

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu nanoteknologi yang sedang dikembangkan dalam bidang sistem penghantaran obat adalah sistem nanoemulsi (Reza, 2012). Terminologi nanoemulsi merujuk pada suatu dispersi koloid yang transparan dari fasa air dan fasa minyak membentuk sistem emulsi yang stabil secara termodinamika yang distabilkan oleh lapisan molekul surfaktan dan kosurfaktan (Thakur *et. al.*, 2012; Reza, 2012). Penambahan kosurfaktan pada formulasi sistem nanoemulsi inilah yang menyebabkan droplet yang terbentuk memiliki tegangan permukaan yang lebih rendah dan lebih stabil dibandingkan dengan droplet yang terbentuk pada sistem emulsi biasa (Thakur *et. al.*, 2012).

Ukuran droplet yang terbentuk dari sistem nanoemulsi umumnya berada pada rentang 100 – 600 nm (Bouchemal *et. al.*, 2004). Ukuran droplet yang sangat kecil menyebabkan nanoemulsi dapat digunakan sebagai alternatif untuk meningkatkan kelarutan dan penetrasi dari obat melalui mekanisme peningkatan jumlah obat dalam bentuk molekular, sebagai efek dari penambahan surfaktan dan kosurfaktan dalam jumlah besar yang dapat berfungsi sebagai *enhancer* (Erawati *et. al.*, 2014; Kreilgaard, 2002). Keunggulan sistem nanoemulsi ini dapat diaplikasikan pada pembuatan sediaan obat dari bahan alam yang kurang larut dalam air untuk ditingkatkan kelarutan serta penetrasinya dalam sistem penghantaran obat secara topikal. Salah satu bahan obat sukar larut dalam air yang dapat ditingkatkan kelarutannya dengan sistem nanoemulsi adalah asam *p*-metoksisinamat (APMS) (Erawati *et. al.*, 2014).

APMS sebagai turunan dari etil *p*-metoksisinamat (EPMS) yang memiliki aktivitas farmakologis sebagai antiinflamasi (antiradang) dan analgesik pada penggunaan secara topikal melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) secara non selektif (Sadono dan Hasmono, 2000; Umar *et. al.*, 2012). Selain itu, aktivitas farmakologis dari APMS juga menghambat sintesis prostaglandin sebagai mediator utama dari inflamasi, melalui penghambatan enzim siklooksigenase yang berfungsi mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan (Hasanah *et. al.*, 2011). Prostaglandin merupakan molekul pembawa pesan pada proses inflamasi (radang) (Tjay dan Rahardja, 2007).

Inflamasi merupakan respon pertahanan tubuh terhadap invasi benda asing, kerusakan jaringan atau keduanya. Penyebab inflamasi antara lain mikroorganisme, trauma mekanis, zat-zat kimia dan pengaruh fisika. Gejala respon antiinflamasi meliputi rubor (kemerahan), kalor (panas), dolor (nyeri) dan tumor (pembengkakan) (Corwin, 2008). Jika penyembuhan lengkap, proses peradangan biasanya reda. Namun, terkadang inflamasi tidak hanya disebabkan oleh suatu zat yang tidak berbahaya seperti tepung sari, atau oleh suatu respon imun seperti asma atau artritis rematoid. Pada kasus seperti ini, reaksi pertahanan inflamasi tersebut mungkin dapat menyebabkan luka jaringan progresif, sehingga obat-obat anti inflamasi mungkin dibutuhkan untuk memodulasi proses peradangan (Mycek, 2001).

Pada penelitian sebelumnya, APMS dibuat dalam sistem nanoemulsi menggunakan tiga jenis minyak nabati yaitu *Virgin Coconut Oil (VCO)*, minyak kedelai, dan minyak jagung. Komposisi fase minyak : surfaktan-kosurfaktan : fase air = 1:9:27,5. Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan formulasi sistem nanoemulsi dengan menggunakan *VCO* sebagai fase minyak memiliki ukuran droplet terkecil dibandingkan dengan

formulasi lainnya (Jannah, 2014). Namun, droplet yang dihasilkan cenderung kurang stabil dan mengalami penggabungan droplet (koalesensi) (Prasyuliningrum, 2014). Ketidakstabilan ukuran droplet nanoemulsi ini juga berpengaruh pada tampilan visual sistem nanoemulsi yaitu tampak keruh sebagai akibat dari adanya peningkatan ukuran droplet sistem nanoemulsi.

Thickening agent dapat menstabilkan droplet nanoemulsi dengan mekanisme meningkatkan viskositas dari fase luar, sehingga dapat menurunkan pergerakan dari fase internal dan menstabilkan sistem nanoemulsi secara keseluruhan (Kovarikova, 2010). Untuk itu, pada penelitian ini ditambahkan *thickening agent* yang dapat berfungsi untuk meningkatkan kestabilan dari droplet yang terbentuk pada sistem nanoemulsi.

Pada penelitian ini, digunakan *thickening agent* kitosan. Kitosan merupakan suatu amina polisakarida hasil proses deasetilasi kitin. Senyawa ini merupakan biopolimer alam yang penting dan bersifat polikationik sehingga dapat diaplikasikan dalam berbagai bidang. Pada penelitian yang dilakukan oleh Choi *et. al.* (2011) disebutkan bahwa formulasi sistem nanoemulsi dengan penambahan *thickening agent* kitosan dapat membentuk sistem nanoemulsi yang stabil. Adapun konsentrasi kitosan yang digunakan bervariasi mulai dari 0,05% hingga 1,0%. Polimer kitosan memiliki rentang pH 4 – 6 (Rowe *et. al.*, 2009) sehingga sesuai dengan rentang pH sistem nanoemulsi APMS yaitu $4,2 \pm 0,2$.

Dengan adanya peningkatan viskositas fase luar pada penambahan *thickening agent* menyebabkan bahan obat lebih sulit untuk terlepas dari pembawa. Sehingga kemungkinan laju penetrasi akan menurun. Dengan demikian, ketersediaan bahan obat dalam jaringan percutan menjadi relatif

lebih kecil dan efektivitas antiinflamasi topikal dari bahan obat juga akan menurun.

Pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh penambahan kitosan terhadap efektivitas antiinflamasi topikal pada sistem nanoemulsi APMS ditinjau dari histologi kulit telinga mencit. Adapun konsentrasi kitosan yang ditambahkan dalam formulasi yaitu 0,05; 0,15; dan 0,3%. Salah satu metode untuk mengamati efektivitas antiinflamasi topikal dari sistem nanoemulsi adalah melalui pengamatan terhadap histologi kulit hewan coba. Histologi adalah cabang ilmu yang mempelajari struktur jaringan dengan menggunakan mikroskop cahaya pada sediaan jaringan yang diiris tipis. Parameter yang digunakan pada pengamatan histologi adalah tebal kulit serta jumlah sel radang (Vega *et. al.*, 2013).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah penambahan kitosan pada konsentrasi 0,05; 0,15; dan 0,3% menurunkan efektivitas antiinflamasi topikal pada sistem nanoemulsi APMS menggunakan fase minyak VCO?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas antiinflamasi topikal melalui pengamatan histologi kulit telinga mencit yang diinduksi *croton oil* dari sistem nanoemulsi APMS menggunakan fase minyak VCO dengan penambahan kitosan pada konsentrasi 0,05; 0,15; dan 0,3%.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui pengaruh penambahan kitosan sebagai *thickening agent* pada sistem nanoemulsi APMS terhadap efektivitas antiinflamasi topikal dapat digunakan sebagai informasi ilmiah serta dasar penelitian lebih lanjut dalam pengembangan sediaan nanoemulsi dengan bahan aktif asam *p*-metoksisinamat sebagai sediaan antiinflamasi topikal.

