

BAB I : PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap makhluk hidup memiliki mekanisme pertahanan tubuh yang sistematis dalam menghadapi infeksi dengan mengidentifikasi dan membunuh substansi patogen. Sistem ini mendeteksi berbagai patogen, mulai dari virus sampai parasit dan cacing serta membedakannya dari sel dan jaringan normal (1). Saat zat asing masuk ke tubuh sistem pertahanan tubuh akan merespon dengan berbagai proses dalam usaha menetralsir dan mengeluarkan zat asing tersebut, salah satunya dengan mengeluarkan sinyal inflamasi (1).

Inflamasi merupakan respon alami yang terjadi saat kerusakan jaringan yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen. Berdasarkan tempatnya inflamasi dibagi dua yaitu inflamasi lokal dan sistemik. Pada awal terjadi inflamasi (inflamasi akut), tubuh merespon dengan inflamasi lokal yang ditandai oleh adanya rubor (kemerahan), tumor (bengkak), calor (panas), dan dolor (nyeri) terjadinya (2,3). Sementara secara sistemik, respon ditunjukkan oleh sistem imun nonspesifik yang terdiri dari sistem imun termediasi sel, yaitu sel leukosit, dan sistem imun termediasi humoral berupa sitokin dan komplemen.

Sitokin merupakan protein kecil yang dikeluarkan oleh sel yang memiliki efek spesifik pada interaksi dan komunikasi antar sel (4). Saat meningkatnya sitokin di permukaan sel endotel terjadi migrasi neutrofil ke area inflamasi yang disebabkan oleh mediator inflamasi, seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), dan sekresi mediator kimia, seperti histamin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin (5–7). IL-6 merupakan sitokin proinflamatori yang diproduksi oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag yang telah aktif, sel endotel, dan sel otot polos (7). Karena itu, IL-6 dapat menjadi parameter spesifik saat

terjadinya inflamasi. Proses inflamasi yang tidak dihentikan dapat membahayakan tubuh dan dapat menyebabkan memicu timbulnya penyakit lain hingga menyebabkan kematian (8). Salah satu senyawa yang berpotensi menghentikan proses inflamasi yaitu piperin (9).

Piperin merupakan senyawa utama yang terkandung dalam tumbuhan berfamili Piperaceae seperti *Piper nigrum* L. (Lada hitam). Sejak zaman dahulu masyarakat di seluruh dunia telah banyak memanfaatkan *Piper nigrum*, atau yang dikenal di Indonesia sebagai lada, bukan hanya sebagai bumbu masakan namun juga untuk tujuan pengobatan. Dalam Ayurveda, lada dikenal sebagai “Yoghavi” yang memiliki berbagai manfaat seperti anti inflamasi, antioksidan, antiplatelet, antihipertensi, hepatoprotektor, antitiroid, antitumor, antiasma, hingga penambah fertilitas(10).

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa piperin memiliki efek anti inflamasi, dimana pada inflamasi lokal, piperin mampu mengurangi peradangan berupa udem, menghambat migrasi dari sel dendrit, serta mengurangi filtrasi leukosit (9,11,12). Selain itu, piperin juga diketahui mampu menurunkan leukosit total serta menaikkan jumlah sel neutrofil (13).

Piperin juga berpengaruh pada mekanisme inflamasi secara sistemik, dimana ekstrak dari *Piper nigrum* diketahui dapat mengatur keseimbangan dari produksi sitokin seperti Th1, Th2, Th17, dan sel treg, mengurangi akumulasi dari sel-sel inflamator, menghambat ekspresi dari GATA3, IL-4, IL-6, IL-1 β , ROR γ t, IL-17A TNF- α , peningkatan INF- γ dan IL-10 (14,15). Aktivitas anti inflamasi dari piperin mempunyai mekanisme menghambat ekspresi IL6 dan MMP13 serta menekan produksi PGE2 (16–19). Upaya untuk menjadikan piperin sebagai agen terapeutik terkendala sifat fisika yaitu kelarutannya yang rendah dalam air. Piperin diketahui bersifat praktis tidak larut dalam air (0,04 mg/ml) namun memiliki permeabilitas yang baik, karena itu piperin masuk kategori *Class II* dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) (20,21). Kelarutan obat cairan gastrointestinal menjadi

langkah pembatas laju proses absorpsi obat ini. Hal ini mengakibatkan rendahnya ketersediaan hayati di dalam tubuh yang dapat menyebabkan penurunan efikasi obat tersebut. Hingga saat ini, beberapa penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dari piperin, seperti memformulasikan dalam bentuk emulsi (22), nanosuspensi (23) hingga usaha pembentukan multikomponenkristal piperin (24).

Pembentukan multikomponen kristal sebagai usaha dalam meningkatkan kelarutan zat aktif di dalam air telah banyak dilakukan dalam sediaan farmasi. Peningkatan kelarutan dengan menggunakan metode ini adalah zat memiliki stabilitas yang lebih baik dibandingkan metode lainnya. Multikomponen kristal didefinisikan sebagai kompleks yang terbentuk dari dua senyawa yaitu zat aktif dan koformer, atau lebih yang saling terikat dalam suatu kisi kristal. Nikotinamida merupakan salah satu koformer hidrofilik yang sering digunakan dalam membentuk multikomponen kristal. Hal ini dikarenakan sifatnya yang aman dan memiliki gugus fungsi yang efektif untuk membentuk ikatan hidrogen antarmolekul seperti gugus amida dan cincin piridin (25). Selain itu, berdasarkan penelitian pembentukan multikomponen kristal dengan nikotinamida sebagai koformer mampu meningkatkan kelarutan dari obat-obat kategori BCS II lainnya seperti peningkatan disolusi naproksen 2,8 kali lipat, dan kelarutan ibuprofen 1,5 kali lipat di banding kelarutan senyawa murninya (25,26).

Adapun dalam upaya pembentukan multikomponen kristal piperin, sebelumnya telah dilakukan penelitian menggunakan koformen asam suksinat (27), asam nikotinat, asam suksinat, dan sakarin yang masing-masingnya menghasilkan peningkatan disolusi 2,7 kali lipat, 2,1 kali lipat, dan 1,8 kali lipat dibandingkan dengan senyawa murninya (24,27,28). Namun, sampai saat ini belum ada penelitian mengenai pengaruh pembentukan multikomponen kristal piperin-nikotinamida terhadap sistem pertahanan tubuh terutama inflamasi. Oleh karena itu, penelitian ini dilaksanakan dengan tujuan untuk melihat efek dari multikomponen kristal piperin-nikotinamida terhadap inflamasi lokal dan inflamasi sistemik

1.2. Rumusan masalah

- a. Bagaimana efek pemberian multikomponen kristal piperin terhadap inflamasi lokal?
- b. Bagaimana efek pemberian multikomponen kristal piperin terhadap inflamasi sistemik?

1.3. Tujuan

- a. Untuk mengetahui bagaimana efek pemberian multikomponen kristal piperin terhadap inflamasi lokal.
- b. Untuk mengetahui bagaimana pemberian multikomponen kristal piperin terhadap inflamasi sistemik.

1.4. Hipotesa

- a. Pemberian multikomponen kristal piperin memberikan efek pemberian multikomponen kristal piperin terhadap inflamasi lokal.
- b. Pemberian multikomponen kristal piperin memberikan efek terhadap pemberian multikomponen kristal piperin terhadap inflamasi sistemik.