

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aseklufenak merupakan obat antiinflamasi nonsteroidal (OAINS) yang berguna sebagai antiinflamasi, analgetik, dan antipiretik. Aseklufenak diberikan untuk mengobati berbagai penyakit pada otot dan tulang kronis maupun akut seperti osteoarthritis, spondylitis ankylosis, rheumatoid arthritis, dan nyeri punggung lainnya. Mekanisme aksi aseklufenak yaitu dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase/*cyclooxygenase* (COX) 1 dan 2. Penghambatan COX-1 menyebabkan terjadinya efek samping negative pada saluran pencernaan (1,2). Aseklufenak memiliki kerja untuk efek antiinflamasi dengan menghambat sintesis inflamasi interleukin (IL)-1 β dan *factor nekrosis tumor* (TNF), dan menghambat produksi prostaglandin E2 (PGE2) (3). Selektifitas aseklufenak terhadap COX-2 membuat aseklufenak memiliki toleransi negatif efek samping di sistem pencernaan yang lebih baik dibandingkan dengan obat OAINS lainnya seperti naproxen, piroxicam, indometasin, diklofenak dan ketoprofen. Aseklufenak merupakan pilihan yang aman digunakan dalam terapi jangka panjang (3,4).

Dilihat dari klasifikasi system biofarmasetik (BCS), aseklufenak termasuk kedalam kelas ke II, yaitu memiliki permeabilitas tinggi dengan kelarutan yang rendah didalam air (58 $\mu\text{g/mL}$) (5). Oleh karena itu, dilakukan modifikasi kelarutan dan disolusi dari aseklufenak pada bentuk oral untuk meningkatkan bioavailabilitas dan efek terapeutiknya (6,7).

Multikomponen kristal umumnya diklasifikasikan menjadi kokristal, garam dan solvat (8). Kokristal terbentuk dari kombinasi dua molekul netral atau ion dalam rasio stoikiometri tertentu yang memiliki interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, van der Waals. Kokristal terdiri setidaknya satu bahan farmasi aktif (BAF) dan pasangan pembentuk kristal yang dikenal dengan koformer. Kokristal memiliki kesamaan dengan garam, perbedaan keduanya terletak pada ada atau tidaknya transfer proton antara bahan aktif farmasi dan koformer. Perpindahan proton antara pasangan asam-basa terjadi selama pembentukan garam, sedangkan pada kokristal

tidak terjadi. Kokristal dan solvat dibedakan berdasarkan bentuk fisiknya pada suhu ruang, solvat berbentuk cairan, sedangkan kokristal berbentuk padatan. Solvat mengandung air didalam pelarutnya yang disebut dengan hidrat (9,10). Koformer pembentuk kokristal harus masuk dalam daftar *generally recognize as safe* (GRAS), yaitu bahan yang diklasifikasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai bahan yang aman untuk dikonsumsi manusia (11).

Pada penelitian sebelumnya, sudah dilakukan modifikasi untuk meningkatkan kelarutan aseklofenak dengan menggunakan koformer L-glutamin oleh *Wahyuni S.* (2022) (12), yang mana pembuatan multikomponen kristal aseklofenak- L-glutamin mampu meningkatkan kelarutan dari aseklofenak sebanyak 2,21 kali. Juga sudah dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan aseklofenak dengan koformer lain seperti aseklofenak-kafein oleh *Giovanna. et al*(2020) yang meningkatkan kelarutan sebanyak 1,4 kali, dan aseklofenak-asam salisilat oleh *Sanjay S. et al*(2021) yang meningkatkan kelarutan sebanyak 7 kali.

Sistem imun merupakan suatu mekanisme pertahanan diri makhluk hidup terhadap infeksi dengan cara mengidentifikasi lalu membunuh substansi patogen tersebut. Sistem ini dapat mendeteksi bahan patogen seperti virus, cacing dan parasit serta dapat membedakannya dari sel dan jaringan yang normal dan tidak normal. Sistem imun bertugas melindungi tubuh terhadap zat asing agar tidak mengganggu fungsi tubuh. Dalam sistem imun, terdapat respon bawaan dari lahir yang dikenal dengan respons non-spesifik, yang salah satu fungsinya berperan dalam proses inflamasi. Inflamasi merupakan respon tubuh yang timbul oleh cedera atau kerusakan pada jaringan yang berfungsi untuk menghancurkan, mengurangi atau melokalisasi (sekuster) agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu. Tanda-tanda pokok peradangan akut mengakibatkan edema, kemerahan, panas, nyeri, dan perubahan pada fungsi (13). Saat inflamasi terjadi, terdapat beberapa mediator yang berperan dalam proses tersebut yaitu histamin, serotonin, bradikinin, prostaglandin, dan leukotrien.

Bedasarkan pertimbangan dan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, maka peneliti tertarik untuk melakukan studi pembentukan multikomponen kristal dan uji efek multikomponen kristal terhadap inhibisi persentase edema, dan kadar

leukosit yang diinduksi dengan karagenan. Multikomponen kristal yang terbentuk kemudian dilakukan karakterisasi terlebih dahulu menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* untuk memastikan terbentuknya multikomponen kristal. Efek pemberian multikomponen aseklofenak-Lglutamin diuji dengan tikus putih jantan dengan menggunakan plestimometer untuk menentukan volume edema, kemudian dilanjutkan dengan menghitung jumlah sel leukosit menggunakan mikroskop.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian multikomponen kristal aseklofenak-L-glutamin terhadap persentase inhibisi edema?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian multikomponen kristal aseklofenak-L-glutamin terhadap kadar leukosit?

1.3 Tujuan penelitian

1. Untuk melihat apakah pemberian multikomponen kristal aseklofenak-L-glutamin dapat mempengaruhi persentase inhibisi edema
2. Untuk melihat apakah pemberian multikomponen kristal aseklofenak-L-glutamin dapat mempengaruhi kadar leukosit

1.4 Hipotesis Penelitian

1. H_0 = pemberian multikomponen kristal aseklofenak-L-glutamin dapat mempengaruhi persentase inhibisi edema
2. H_1 = pemberian multikomponen kristal aseklofenak-L-glutamin tidak mempengaruhi persentase inhibisi edema
3. H_0 = pemberian multikomponen kristal aseklofenak-L-glutamin dapat mempengaruhi kadar leukosit
4. H_1 = pemberian multikomponen kristal aseklofenak-L-glutamin tidak mempengaruhi kadar leukosit