

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH GEL EKSTRAK CURCUMIN TERHADAP TUMOR  
NECROSIS FACTOR ALFA (TNF- $\alpha$ ) PADA INFLAMASI KULIT  
MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 2,4-  
DINITROCHLOROBENZENE (DNCB)**

***EFFECT OF CURCUMIN EXTRACT GEL ON TNF- $\alpha$  LEVEL  
INFLAMATION IN ALBINO MICE INDUCED BY  
2,4-DINITROCHLOROBENZENE (DNCB)***

**ANDI PUTRI DAHLIANA**

**C115181004**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM PASKA SARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**PENGARUH GEL EKSTRAK CURCUMIN TERHADAP  
*TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA* (TNF- $\alpha$ ) PADA  
INFLAMASI KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 2,4-  
DINITROCHLORO BENZENE (DN CB)**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

**ANDI PUTRI DAHLIANA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**DEPARTEMEN DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

## LEMBAR PENGESAHAN THESIS

### PENGARUH GEL EKSTRAK CURCUMIN TERHADAP *TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA (TNF- $\alpha$ )* PADA INFLAMASI KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 2,4-DINITROCHLORO BENZENE (DNCB)

Disusun dan diajukan oleh:

**Andi Putri Dahliana**

**Nomor Pokok: C115181004**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 11 Maret 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama

**DR. Dr. Faridha Ilyas, Sp.KK (K), FINSADV,  
FAADV**

NIP: 19641231 199103 2 004

Pembimbing Anggota

**DR. Dr. Anni Adriani, Sp.KK (K), FINSADV,  
FAADV**

NIP: 19650510 200312 2 001

Ketua Program Studi

**DR. Dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K),  
FINSADV, FAADV**

NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



**Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, SpM(K), PhD**

NIP: 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Andi Putri Dahliana

NIM : C115181004

Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 November 2021

Yang menyatakan



Andi Putri Dahliana

## **PRAKATA**

Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Faridha Ilyas, SpKK(K), FINS DV, FAADV juga kepada Dr. dr. Anni Adriani, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing tesis saya, atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing metode penelitian saya serta kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr. dr. Firdaus Hamid, Ph.D dan Ibu Yusnita Rifai, Apt., Ph.D atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih yang dalam kepada suami saya tercinta Andi Parawangsyah, S.IP, M.Si, putri kesayangan kami Andi Myesha Adeola Putri dan Andi Medina Putri Izzah, serta orang tua tercinta, ayahanda H. Andi Siardin Djemma beserta ibunda Hj. Andi Putri Anong atas segala cinta, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Kupanjatkan doa kepada Allah SWT agar semua keluarga senantiasa dilimpahkan kebahagiaan, keberkahan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan pengertian teman-teman selama menjalani penelitian ini. Terkhusus kepada saudara saya di "Infin8" serta teman-teman sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses penelitian penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, 19 November 2021

**Andi Putri Dahliana**

## ABSTRAK

**ANDI PUTRI DAHLIANA.** Pengaruh Gel Ekstrak Curcumin terhadap Tumor Necrosis Faktor Alfa (TNF- $\alpha$ ) pada Inflamasi Kulit Mencit Albino yang Diinduksi 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB) (dibimbing oleh Faridha Ilyas dan Anni Adriani).

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek antiinflamasi pemberian gel ekstrak curcumin terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada kulit mencit yang telah diinduksi dengan DNCB.

Penelitian ini menggunakan tiga puluh ekor mencit albino yang telah diadaptasikan dan dibagi menjadi enam kelompok. Kelompok kontrol tanpa perlakuan (kelompok A), kelompok yang diinduksi inflamasi (kelompok B), kelompok yang diinduksi dan diberi base gel (kelompok C), kelompok yang diinduksi dan diberi gel curcumin 2% (kelompok D), kelompok yang diinduksi dan diberi gel curcumin 4% (kelompok E), dan kelompok yang diinduksi dan diberi gel curcumin 8% (kelompok F). Induksi inflamasi menggunakan DNCB dari Sigma Aldrich USA, diencerkan menjadi 1% dengan menggunakan aseton dan *olive oil*. Ekstrak curcumin dari Sigma Aldrich USA, gel ekstrak curcumin dibuat di laboratorium Farmasi Unhas. Gel curcumin dioleskan lima menit setelah dilakukan induksi dengan DNCB 1% dan diulangi pada 6, 12, 24, 36, 48, 60, dan 72 jam setelah induksi. Parameter inflamasi diuji dengan melihat kadar TNF- $\alpha$  metode ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi DNCB 1% dapat menimbulkan inflamasi. Pemberian gel curcumin 2%, 4%, dan 8% dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  jaringan. Konsentrasi terbaik gel ekstrak curcumin untuk menurunkan kadar TNF- $\alpha$  adalah 8% ( $p < 0,05$ ).

Kata kunci: curcumin, antiinflamasi, DNCB



## ABSTRACT

**ANDI PUTRI DAHLIANA.** *The Effect of Curcumin Extract Gel on Tumour Necrosis Factor Alfa (TNF- $\alpha$ ) on Inflammation of Albino Mice Skin Induced with 2,4 Dinitrochlorobenzene (DNCB) (supervised by Faridha Ilyas and Anni Adriani).*

The research aims at investigating the anti-inflammatory effect of the curcumin extract gel on TNF- $\alpha$  content in the mice skin induced with DNCB.

Thirty adapted albino mice were divided into six groups. The control group without treatment is (group A), the group induced with inflammation is (group B), the group induced and treated with base gel is (group C), the group induced and treated with 2% curcumin gel is (group D), and the group induced and treated with 4% curcumin gel is (group E), and the group induced and treated with 8% curcumin gel is (group F). The inflammatory induction used DNCB of Sigma Aldrich USA, which was diluted to 1% which used the acetone and olive oil. The curcumin extract was manufactured by Sigma Aldrich USA and curcumin extract gel was produced in the pharmacy laboratory of Unhas. The curcumin gel was applied 5 minutes with 1% DNCB and was repeated in 6, 12, 24, 36, 48, 60, and 72 hours after the induction. The inflammatory parameter was examined by evaluating TNF- $\alpha$  using ELISA method.

The research result indicates that 1% DNCB induction can cause the inflammation. The application of 2%, 4%, and 8% can decrease tissue TNF- $\alpha$  content, the best curcumin extract gel concentration to decrease TNF- $\alpha$  content is 8% ( $p < 0.05$ ).

Key words: Curcumin, anti-inflammation, DNCB



## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b><i>i</i></b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b><i>iii</i></b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b><i>iv</i></b>
<b>DAFTAR GRAFIK</b> .....	<b><i>v</i></b>
<b>BAB I</b> .....	<b><i>1</i></b>
<b>PENDAHULUAN</b> .....	<b><i>1</i></b>
<b>1.1. Latar Belakang Masalah</b> .....	<b><i>1</i></b>
<b>1.2. Rumusan Masalah</b> .....	<b><i>6</i></b>
<b>1.3. Tujuan Penelitian</b> .....	<b><i>7</i></b>
1.3.1. Tujuan Umum .....	<b><i>7</i></b>
1.3.2. Tujuan Khusus.....	<b><i>7</i></b>
<b>1.4. Hipotesis Penelitian</b> .....	<b><i>7</i></b>
<b>1.5. Manfaat Penelitian</b> .....	<b><i>7</i></b>
<b>1.6. Road Map Penelitian Curcumin</b> .....	<b><i>8</i></b>
<b>BAB II</b> .....	<b><i>9</i></b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b><i>9</i></b>
<b>2.1. Proses Inflamasi Kulit</b> .....	<b><i>9</i></b>
<b>2.2. Sitokin Proinflamasi (TNF- <math>\alpha</math>)</b> .....	<b><i>11</i></b>
<b>2.3. 1 Chloro 2,4 Dinitrochlorobenzene (DNCB)</b> .....	<b><i>14</i></b>
<b>2.4. Curcumin</b> .....	<b><i>16</i></b>
<b>2.5. Kerangka Teori</b> .....	<b><i>21</i></b>
<b>2.6. Kerangka Konsep</b> .....	<b><i>23</i></b>
<b>BAB III</b> .....	<b><i>24</i></b>
<b>METODE PENELITIAN</b> .....	<b><i>24</i></b>
<b>3.1. Rancangan Penelitian</b> .....	<b><i>24</i></b>
<b>3.2. Waktu Dan Lokasi Penelitian</b> .....	<b><i>24</i></b>
<b>3.3. Populasi Penelitian</b> .....	<b><i>24</i></b>
<b>3.4. Sampel Penelitian</b> .....	<b><i>25</i></b>
3.4.1. Besar Sampel .....	<b><i>25</i></b>
3.4.2. Kriteria Sampel .....	<b><i>26</i></b>

<b>3.5. Alat Dan Bahan .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6. Prosedur Penelitian .....</b>	<b>27</b>
3.6.3. Pengenceran DNCB.....	29
3.6.4. Pemeriksaan TNF- $\alpha$ dengan ELISA .....	30
<b>3.7. Alur Penelitian.....</b>	<b>32</b>
<b>3.8. Identifikasi Variabel .....</b>	<b>33</b>
<b>3.9. Definisi Operasional Dan Kriteria Obyektif .....</b>	<b>33</b>
<b>3.10. Pengolahan Dan Analisis Data .....</b>	<b>35</b>
<b>3.11. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik (Ethical Approval).....</b>	<b>36</b>
<b><i>BAB IV.....</i></b>	<b><i>37</i></b>
<b><i>HASIL PENELITIAN.....</i></b>	<b><i>37</i></b>
4.1. Hasil Penelitian.....	37
4.2. Pembahasan.....	45
<b><i>BAB V .....</i></b>	<b><i>49</i></b>
<b><i>KESIMPULAN DAN SARAN .....</i></b>	<b><i>49</i></b>
5.1. Kesimpulan .....	49
5.2. Saran.....	49
<b><i>DAFTAR PUSTAKA.....</i></b>	<b><i>51</i></b>
<b><i>LAMPIRAN.....</i></b>	<b><i>55</i></b>
Lampiran 1.....	55
Lampiran 3.....	57
Lampiran 4.....	58

## DAFTAR GAMBAR

<i>Gambar 1. Road Map penelitian curcumin</i>	8
<i>Gambar 2. TNF-a dan kaskade pensinyalan.</i>	14
<i>Gambar 3. Struktur kimia DNCB</i>	15
<i>Gambar 4. Gambaran curcumin dari tanaman turmeric (curcuma longa).</i>	17
<i>Gambar 5. Struktur kimia</i>	18
<i>Gambar 6. Peranan Curcumin menghambat proses inflamasi.</i>	20
<i>Gambar 7. Kerangka Teori (modifikasi)</i>	22

## DAFTAR TABEL

<i>Tabel 1. Formulasi base gel, gel curcumin 2%, 4%, dan 8%</i>	29
<i>Tabel 2. Hasil analisis deksriptif kadar TNF-<math>\alpha</math> jaringan pada berbagai kelompok perlakuan</i>	38
<i>Tabel 3. Uji One-way Anova</i>	39
<i>Tabel 4. Uji LSD</i>	40

## DAFTAR GRAFIK

<u>Grafik 1. Analisis deksriptif TNF-<math>\alpha</math> jaringan</u>	39
<u>Grafik 2. Efek penambahan gel curcumin 2% TNF-<math>\alpha</math> jaringan</u>	42
<u>Grafik 3. Efek penambahan gel curcumin 4% TNF-<math>\alpha</math> jaringan</u>	43
<u>Grafik 4. Efek penambahan gel curcumin 8% TNF-<math>\alpha</math> jaringan</u>	44
<u>Grafik 5. Perbandingan efek gel curcumin 2%, 4%, dan 8% terhadap TNF-<math>\alpha</math> jaringan</u>	45

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Inflamasi merupakan respons fisiologis dan patologis yang umum terjadi, merupakan respon imun terhadap rangsangan berbahaya seperti patogen, sel yang rusak, bahan kimia, atau iradiasi (Pasparakis et al., 2014) (Chen *et al.*, 2018). Salah satu kondisi inflamasi yang sering terjadi pada kulit adalah Dermatitis Kontak yang disebabkan oleh paparan berulang terhadap haptens.(Udey, 2019)

Dermatitis Kontak atau Kontak hipersensitivitas adalah suatu mekanisme respon imun yang dimediasi oleh sel. Paparan sel epidermis ke haptens eksogen menghasilkan reaksi hipersensitif tipe lambat yang dapat diukur dan dikuantifikasi. Kontak hipersensitivitas terdiri dari fase aferen atau sensitisasi, dan fase eferen atau elisitasi. Fase terakhir terjadi ketika sel-sel epidermis bertemu dengan antigen tertentu yang sebelumnya telah terpapar dan ditandai dalam tikus dengan edema lokal dan pada manusia oleh eksim kulit (Basketter et al., 2017). Peristiwa ini menyebabkan aktivasi inflammasom, menghasilkan pelepasan kemokin dan sitokin proinflamasi termasuk IL-1 $\beta$ , IL-18, dan TNF- $\alpha$ . (Udey, 2019). Pelepasan sitokin proinflamasi ini menjadi penanda adanya inflamasi pada kulit.(Kataranovski, Kandolf-Sekulović and Milosavljević, 2002)

Berbagai penelitian mengenai inflamasi terus dilakukan untuk pengujian efektivitas obat anti inflamasi. Inflamasi dengan model kontak

hipersensitivitas sendiri telah banyak diteliti pada hewan coba seperti dengan menggunakan induktor TNCB, FITC, Oxalozone, dan DNFB (Anthony A Gaspari, 1991) serta DMBA dan TPA yang digunakan di Makassar.

7,12-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA) dalam induksi inflamasi sebagai kontak hipersensitivitas telah dijelaskan oleh Klemme dkk, pada tahun 1987, 100 µg DMBA memberikan respon sensitisasi inflamasi paling tinggi pada hari 0 dibandingkan dengan 1, 10, dan 1000 µg DMBA, yang diikuti oleh elisitasi 20 µg DMBA pada hari ke-5. Namun hasil penelitian ini menyebutkan bahwa DMBA bukanlah immunogen utama penyebab kontak hipersensitivitas. (Klemme et al., 1987). Di sisi lain penelitian oleh Ahn dkk, dengan mengaplikasikan DMBA 10 µg dalam 100 µl aseton sekali per minggu, pada minggu ke-9 analisis histopatologi menunjukkan penebalan epidermis dengan Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) yang meluas ke dermis (Ahn *et al.*, 2014). Aplikasi DMBA sebagai induktor karsinogenesis dengan hasil peningkatan sel inflamasi dan terjadinya KSS juga ditunjukkan dengan pengaplikasian 0,5% DMBA dalam mineral oil tiga kali perminggu selama 6 minggu (Chen *et al.*, 2012). Penelitian di Makassar oleh Muchsin D dkk, menunjukkan hasil serupa, yaitu aplikasi DMBA 10 µg dalam 5 µl aseton menimbulkan inflamasi dengan 4 kali induksi dalam 8 minggu dan menghasilkan KSS pada 12 kali aplikasi DMBA dalam 8 minggu (Muchsin *et al.*, 2016). Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa DMBA digunakan sebagai induktor inflamasi dalam studi tumorigenik yang

menyebabkan mutagen dan diketahui menginduksi kanker epitel yang diperantarai inflamasi ketika diaplikasikan pada kulit mencit (Ahn *et al.*, 2014).

TPA sebagai induktor kontak hipersensitivitas juga telah diteliti sebelumnya. Hirasawa dkk., mengaplikasikan TPA 20  $\mu$ l (0,04  $\mu$ g/ $\mu$ l) dalam 3:1 aseton dan etanol setelah Picryl Chloride (Picl) ditempat yang sama pada hari ke 5 dan ke 10 untuk menginduksi dermatitis kontak (Hirasawa *et al.*, 2008) dan modifikasi aplikasinya menyebabkan dermatitis atopik (Hirasawa *et al.*, 2009). Sebaliknya Kodari dkk, membuat model kontak hipersensitivitas dengan mengaplikasikan 2 $\mu$ g TPA terlebih dahulu sebelum DNFB.

Bahan kimia lain yang dapat menyebabkan kontak hipersensitivitas pada kulit dalam beberapa penelitian adalah 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB). Induksi DNCB telah digunakan lebih dari 50 tahun sebagai ukuran untuk menilai respon *cell mediated immune* (CMI) (Vonderheid *et al.*, 1998), dimana DNCB diketahui mengubah profil sitokin dan komposisi limfosit. Setelah diinduksi DNCB terjadi diferensiasi sel Th1 menjadi Th2. Perubahan patogenik ini mendasari terjadinya kontak hipersensitivitas pada kulit. Salah satu penelitian membuktikan bahwa pengaplikasian DNCB satu kali pada punggung tikus dapat menyebabkan kontak hipersensitivitas ringan pada kulit hingga delapan hari kemudian (Zhang *et al.*, 2009) dan dapat menjadi model dermatitis kontak pada pengaplikasian sekali seminggu dilanjutkan *alternating dose* selama 3 minggu (Zhong *et al.*,

2017). Dari pemaparan tersebut sehingga DNCB dianggap sebagai induktor yang paling menjanjikan untuk penelitian dengan model kontak hipersensitivitas.

Agen anti inflamasi topikal yang banyak digunakan adalah kortikosteroid, tapi agen ini dianggap dapat menimbulkan efek samping dalam pemakaian jangka panjang. Sehingga diperlukan agen baru yang lebih alami, aman, dan mudah didapatkan.

Herbal medicine merupakan penggunaan tanaman herbal untuk pengobatan dan pencegahan penyakit. Mulai dari tabaman obat tradisional dan yang diterima di setiap negara hingga memanfaatkan ekstrak herbal yang telah distandarisasi dan dititrasi.(Verma, Abhaya and Disha, 2018)

Curcumin merupakan salah satu agen antiinflamasi alamiah yang telah banyak diteliti penggunaannya baik secara oral maupun topikal. Curcumin merupakan komponen aktif dari turmeric (*curcuma longa* = kunyit) dengan jumlah sekitar 2-5%. Curcumin memiliki berat molekul 368,7 dan mengandung curcuminoids, 10-20% desmethoxycurcumin dan kurang dari 5% bisdesmethoxycurcumin (Jacob *et al.*, 2007).

Penelitian terdahulu menggunakan curcumin sebagai agen antiinflamasi dengan pemberian peroral menunjukkan bahwa 75% dosis curcumin diekskresikan melalui urine dan feses (Wahlström *et al.*, 1978). Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa 60% dari curcumin yang diberikan secara oral diserap tetapi sebagian besar telah diubah menjadi glukuronida dan konjugat sulfat dan dieskresikan dalam urin

(Ravindranath e al., 1980). Dengan demikian, curcumin menunjukkan bioavailabilitas sistemik yang rendah setelah pemberian oral pada tikus dan dapat menjalani metabolisme usus (Jacob *et al.*, 2007).

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), curcumin tergolong obat golongan II, dengan kelarutan air yang buruk dan permeabilitas yang tinggi. Aplikasi ekstrak curcumin secara topikal memiliki keterbatasan karena bahan aktifnya yaitu curcumin memiliki kelarutan yang buruk dalam air, dan eliminasi metabolit yang cepat, yang menghasilkan bioavailabilitas obat yang rendah. Strategi untuk meningkatkan penyerapan obat topikal adalah memilih vehikulum, menambahkan zat yang meningkatkan penyerapan (peningkat permeasi), memilih *delivery system* obat baru, dan penetrasi ke transdermal.(Suryawati and Jawi, 2020)

Pada dasarnya penyerapan bahan kimia ke dalam kulit tergantung pada sifat fisikokimia, presentasi ke kulit, lingkungan kulit yaitu kondisi kulit, keadaan penyakit, dan durasi paparan. Vehikulum yang ideal digunakan adalah yang tidak memunculkan efek farmakologis, dapat melarutkan zat aktif obat, melepaskan obat dengan kinetika yang sesuai, stabil secara fisik dan kimia, menarik secara kosmetik, dan tidak menimbulkan alergi maupun iritasi. Formulasi gel polar merupakan sistem fase tunggal berbasis air dan / atau alkohol (hidrogel, gel hidro-alkohol) dengan kadar lipid yang rendah atau tidak ada. Secara fisik sifat gel adalah transparan hingga berwarna opak semi-padat, cepat diserap, tidak berminyak, non-oklusif dan dapat menimbulkan efek 'dingin' pada aplikasi (Guy, 2016).

Berdasarkan paparan di atas, maka dirasa perlu melakukan penelitian untuk menilai efek gel ekstrak curcumin terhadap kadar sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ ) pada kulit mencit yang diinduksi DNCB agar dapat menjadi usulan inovasi obat topikal anti inflamasi alami.

Gel merupakan pilihan sediaan pada penelitian ini karena sediaan gel curcumin lebih stabil walaupun periode penyimpanan lebih dari satu tahun. Tidak ditemukan perubahan parameter fisikokemikal seperti warna, penampilan, PH, viskositas, dan juga tidak terdapat endapan kristal yang terlihat selama periode penyimpanan. Selain itu, tidak ada perubahan dalam kandungan obat gel, % difusi kumulatif dan % deposisi obat dalam strata kulit (Shrotriya *et al.*, 2018), sehingga peneliti tertarik menformulasi sediaan dalam bentuk gel.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka disusun perumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah DNCB dapat menginduksi inflamasi kulit mencit dengan menilai kadar TNF-  $\alpha$ ?
2. Apakah terdapat perubahan kadar TNF-  $\alpha$  pada kulit mencit yang diberi aplikasi gel ekstrak curcumin dibandingkan kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan base gel setelah diinduksi DNCB?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui efek antiinflamasi pemberian gel ekstrak curcumin terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada kulit mencit yang telah diinduksi dengan DNCB.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- Untuk melihat kadar TNF-  $\alpha$  pada kulit mencit yang diinduksi DNCB.
- Untuk membandingkan kadar TNF- $\alpha$  antara kelompok yang diberikan gel ekstrak curcumin berbagai dosis dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan base gel setelah diinduksi DNCB.

### **1.4. Hipotesis Penelitian**

- Terdapat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada mencit yang diinduksi DNCB.
- Gel ekstrak curcumin dapat menurunkan kadar TNF-  $\alpha$  pada inflamasi kulit mencit albino yang diinduksi DNCB dibandingkan pada kelompok yang diberikan base gel dan kelompok control

### **1.5. Manfaat Penelitian**

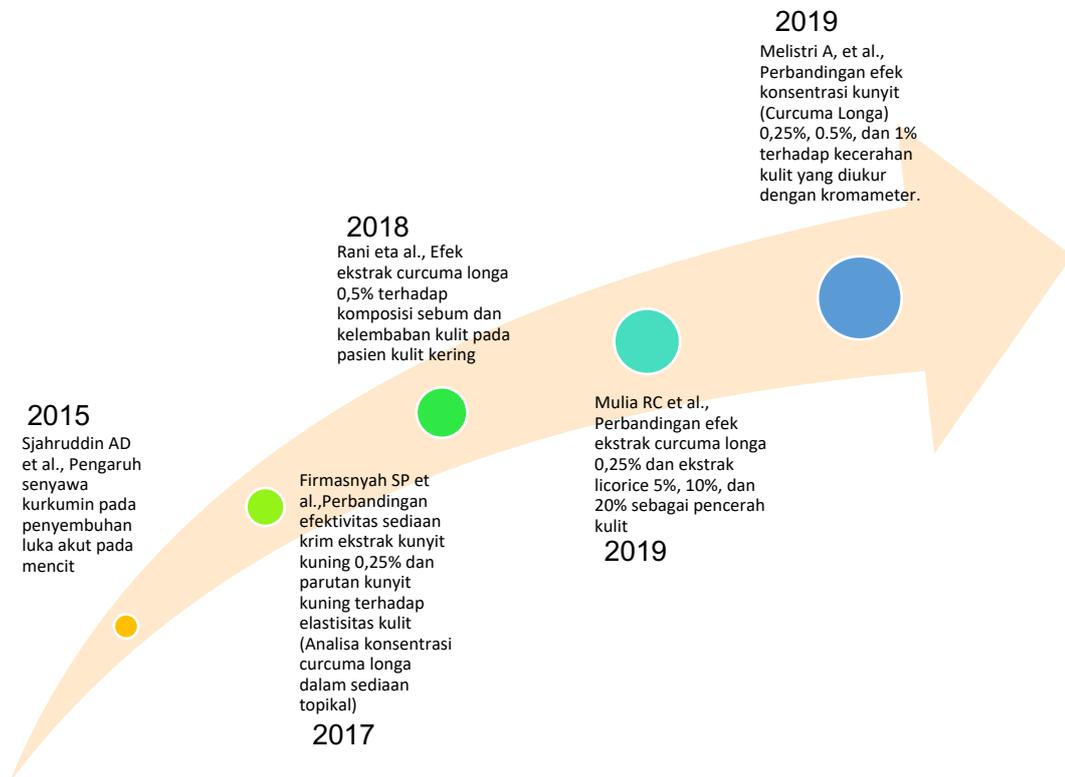
1. Memberikan sumbangan data ilmiah sebagai studi preliminari dari penelitian-penelitian selanjutnya dalam hal efek anti inflamasi dari

ekstrak gel curcumin yang dibuktikan dengan kadar TNF- $\alpha$  lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol setelah induksi DNCB.

2. Terbuktinya gel ekstrak curcumin mempunyai efek antiinflamasi, sehingga dapat menjadi pilihan terapi anti inflamasi alamiah.

### 1.6. Road Map Penelitian Curcumin

Road Map penelitian Curcumin pada  
Departemen Dermatologi dan Venereologi FK Unhas



Gambar 1. Road Map penelitian curcumin

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Proses Inflamasi Kulit

Kulit merupakan pelindung fisik, kimia, dan mekanik. Fungsi utama kulit adalah untuk membentuk pelindung antara tubuh dan lingkungan eksternal. Epidermis mencegah masuknya air, elektrolit, lipid, dan protein ke dalam dan ke luar, serta paparan bahan kimia, bakteri, jamur, virus, racun, dan alergen. (Amagai, 2019) Pertahanan pertama tubuh adalah barier mekanik, contohnya fungsi kulit yang menutupi permukaan tubuh. Kulit berperan sebagai barier yang penting, mencegah mikroorganisme dan agen perusak potensial lain masuk ke dalam jaringan yang lebih dalam. (Baroni *et al.*, 2012) Adanya paparan dari luar seperti bahan kimia, sinar UV, atau stress mekanik membuat kulit memberikan respon berupa inflamasi. (Abbas, Andrew Lichtman, 2015)

Respon inflamasi adalah aktivasi koordinat jalur pensinyalan yang mengatur level mediator inflamasi dalam sel jaringan dan sel inflamasi yang direkrut dari darah. Inflamasi adalah patogenesis umum dari banyak penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular dan *inflammatory bowel disease*, diabetes, artritis, dan kanker. Meskipun proses respon inflamasi tergantung pada sifat dari stimulus awal dan lokasinya di dalam tubuh, kesemuanya memiliki mekanisme yang sama, yaitu: 1) reseptor pola permukaan sel mengenali rangsangan yang merugikan; 2) jalur inflamasi diaktifkan; 3) penanda inflamasi dilepaskan; dan 4) sel inflamasi direkrut. (Chen *et al.*, 2018)

Salah satu kondisi inflamasi yang sering terjadi pada kulit adalah Dermatitis Kontak (DK) yang disebabkan oleh paparan berulang terhadap haptens yang berinteraksi dengan protein endogen untuk membentuk imunogenik lengkap setelah terpajan di kulit. Paparan awal terhadap haptens yang biasanya menimbulkan DK pada pasien memberi sinyal melalui inflammasom dan/atau *tol like receptor* (TLR); 2 jalur utama yang terlibat dalam imunitas bawaan. Dalam kasus urushiol, sel-sel kulit distimulasi untuk melepaskan ATP dan pola molekul terkait bahaya lainnya (DAMP), serta spesies oksigen reaktif (ROS), yang menghasilkan asam hyaluronic dengan bobot molekul rendah. Peristiwa ini menyebabkan aktivasi inflammasom, menghasilkan pelepasan kemokin dan sitokin proinflamasi termasuk IL-1 $\beta$ , IL-18, dan TNF- $\alpha$ .(Udey, 2019)

Imunitas bawaan merupakan pertahanan awal melawan patogen. Imunitas ini terdiri dari mekanisme pertahanan seluler dan biokimia yang sudah ada bahkan sebelum patogen masuk ke dalam tubuh dan siap untuk memberikan respons infeksi dengan cepat. Mekanisme ini bereaksi terhadap produk dari mikroba dan cedera sel serta memberikan respon dengan cara yang sama untuk paparan berulang. Komponen utama imunitas bawaan adalah (1) hambatan fisik dan kimia, seperti epitel dan bahan kimia antimikroba yang diproduksi di permukaan epitel; (2) sel fagositosis (neutrofil, makrofag), sel dendritik, dan sel *natural killer* (NK) dan sel limfoid bawaan lainnya; dan (3) protein darah, termasuk anggota dari sistem komplemen dan mediator inflamasi lain.(Abbas et al., 2015)

Salah satu molekul yang diturunkan dari keratinosit awal untuk respon dalam darah adalah IL-1, dan anggota keluarganya IL-18 dan IL-33. Di kulit, IL-1 sebagian besar disintesis di basal tetapi juga keratinosit suprabasal, dan dilepaskan pada berbagai rangsangan yang merugikan. IL-1 yang diturunkan dari keratinosit dapat merangsang pelepasan faktor stimulasi *Granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), yang berfungsi sebagai mediator penting untuk aktivasi dan diferensiasi sel Langerhans. Sitokin turunan keratinosit seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 atau IL-6 dapat memasuki sirkulasi dan kemudian memberikan efek sistemik seperti demam dan produksi protein fase akut. Keratinosit juga melepaskan berbagai kemokin seperti TSLP, CCL-8, CCL-27, RANTES, GRO  $\alpha$ , protein chemotactic monocyte 1 (MCP-1), protein diinduksi IFN 10 protein 10 (IP - 10), eotaxin dan lain-lain, yang mengatur jalur limfosit, neutrofil, eosinofil, sel dendritik dan sel mast. Dengan demikian, keratinosit secara aktif berpartisipasi dalam fase inisiasi dan pengabdian sebagian besar pada penyakit kulit inflamasi. (Steinhoff, 2016)

## **2.2. Sitokin Proinflamasi (TNF- $\alpha$ )**

TNF diproduksi terutama oleh makrofag teraktivasi dan limfosit T sebagai protein 26 kDa, pro-TNF, yang diekspresikan pada membran plasma, di mana ia dapat dibelah dalam domain ekstraseluler oleh matrix metalloproteinases, yang menghasilkan melepaskan bentuk larut 17 kDa larut. Kedua TNF yang terkait dan larut membran aktif dalam bentuk trimeriknya, dan kedua bentuk TNF memiliki aktivitas biologis yang

berbeda. Enzim pengonversi TNF- $\alpha$  (TACE, juga dikenal sebagai ADAM-17) menjadi perantara pelepasan TNF dari permukaan sel, tetapi terlibat dalam pemrosesan beberapa protein terkait membran sel, termasuk reseptor TNF, yang dilepaskan oleh aksi untuk menghasilkan zat terlarut yang dapat menetralkan aksi TNF. (Iqbal *et al.*, 2013)(Bradley, 2008)

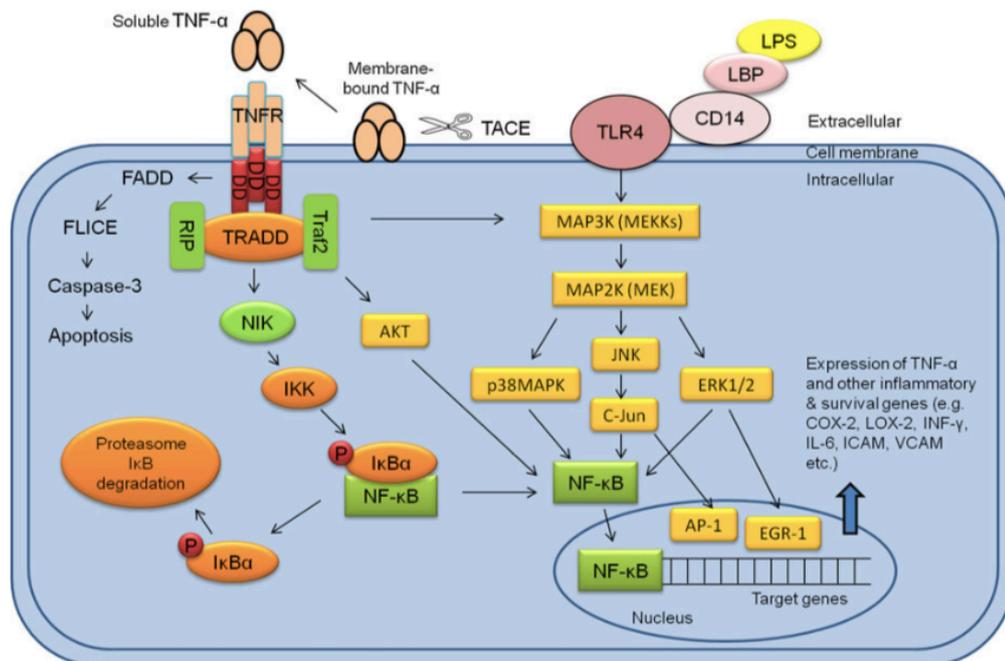
TNF- $\alpha$  adalah sitokin proinflamasi dengan fungsi penting dalam imunitas dan homeostasis seluler. Secara fisiologi TNF- $\alpha$  penting sebagai respon inflamasi namun produksi dalam jumlah yang banyak dapat membahayakan. Sitokin ini berinteraksi dengan dua reseptor yang berbeda, yang ditunjuk sebagai reseptor TNF- $\alpha$  1 (TNFR1) dan reseptor TNF- $\alpha$  2 (TNFR2), yang diekspresikan secara berbeda pada sel dan jaringan dan memulai jalur transduksi sinyal yang berbeda dan tumpang tindih. Rangkaian pensinyalan yang beragam ini mengarah pada serangkaian respons seluler, yang meliputi kematian sel, kelangsungan hidup sel, diferensiasi, proliferasi, dan migrasi. Sel-sel endotel vaskular merespon TNF- $\alpha$  dengan menjalani sejumlah perubahan proinflamasi, yang meningkatkan adhesi leukosit, migrasi transendotelial dan kebocoran vaskular, dan meningkatkan trombosis. Disregulasi proses ini adalah ciri khas dari penyakit radang dan kanker. (Iqbal *et al.*, 2013)(Bradley, 2008)

TNF- $\alpha$  merupakan sitokin dari family TNF yang bersumber dari makrofag, NK sel, CD4, limfosit, dan adiposit. Sitokin ini berfungsi untuk pro inflamasi, produksi sitokin, sel proliferasi, apoptosis, dan anti infeksi. (Chen *et al.*, 2018)

Jalur signal transduksi TNF-  $\alpha$  sangat kompleks dan belum sepenuhnya dimengerti. Regulasi dari faktor transkripsi NF- $\kappa$ B merupakan kunci komponen dari signal transduksi TNF-  $\alpha$ . Respon TNF-  $\alpha$  dipicu dengan mengikat satu dari dua reseptor berbeda. Pengikatan TNF- $\alpha$  ke TNFR1 dapat menyebabkan pelepasannya silencer of death domain (SODD) dan memungkinkan pelepasan TNFR associated DD protein (TRADD). TRADD menginisiasi pensinyalan dengan merekrut reseptor interacting protein-1 (RIP-1), TNFR associated factor - 2 (TRAF-2). Dalam beberapa menit kompleks antara TRADD - RIP-1 – TRAF-2 akan terbentuk. Pengikatan TNF- $\alpha$  ke TNFR1 ini dapat meningkatkan aktivasi NF- $\kappa$ B faktor pendorong utama transkripsi pensinyalan kelangsungan hidup sel, serta kematian sel. (Bradley, 2008; Parameswaran and Patial, 2010)

Selanjutnya terjadi rekrutment dan aktivasi mitogen activated protein kinase (MAPK). RIP-1 diperkirakan memediasi MEKK-3 dan mentransformasikan growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), activated kinase (TAK)-1 yang pada gilirannya mengaktivasi inhibitor kompleks-  $\beta$  (IK-  $\beta$ ), inhibitor kompleks kinase (IKK) kompleks. IKK mengatur aktivasi jalur NF- $\kappa$ B menjadi I $\kappa$ B fosforilasi. I $\kappa$ B fosforilasi menghasilkan degradasi oleh proteasome dan melepaskan NF- $\kappa$ B untuk translokasi nuclear dan aktivasi transkripsi gen. Jalur ini mengatur produksi sitokin pro inflamasi dan

rekrutment sel inflamasi yang berkontribusi pada respon inflamasi. (Bradley, 2008) (Parameswaran and Patial, 2010) (Iqbal *et al.*, 2013)



Gambar 2. TNF-a dan kaskade pensinyalan.

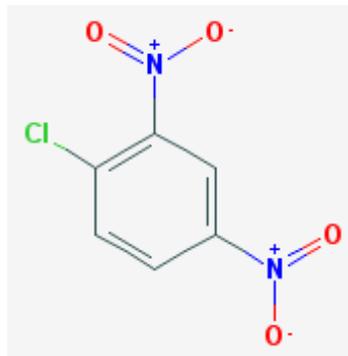
Pengikatan TNF-a ke reseptornya TNFR menghasilkan perekrutan TRADD, TRAF2 dan RIP. Ini diikuti dengan aktivasi IKK, pengikatan IjBa ke NFjB, fosforilasi IjBa, dan pelepasan dan transpor NFjB ke dalam inti; yang terakhir mengikat beberapa gen target (inflamasi). Pengikatan LPS ke LBP dan selanjutnya ke CD14 dan TLR4 mengaktifkan jalur pensinyalan JNK, p38MAPK dan ERK1 / 2 untuk upregulasi TNF-a melalui aktivasi NFjB atau jalur lainnya. Perekrutan TRAF2 juga dapat mengaktifkan jalur JNK, p-38MAPK, ERK1 / 2 dan AKT untuk regulasi TNF-a

### 2.3. 1 Chloro 2,4 Dinitrochlorobenzene (DNCB)

Kontak hipersensitivitas pada kulit yang diinduksi oleh DNCB secara umum telah digunakan untuk mempelajari patogenesis dermatitis kontak pada kulit hewan. Secara mekanis, diperkirakan bahwa pada aplikasi topikal DNCB atau bahan kimia lain dengan struktur yang serupa, seperti 2,4-dinitrofluorobenzene dan picryl chloride, terdapat kompleks dengan berbagai protein kulit untuk membentuk konjugat kovalen sehingga dapat

berfungsi sebagai imunogen. Makromolekul yang dimodifikasi oleh DNCB kemudian diinternalisasi oleh APC lokal, seperti sel Langerhans kulit, sel dendritik dermal dan makrofag, diproses dan disajikan ke sel T untuk aktivasi. (Zhang et al., 2009)

DNCB adalah hidrokarbon aromatik yang terdiri dari cincin benzen yang dihubungkan dengan dua gugus nitro dan satu klorida dengan rumus molekul  $C_6H_3ClN_2O_4$  memiliki massa molar 202,55 g/mol, potensi penggunaan sebagai indikator aktivitas glutathione S-transferase (GST), dalam evaluasi imunokompetensi sel T. DNCB menginduksi reaksi hipersensitivitas tipe IV pada kebanyakan pasien; Oleh karena itu, paparan DNCB dapat menghasilkan pengukuran aktivitas sel T secara tidak langsung pada pasien.



Gambar 3. Struktur kimia DNCB

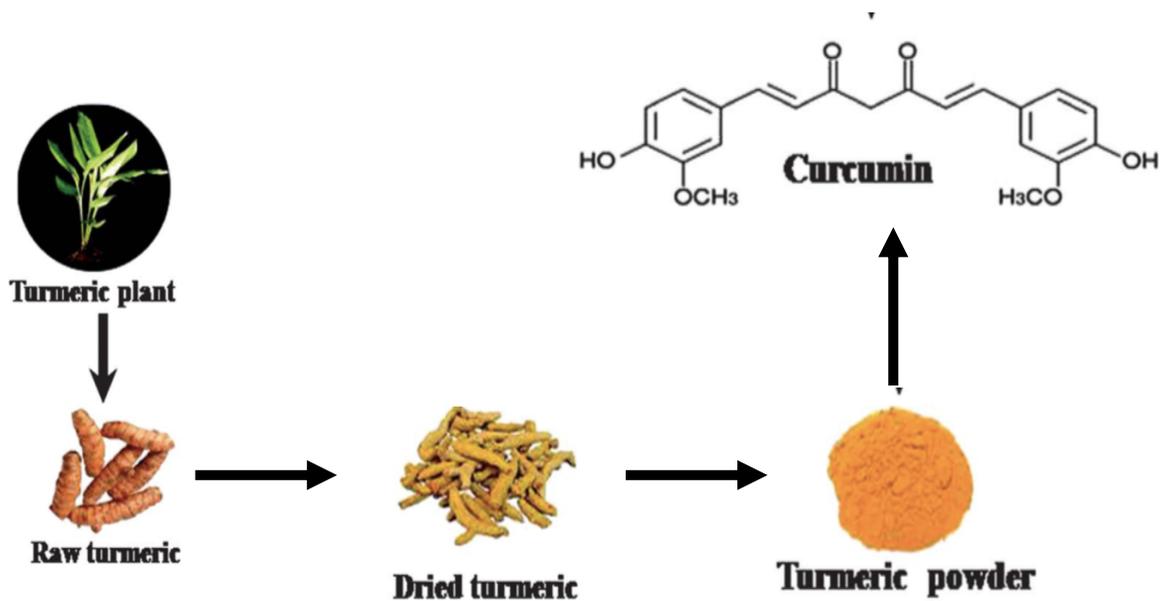
Penelitian yang menggunakan DNCB sebagai induktor inflamasi menunjukkan bahwa induksi dua kali DNCB menyebabkan peningkatan ketebalan pada mencit sekitar 82%. Dua puluh empat jam setelah paparan DNCB pertama, makrofag ditemukan menumpuk di lokasi paparan DNCB, hal inilah yang menjadi dermatitis seperti adanya inflamasi pada telinga dan inflamasi kulit (Zhang et al., 2009). Penelitian yang sama oleh Choi et al., menggunakan DNCB sebagai induktor inflamasi pada mencit untuk menghasilkan model inflamasi dermatitis atopi ataupun dermatitis kontak alergi pada mencit (Choi et al., 2016)(Saarnilehto et al., 2014)

#### **2.4. Curcumin**

Curcumin (diferuloyl methane), pigmen kuning alami di akar kunyit, adalah senyawa polifenol yang diisolasi dari rimpang *Curcuma longa* L. dan spesies terkait (famili Zingiberaceae). Selama berabad-abad, kunyit (turmeric) telah digunakan di beberapa negara Asia sebagai bumbu kuliner dalam untuk memberikan rasa dan warna khas dan juga ditambahkan ke makanan untuk menjaga kesegaran dan nilai gizi, meningkatkan palatabilitas, daya tarik estetika dan untuk memperpanjang umur simpan dari makanan yang mudah rusak. Kunyit juga telah menemukan tempat sebagai tanaman obat rakyat yang penting dengan efek terapi yang terkenal terhadap berbagai penyakit dan kondisi yang meliputi peradangan dan infeksi.(Badreldin et al., 2014)

*Curcuma* spp. mengandung kunyit (peptida yang larut dalam air), minyak atsiri (seperti kunyit, atlanton dan zingiberene) dan curcuminoids

termasuk curcumin [1,7-bis- (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3, 5-dione]. Curcuminoids dapat didefinisikan sebagai senyawa fenolik yang berasal dari akar *Curcuma* spp. (Zingiaceae). Curcumin (diferuloylmethane) adalah polifenol dengan berat molekul rendah, umumnya dianggap sebagai konstituen paling aktif dan terdiri 2-8% dari preparat kunyit. (Sharma et al., 2005)

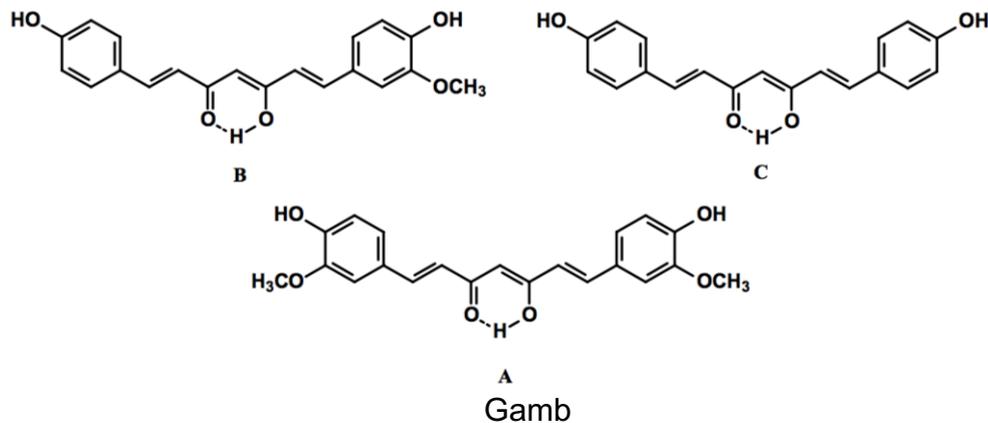


Gambar 4. Gambaran curcumin dari tanaman turmeric (*curcuma longa*).

(Baliga *et al.*, 2012)

Fraksi kuning *Curcuma longa* berpigmen mengandung curcuminoids, yang secara kimiawi terkait dengan bahan utamanya, curcumin. Tiga curcuminoid utama yang diisolasi dari kunyit adalah curcumin, demethoxy curcumin, dan bisdemethoxy curcumin. Curcuminoids berkisar 3-5% dari kunyit. Curcumin adalah bahan aktif penting yang bertanggung jawab untuk aktivitas biologis kunyit. Curcumin, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (m.p. 184°C), atau diferuloyl metana pertama kali diisolasi pada tahun 1815. Bentuk kristal curcumin

diperoleh pada tahun 1910, dan Lampe memecahkan strukturnya pada tahun 1913. Curcumin tidak larut dalam air, tetapi larut dalam etanol dan aseton.(Joe et al., 2004)



Gambar 5. Struktur kimia

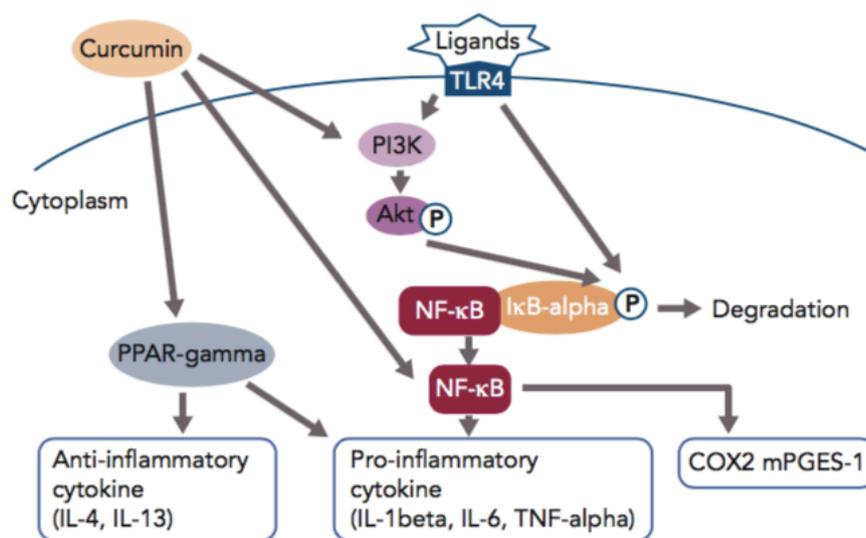
(A) curcumin, (B) demethoxy curcumin, dan (C) bisdemethoxy curcumin(Joe et al., 2004)

Curcumin menunjukkan berbagai efek anti-inflamasi, anti-oksidatif, anti-tumor, efek hipoglikemik, hepatoprotektif, anti-lipoperoksidasi, dan anti-platelet. Efek anti-inflamasi dari curcumin sebagian besar dimediasi melalui regulasi faktor transkripsi proinflamasi. Curcumin telah terbukti menekan jalur NF- $\kappa$ B khususnya dengan menghambat aktivitas pensinyalan I $\kappa$ B kinase. Mediator inflamasi lainnya yang dipengaruhi oleh curcumin termasuk penghambatan sinyal transduser dan aktivator mediator transkripsi (khusus STAT-3) ekspresi, penghambatan cyclooxygenase-2 (COX-2) [10], ekspresi transkripsi tumor (khusus STAT-3), penghambatan cyclooxygenase-2 (COX-2), TNF  $\alpha$ , dan interleukin. Pengobatan dengan curcumin meningkatkan reactive oxidative species (ROS) dan produksi glutathion dan menghambat peroksidase lipid.(Paulraj *et al.*, 2019)

Efek Curcumin sebagai antiinflamasi memberikan efek pada sitokin, lipid mediator, eicosanoids, dan enzim proteolitik. Selain itu curcumin juga mempunyai efek sebagai antioksidan, anti kanker, dan berperan pada penyembuhan luka. (Joe et al., 2004) Mediator inflamasi seperti tumor necrosis factor (TNF-  $\alpha$ ), cyclooxygenase-2 (COX-2) dan Nuclear Factor-kB (NF-kB) berperan pada keadaan patologis berbagai proses inflamasi. Curcumin berperan dalam *downregulation* TNF- $\alpha$  pada tingkat transkripsi dan memutuskan sinyal yang memediasi TNF- $\alpha$ . Curcumin memiliki efek menekan COX-2 mRNA yang menyebabkan penurunan produksi COX-2. Proses inflamasi juga dapat dihentikan dengan menghambat NF-kB.(Ballantyne et al., 2017)(Shimizu *et al.*, 2019)

Curcumin dan derivate semi sintetik tersebut memiliki kemiripan efek. Meskipun sodium curcuminat merupakan analog paling poten dan lebih larut dalam air dibanding curcumin. Pada model inflamasi kronik, triethyl curcumin terbukti memiliki efek anti inflamasi paling kuat bahkan lebih kuat dari phenilbutazon. Sedang tetrahydro curcumin tidak memiliki efek anti inflamasi. Pada model inflamasi akut, semua senyawa tersebut memiliki efek anti inflamasi yang lebih baik sehingga senyawa tersebut tergantung pada model inflamasi. Hasil penelitian ini menunjukkan sodium curcuminat memiliki efek yang lebih baik dari curcumin dan hydrocortisone acetat. Beberapa literature menghubungkan efek anti inflamasi dengan keberadaan hydroxyl dan phenol pada molekul curcumin dan derivatnya. Unsur-unsur tersebut sangat penting untuk menghambat sintesis

prostaglandin dan leukotriene. Dengan kata lain efek anti inflamasi berhubungan dengan keberadaan sistem beta dicarbonylic yang memiliki conjugated double bonds (dienes). Sistem ini juga berperan pada efek antiparasitik.(Araújo et al., 2001)



*COX2 = cyclooxygenase-2; IκB = inhibitor of kappaB; IL = interleukin; mPGES-1 = microsomal prostaglandin E synthase-1; NF-κB = nuclear factor-kappaB; PI3K = phosphatidylinositol-3 kinase; PPAR-gamma = peroxisome proliferator-activated receptor-gamma; TLR4 = toll-like receptor 4; TNF-alpha = tumour necrosis factor-alpha.*

Gambar 6. Peranan Curcumin menghambat proses inflamasi.

(Shimizu et al., 2019)

Berbagai penelitian mengenai efek antiinflamasi curcumin telah dilakukan. Pada mencit, curcumin menghambat edema dengan dosis 50-200mg/kgBB (Jurenka, 2009). Supriono et al., membuat model inflamasi dan fibrosis pada mencit dan memberikan 200mg/kgBB curcumin perhari selama 9 minggu, penelitian ini menunjukkan pemberian curcumin dapat menurunkan kadar NF-kB (Supriono dkk., 2019). Akan tetapi disebabkan

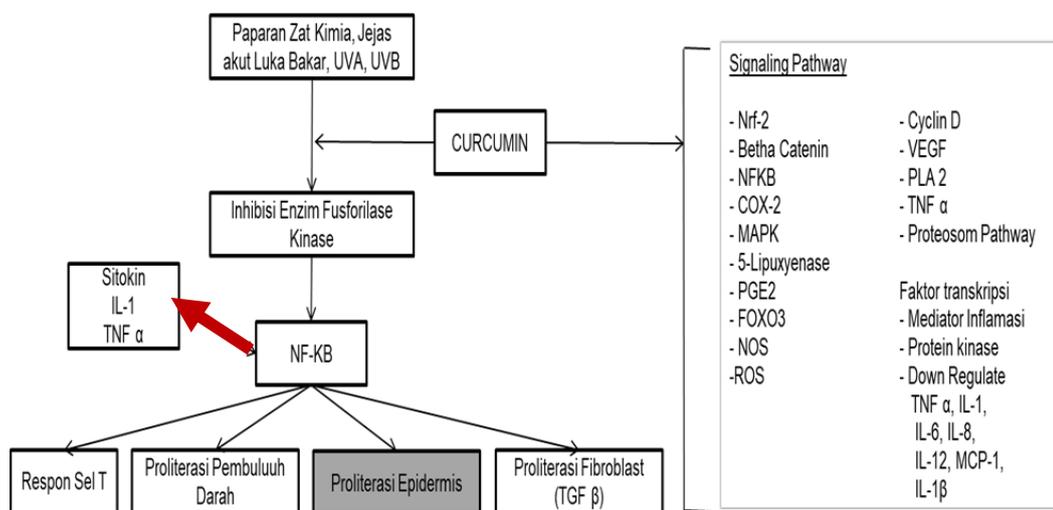
absorbsinya yang buruk sehingga beberapa studi melaporkan bahwa efek yang signifikan dapat dicapai dengan dosis >1,5 gram/ hari atau dengan menggunakan *drug delivery system* untuk meningkatkan penyerapannya. Penggunaan curcumin sebagai antiinflamasi alami perlu dikembangkan karena tidak ditemukan efek toksisitas pada dosis hingga 2 gram/ kgBB/ hari (Shimizu *et al.*, 2019).

Pada penelitian lain yang menggunakan curcumin sebagai antiinflamasi topikal dengan membuat model inflamasi menyerupai rheumatoid arthritis pada tikus menunjukkan liposom curcumin memiliki kemampuan mengurangi ekspresi TNF- $\alpha$  dan mempunyai efek penghambatan langsung pada hiperplasia sinovium pada tikus (Widodo *et al.*, 2016).

## **2.5. Kerangka Teori**

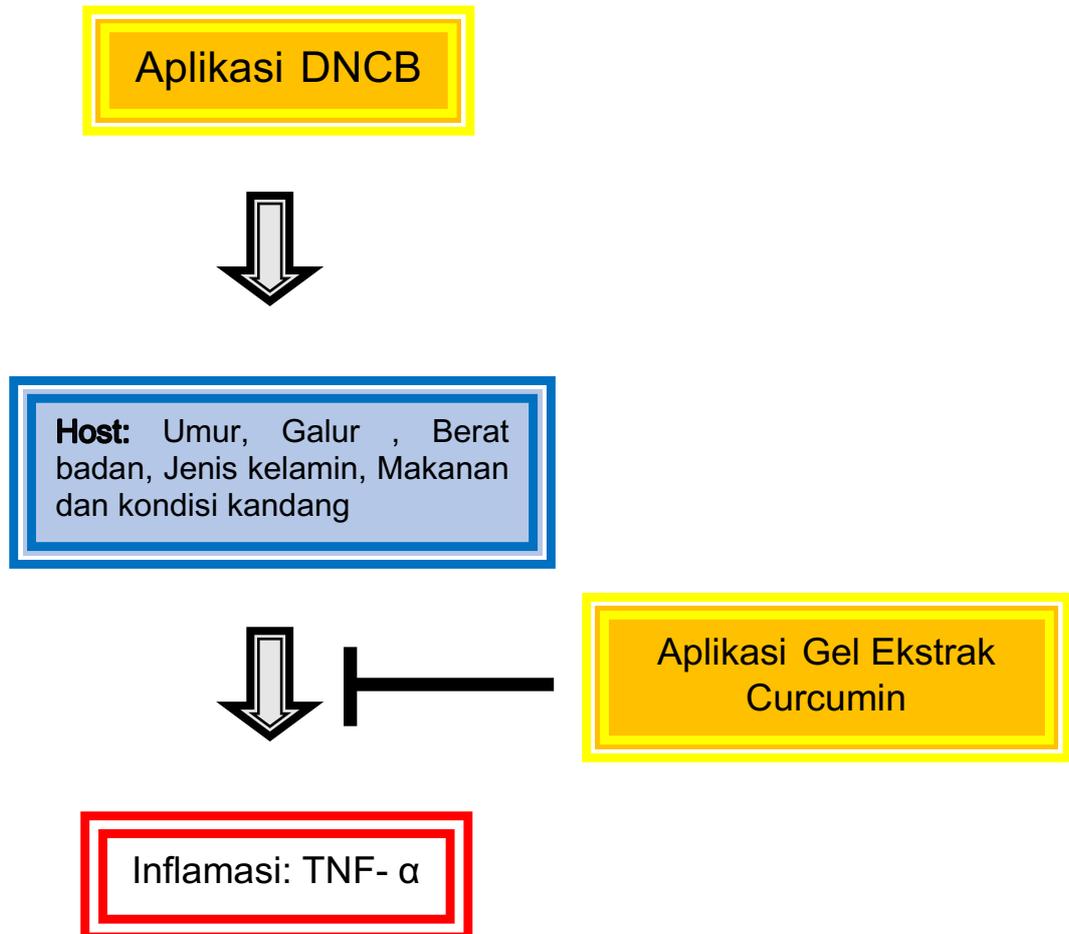
Berdasarkan beberapa teori di atas, didapatkan bahwa paparan zat kimia, agen biologis, jejas akut, luka bakar, paparan UVA, UVB dapat menginduksi inflamasi. Inflamasi dapat terjadi dengan berbagai signalling pathway. *Curcumin*, diketahui merupakan molekul pleotrofik yang dapat berinteraksi dengan multipel target *signaling pathway* inflamasi termasuk *down regulate Cox-2*, iNOS, *proteosom pathway* dan menjadi *selective inhibitor* enzim fosforilase dan *men-downregulate* berbagai sitokin pro inflamasi (TNF-  $\alpha$ , IL-1). Namun target molekular tersering *Curcumin* adalah faktor transkripsi, mediator inflamasi, protein kinase. Inhibisi Cox-2 dan

iNOS berhubungan dengan kemampuan dalam supresi faktor yang berperan penting dalam regulasi inflamasi, proliferasi sel, transformasi sel dan tumorigenesis, yaitu NF- $\kappa$ B. Supresi NF- $\kappa$ B terjadi dengan cara inhibisi enzim Fosforilase Kinase (Baliga *et al.*, 2012) (Kunnumakkara *et al.*, 2016). Hal ini seperti terdapat dalam bagan kerangka teori di bawah ini:



Gambar 7. Kerangka Teori (modifikasi)

## 2.6. Kerangka Konsep



### Keterangan:



Variabel bebas



Variabel kontrol



Variabel tergantung