996).

2. Ekstraksi

Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi. Istilah *maceration* berasal dari bahasa latin *macerace* yang artinya merendam. Maserasi merupakan proses penyarian yang sederhana dan paling banyak digunakan untuk bahan serbuk simplisia yang halus, memungkinkan direndam dalam penyari sampai meresap dan melemahkan susunan sel sehingga zat-zat akan segera melarut (Ansel, 1989).

Serbuk simplisia yang akan dimaserasi ditempatkan pada wadah atau bejana bermulut lebar. Ditunggalkan rapat dan isinya dikocok berulang-ulang yang lamanya berkisar 1-4 hari. Pengocokan berulang-ulang ini memungkinkan pelarut segera masuk ke seluruh permukaan dari serbuk simplisia (Ansel, 1989).

Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan kadar antara larutan zat aktif yang ada di dalam dan di luar sel maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut terjadi berulang-ulang sehingga terjadi kesetimbangan kadar antara larutan di dalam dan di luar sel (Departemen Kesehatan RI, 1986).

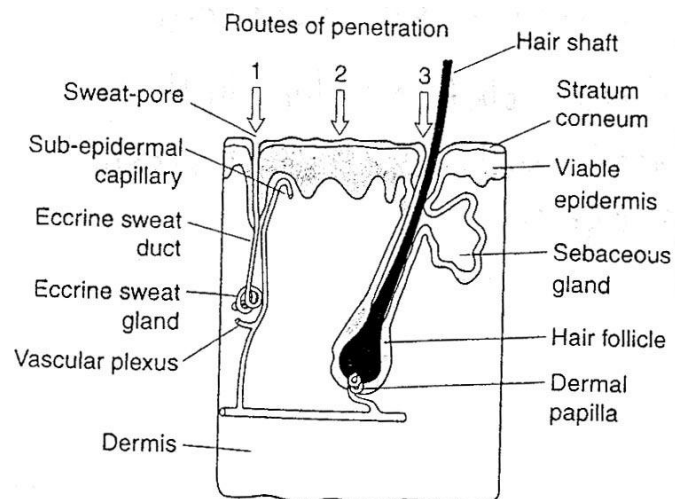
3. Penghantaran Obat secara Transdermal

a. Anatomi dan fisiologi kulit

Kulit merupakan lapisan pelindung tubuh terhadap pengaruh luar, baik pengaruh fisik maupun pengaruh kimia (Aiache, 1993). Kombinasi antara kulit dengan lapisan mukosal pada urogenital, saluran pencernaan, dan saluran pernafasan berfungsi untuk melindungi struktur bagian dalam tubuh dari pengaruh

lingkungan seperti polusi, suhu, kelembaban, dan radiasi. Kulit menjaga bagian dalam tubuh, membatasi keluar masuknya zat-zat kimia dari tubuh, menjaga tekanan darah, suhu, dan mediator sensasi panas, dingin, sentuhan dan luka (Aulton, 2002).

Kulit tersusun dari berbagai lapisan yang berbeda. Dari luar ke dalam yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis yang tersusun atas pembuluh darah dan pembuluh getah bening dan lapisan jaringan di bawah kulit yang berlemak (Aulton, 2002). Struktur kulit dan rute penetrasi obat dapat dilihat pada gambar 1.



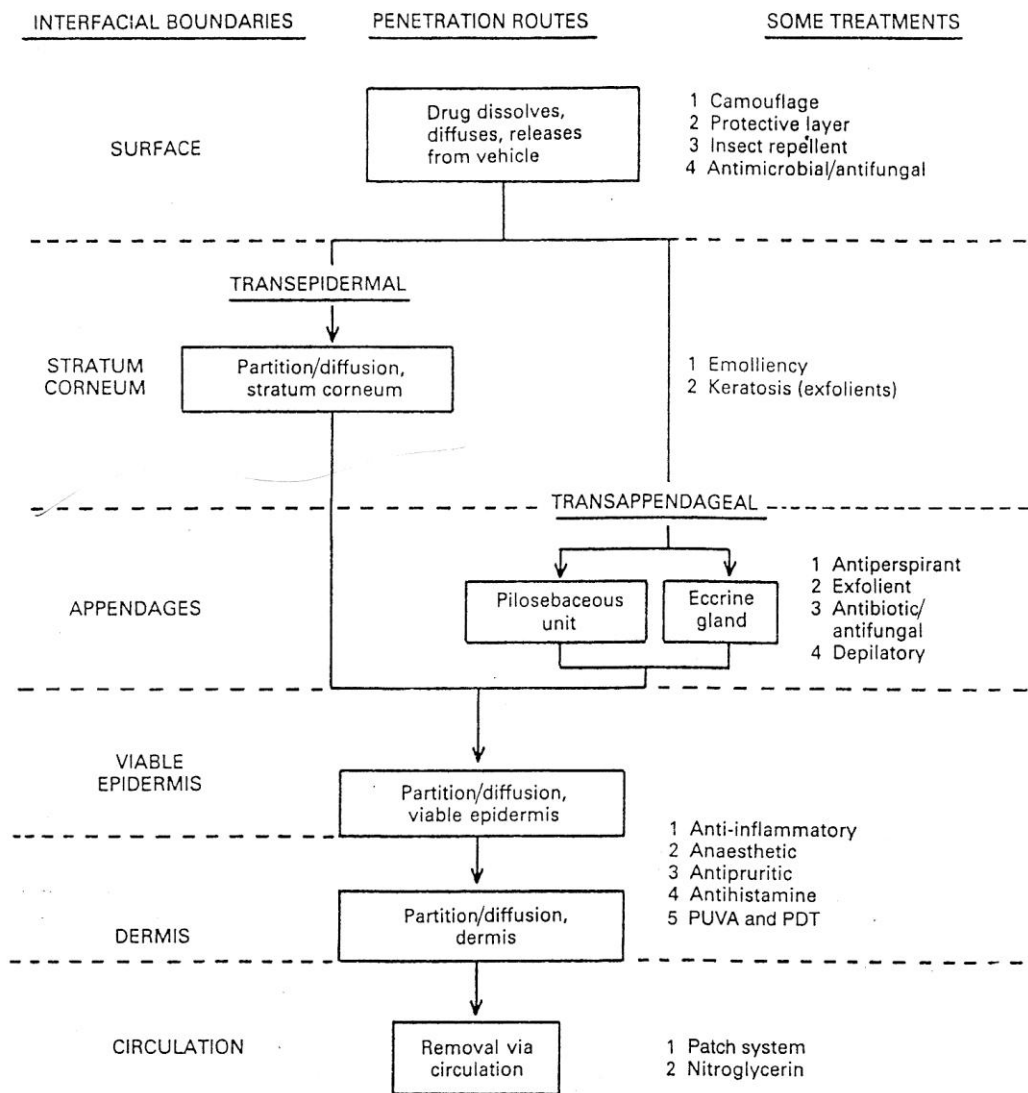
Gambar 1. Struktur Kulit dan Rute Penetrasi Obat

b. Absorpsi Perkulatan

Absorpsi perkulatan adalah masuknya molekul obat dari kulit ke dalam jaringan di bawah kulit. Kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah dengan mekanisme difusi pasif (Chien, 1987).

Daerah terapi untuk obat steroid topikal dan obat-obat NSAIDs topikal terdapat pada lapisan kulit di *viable* epidermis dan dermis. Obat tersebut akan

terabsorpsi ke daerah ini untuk memberikan efeknya. Adapun skema dari rute pemberian obat secara topikal dan penyakit-penyakit yang dapat diterapi pada masing-masing lapisan kulit adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Skema Rute Pemberian Obat secara Topikal dan Penyakit-penyakit yang Dapat Diterapi pada Masing-masing Lapisan

c. Penetapan Hukum FICK pada Membran

Perlintasan membran berlangsung dalam dua tahap. Tahap awal adalah proses difusi zat aktif menuju permukaan yang kontak dengan membran. Daya difusi merupakan mekanisme pertama untuk menembus daerah yang tidak diaduk dari lapisan yang kontak dengan membran. Tahap kedua adalah pengangkutan, tahap ini dapat dibagi atas dua bagian. Bagian yang pertama adalah penstabilan gradien konsentrasi molekul yang melintasi membran sehingga difusi terjadi secara homogen dan tetap. Bagian kedua adalah difusi dalam cara dan jumlah yang tetap. Hal tersebut menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi tidak berubah sebagai fungsi waktu. Dengan menganggap bahwa interaksi zat aktif-pelarut dan pelarut-pelarut tidak berpengaruh pada aliran zat aktif, maka selanjutnya difusi dalam jumlah yang tetap dapat dinyatakan dengan hukum Fick I, yaitu:

$$J = \frac{dQ}{dt} = \frac{D' A(C_d - C_r)}{h}$$

J = fluks atau jumlah Q linatur yang melintasi membran setiap satuan waktu t.

A = permukaan efektif membran

C_d & C_r = konsentrasi pada permukaan, berurutan dalam kompartemen awal (konsentrasi tinggi, indeks d) dan dalam reseptor (konsentrasi rendah, indkes r).

h = tebal membran

D' = tetapan dialisa atau koefisien permeabilitas

Koefisien difusi dinyatakan dengan jumlah gram molekul senyawa yang berdifusi setiap satuan waktu yang melintasi satu satuan luas permukaan pada gradien bernilai satu (Aiche, 1982).

d. Keuntungan Penghantaran Obat secara Transdermal

Sistem penghantaran obat secara transdermal bertujuan untuk menghindari berbagai masalah absorpsi pada saluran cerna, seperti deaktivasi oleh enzim pencernaan, dan iritasi lambung. Pemberian obat melalui transdermal juga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi obat dengan menghindari *first-pass elimination* pada hati (Chien, 1987).

4. Krim

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat, mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Istilah ini secara tradisional telah digunakan untuk sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi relatif cair diformulasi sebagai emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Kestabilan krim akan rusak bila terganggu sistem pencampurannya terutama disebabkan perubahan suhu, dan perubahan komposisi disebabkan oleh penambahan salah satu fase secara berlebihan atau pencampuran dua tipe krim jika zat pengemulsinya tidak tercampurkan satu sama lain. Pengenceran krim hanya dapat dilakukan jika diketahui pengencer yang cocok dan harus dilakukan dengan teknik aseptis (Departemen Kesehatan RI, 1979).

Tipe krim ada dua yaitu: krim tipe air minyak (A/M), dan krim tipe minyak air (M/A). Untuk membuat krim digunakan zat pengemulsi, umumnya

berupa surfaktan anionik, kationik dan nonionik. Untuk krim tipe A/M digunakan sabun polivalen, spaan, adeps lanae, kolesterol, dan cera. Untuk krim tipe M/A digunakan sabun monovalen seperti trietanolamin stearat, natrium stearat, kalium stearat, dan ammonium stearat (Anief, 2000).

Bahan yang digunakan untuk membuat krim ekstrak jahe 10% adalah

a. Cera alba

Jarak lebur 61-65° C. Cera alba digunakan untuk meningkatkan konsistensi krim atau salep dan untuk menstabilkan emulsi tipe A/M (Rowe *et al.*, 2001).

b. Parafin cair

Campuran hidrokarbon siklik dan alifatik jenuh cair yang dimurnikan, diperoleh dari minyak bumi. Parafin cair digunakan sebagai eksipien dalam formulasi sediaan farmasetik topikal, karena memiliki sifat emollient (Rowe, *et. al.*, 2001).

c. Spermaceti

Spermaceti adalah campuran yang utamanya terdiri atas ester dari alkohol lemak jenuh dan asam lemak jenuh. Spermaceti digunakan sebagai *stiffening agent* dan emollient pada salep dan krim (Rowe, *et. al.*, 2001).

d. Natrium tetraborat

Natrium tetraborat digunakan sebagai zat pengalkalis, pengawet anti mikroba, disinfektan, zat pengemulsi, zat penstabil. Na tetraborat biasanya digunakan sebagai adstringen dan zat pengemulsi pada krim. Larut dalam 1:1 gliserin, 1:1 air panas, 1:16 aquadest, praktis tidak larut dalam etanol (95 %), etanol (99,5 %), dan dietil eter (Rowe, *et. al.*, 2006).

e. Paraben

Paraben efektif digunakan pada kisaran pH yang luas, memiliki aktivitas mikroba dengan spectrum luas dan paling efektif digunakan pada kapang dan jamur. Kombinasi antara paraben sering digunakan untuk meningkatkan efektivitas sebagai pengawet (Rowe, *et. al.*, 2001).

5. Inflamasi

a. Definisi inflamasi

Peradangan atau inflamasi adalah respon kompleks lokal terhadap benda asing, misalnya bakteri atau pada keadaan tertentu terhadap bahan yang dihasilkan dari dalam tubuh. Respon inflamatoris adalah pelindung yang sangat diperlukan, dan merupakan reaksi perbaikan tubuh karena respon inflamatoris ini mencoba untuk mempertahankan homeostatis di bawah pengaruh lingkungan yang merugikan (Ganong, 2002).

Gejala meradang dapat diamati sebagai kemerahan (*rubor*), pembengkakan (*tumor*), panas meningkat (*calor*), nyeri (*dolor*) dan gangguan fungsi (*functiolaesa*). Respon inflamasi tergantung pembuluh darah dan pengeluaran leukosit dan cairan secara global, akibatnya adalah kemerahan (*erythema*) karena dilatasi pembuluh darah. Pembengkakan (*udem*) karena masuknya cairan ke dalam jaringan lunak, dan kekakuan (*induration*) karena pengumpulan cairan-cairan dan sel-sel (Ward, 1993).

b. Peranan metabolisme asam arakhidonat dalam inflamasi

Proses inflamasi dimulai dari suatu stimulus yang akan mengakibatkan kerusakan sel, sebagai reaksi terhadap kerusakan sel maka sel tersebut akan melepaskan beberapa fosfolipid yang diantaranya adalah asam arakhidonat.

Setelah asam arakhidonat tersebut bebas akan diaktifkan oleh beberapa enzim, diantaranya siklooksigenase dan lipooksigenase. Enzim tersebut merubah asam arakhidonat ke dalam bentuk yang tidak stabil (hidroperoksid dan endoperoksid) yang selanjutnya dimetabolisis menjadi leukotrien, prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Bagian prostaglandin dan leukotrien bertanggung jawab terhadap gejala-gejala peradangan (Katzung, 2002).

Umumnya prostaglandin yang paling lazim ditemukan dalam tubuh adalah PGE_2 , PGF_2 , dan PGI_1 (prostasiklin). Secara *in vitro* terbukti bahwa prostaglandin E_2 (PGE_2) dan prostasiklin (PGI_2) dalam jumlah nanogram menimbulkan erythema, vasodilatasi dan peningkatan aliran darah ke lokal. Histamin dan bradikinin dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler tetapi efek vasodilasinya tidak besar. Dengan penambahan sedikit prostaglandin, efek eksudasi plasma dari histamin dan bradikinin akan diperbesar. Prostaglandin terbukti menyebabkan peradangan pada berbagai kondisi percobaan (Wilmana, 1995).

c. Penentuan aktivitas antiinflamasi

Banyak model antiinflamasi *in vivo* telah diterapkan, beberapa model yang lazim digunakan adalah udem terinduksi pada kaki tikus, erithema UV, dan arthritis adjuvant. Teknik yang banyak digunakan dalam pengembangan obat antiinflamasi non steroid adalah mengukur kemampuannya menghambat udem pada tikus yang dihasilkan oleh bahan iritan. Udem atau pembengkakan merupakan gejala utama inflamasi akut. Udem merupakan parameter yang berguna ketika menguji agen aktif dalam pengobatan inflamasi akut.

Metode yang berdasarkan pada penghambatan udem terinduksi, prosedur umumnya adalah menyuntikkan sedikit suspensi atau larutan iritan ke dalam jaringan plantar telapak kaki tikus, sehingga menimbulkan pembengkakan. Metode untuk mengukur pembengkakan kaki meliputi penentuan ketebalan, berat dan volume air atau air raksa yang dipindahkan oleh udem, kebanyakan peneliti memindahkan volume air raksa (Swingle, 1974).

d. Mekanisme kerja NSAIDs

Mekanisme kerja NSAIDs (*Non Steroid Anti Inflammatory Drugs*) berhubungan dengan biosintesis prostaglandin (PG) yang dilepaskan bila sel mengalami kerusakan. NSAIDs secara *in vitro* mampu menghambat berbagai reaksi biokimia yang berhubungan dengan analgetik, antipiretik dan antiinflamasi, tetapi tidak menghambat biosintesis leukotrien. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga perubahan asam arakhidonat menjadi PGE₂ terganggu (Wilmana, 1995).

e. Diklofenak

Diklofenak adalah derivat sederhana dari *phenylacetic acid* (asam fenilasetat) yang menyerupai *flurbiprofen* dan *meclofenamate*. Obat ini adalah penghambat siklooksigenase yang relatif non selektif dan kuat, juga mengurangi bioavailabilitas asam arakhidonat. Obat ini mempunyai sifat antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Obat-obat ini cepat diserap sesudah pemberian secara oral, tetapi bioavailabilitas sistemiknya hanya antara 30-79% karena metabolisme lintas pertama. Obat ini mempunyai waktu paruh 1-2 jam (Katzung, 2002).

E. Landasan Teori

Ekstrak etanolik jahe memiliki efek analgesik pada mencit dan antiinflamasi pada tikus (Raji, dkk., 2002). Selain itu, uji in vitro ekstrak jahe yang mengandung gingerol dan shogaol dapat menghambat produksi prostaglandin E₂ (PGE₂) yang diinduksi oleh liposakarida. Ekstrak yang mengandung gingerol dapat menghambat siklooksigenase (COX₂) yang diinduksi oleh liposakarida (Lantz, dkk., 2006). Ekstrak etanol rimpang jahe putih besar (*Zingiber officinale* Roscoe) yang diberikan secara per oral pada dosis 1g/kgbb memberikan efek anti radang pada tikus putih galus wistar (Rina, 1995). Salep ekstrak jahe 10% mempunyai daya antiinflamasi topikal pada mencit (Sukandar, dkk., 1999, *cit* Teresia, 2007).

Krim tipe A/M ekstrak etanolik jahe 10% memiliki stabilitas yang baik (Teresia, 2007). Uji stabilitas pada hari ke nol sampai minggu ke empat tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap hasil yang diperoleh.

F. Hipotesis

Ekstrak jahe yang diformulasikan dalam sediaan krim tipe A/M memiliki daya antiinflamasi terhadap udem kaki tikus yang diinduksi karagenin.

BAB II

METODE PENELITIAN

A. Kategori Penelitian

Penelitian ini termasuk kategori penelitian eksperimental semu, dengan rancangan penelitian acak lengkap pola searah.

B. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

Sediaan topikal (Krim tipe A/M ekstrak etanolik jahe 10%)

2. Variabel tergantung

Daya antiinflamasi yang diukur dalam persen penghambatan udem.

3. Variabel terkontrol

Bobot sediaan yang dioleskan pada udem, suhu percobaan pembuatan krim, asal tanaman, kondisi penyarian simplisia, jenis hewan uji, berat badan dan jenis kelamin.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Mortir dan stamper, ayakan, bejana bermulut lebar (panci stainless steel), alat-alat gelas (pyrex), plestimograf, spuit injeksi.

2. Bahan

Rimpang jahe, spermaceti, cera alba, parafin cair, natrium tetraborat,