

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH GEL EKSTRAK KURKUMIN TERHADAP KADAR  
*TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA (TGF- $\beta$ )* PADA  
INFLAMASI KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 2,4-  
DINITROCHLORO BENZENE (DN CB)**

***EFFECT OF CURCUMIN EXTRACT GEL ON TRANSFORMING  
GROWTH FACTOR BETA (TGF- $\beta$ ) LEVEL IN ALBINO MICE SKIN  
INFLAMATION THAT INDUCED BY 2,4-DINITROCHLORO BENZENE  
(DN CB)***

**MARLINA MADE**

**C 115 18 2004**



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

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**PENGARUH GEL EKSTRAK KURKUMIN TERHADAP KADAR  
*TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA (TGF- $\beta$ )* PADA  
INFLAMASI KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 2,4-  
DINITROCHLOROBENZENE (DNCB)**

**Karya Akhir**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis**

**Program Studi**

**Pendidikan Dokter Spesialis**

**Disusun dan diajukan oleh**

**MARLINA MADE**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**PENGARUH GEL EKSTRAK KURKUMIN TERHADAP KADAR  
TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA (TGF-  $\beta$ ) PADA INFLAMASI  
KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 2,4-  
DINITROCHLOROBENZENE (DNCB)**

Disusun dan diajukan oleh:

**MARLINA MADE**

Nomor Pokok: C115182004

1  
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi 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), FINSDV, FAADV  
NIP: 19841231 199103 2 004

Pembimbing Anggota



Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV  
NIP: 19650510 200312 2 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV  
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.MIK, Ph.D  
NIP: 19851231 198503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Marlina Made  
No. Stambuk : C115182004  
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, Maret 2021

Yang menyatakan



Marlina Made

## **PRAKATA**

Puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini. Salam dan salawat senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW.

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 Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin 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, Sp.KK (K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing I tesis saya, juga kepada pembimbing II tesis saya Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan,

nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing statistik saya dan kepada yang terhormat penguji tesis saya, dr. Firdaus Hamid, Ph.D dan Ibu Yusnita Rifai, M. Pharm., Ph.D, Apt. 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 sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi dunia kerja yang nyata.

Terima kasih yang dalam kepada suamiku tercinta Muhammad Farid, S.Sos , anak-anakku Aqilah Khumairoh, Adzkiya Thalita dan Andara Qonita beserta orang tuaku tercinta, Almarhum ayahanda H. Made Naning dan Ibunda Hj. Madiana atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, 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, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di "Survive4" dr. Nur Putri Irmayasari, dr. Nurul Athirahwanti Afany, dr. Reinecia. Kepada Tim Curcumin : dr Rina Munirah Bulqini dan dr. Andi Putri Dahliana. Terima kasih banyak atas bantuan selama penyusunan proposal, pengerjaan penelitian serta

penyusunan karya akhir ini, tanpa kalian penelitian ini tidak akan berjalan dengan lancar. Serta terima kasih juga kepada teman-teman PPDS sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Maret 2021

Marlina Made

## ABSTRAK

**MARLINA MADE.** *Pengaruh Gel Ekstrak Curcumin terhadap Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) pada Inflames, Kuril 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 TGF-  $\beta$  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), 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 jam ke 6, 12, 24, 36, 48, 60, dan 72 setelah induksi. Parameter inflamasi diuji dengan melihat kadar TGF-  $\beta$  pada jaringan kulit dengan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi DNCB 1% dapat menimbulkan inflamasi. Pemberian gel curcumin 2%, 4%, dan 8% dapat menurunkan kadar TGF-  $\beta$  jaringan. Konsentrasi terbaik gel ekstrak curcumin untuk menurunkan kadar TGF-  $\beta$  adalah 8%.(P<0.05).

Kata kunci: Curcumin, Antiinflamasi, DNCB, TGF-  $\beta$



## ABSTRACT

**MARLINA MADE.** *Effect of Curcumin Extract Gel on Transforming Growth Factors Beta (TGF- $\beta$ ) in 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB)-Induced Albino Mice Skin Inflammation (Supervised by Faridha Ilyas and Anni Adriani)*

This study aims to determine the anti-inflammatory effect of curcumin extract gel on TGF- $\beta$  levels in skin of mice that has been induced with DNCB. This study used thirty albino mice that had been adapted and divided into six groups. The control group without treatment (group A), the group that induced inflammation (group B), the group that was induced and given the base gel (group C), the group that was induced and given 2% curcumin gel (group D), the group that was induced and given the 4% curcumin (group E), the group that was induced and given 8% curcumin gel (group F). Induction of inflammation using DNCB from SIGMA Aldrich USA, diluted to 1% using acetone and olive oil. Curcumin extract from Sigma Aldrich USA, curcumin extract gel made in the Pharmacy laboratory of Hasanuddin University. Curcumin gel was applied five minutes after induction with 1% DNCB and repeated at 6, 12, 24, 36, 48, 60, and 72 hours after induction. Inflammation parameters were tested by looking at the levels of TGF- $\beta$  in skin tissue using the ELISA method. The results show that 1% DNCB induction can cause inflammation. Administration of 2%, 4%, and 8% curcumin gel can induce tissue TGF- $\beta$  levels. The best concentration of curcumin extract gel to reduce TGF- $\beta$  levels is 8%, ( $p < 0.05$ ).

Keywords: curcumin, ant-inflammatory, DNCB, TGF- $\beta$



## DAFTAR ISI

<b>PRAKATA</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR GRAFIK</b> .....	<b>xi</b>
<b>BAB I</b> .....	<b>1</b>
<b>PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Hipotesis Penelitian .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
1.6 Road Map Penelitian Curcumin .....	6
<b>BAB II</b> .....	<b>7</b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
2.1 Inflamasi .....	7
2.2 TGF $\beta$ .....	8
2.3 1 Chloro 2,4, Dinitrochlorobenzene (DNCB) .....	9
2.4 Curcumin .....	9
2.5 Target Molekuler Curcumin .....	11
2.6 Curcumin sebagai Anti Inflamasi .....	13
2.7 Kerangka Konsep .....	15
<b>BAB III</b> .....	<b>16</b>
<b>METODE PENELITIAN</b> .....	<b>16</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	16

3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian .....	16
3.3 Populasi Penelitian .....	16
3.4 Sampel Penelitian .....	16
3.4.1 Besar Sampel .....	16
3.4.2 Kriteria Sampel .....	17
3.5 Alat dan Bahan .....	17
3.6 Prosedur Penelitian .....	18
3.6.1 Pembuatan Gel .....	18
3.6.2 Pengenceran DNCB .....	18
3.6.3 Pembuatan Model Binatang 18 .....	18
3.6.4 Pemeriksaan TGF $\beta$ dengan ELISA 20 .....	30
3.7 Alur Penelitian .....	22
3.8 Identifikasi Variabel .....	22
3.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	23
3.10 Pengolahan Dan Analisis Data .....	24
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik (Ethical Approval)..	25
<b>BAB IV .....</b>	<b>26</b>
<b>HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	26
4.2 Pembahasan .....	26
<b>BAB V .....</b>	<b>31</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>34</b>
5.1 Kesimpulan .....	34
5.2 Saran .....	34
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>35</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>38</b>
Lampiran 1 .....	38
Lampiran 2 .....	39
Lampiran 3 .....	40
Lampiran 4 .....	41
Lampiran 5 .....	42

Lampiran 6 .....	43
Lampiran 7 .....	46
Lampiran 8 .....	49
Lampiran 9 .....	50
Lampiran10 .....	51

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Road Map Penelitian Curcumin .....	6
Gambar 2.	Tahapan Reaksi Inflamasi .....	7
Gambar 3.	Struktur Kimia Curcumin .....	10
Gambar 4.	Rimpang Curcuma Longa .....	10
Gambar 5.	Target Moleculer Curcumin .....	12
Gambar 6.	Peranan Curcumin Menghambat Proses Inflamasi....	12
Gambar 7.	Kerangka Teori (Modifikasi) .....	14

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Formulasi base gel, gel curcumin 2%, 4% dan 8% .....	18
Tabel 2.	Hasil analisis deskriptif kadat TNF- $\alpha$ jaringan pada berbagai kelompok perlakuan .....	27
Tabel 3.	Uji One-way Anova .....	28
Tabel 4.	Uji LSD .....	29

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Analisis Deskriptif TGF $\beta$ .....	29
---	----

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Inflamasi adalah respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh terjadinya kerusakan jaringan. (Dorlan, 2002). Inflamasi merupakan respons fisiologis dan patologis yang umum terjadi, respon imun terhadap rangsangan berbahaya seperti patogen, sel yang rusak, bahan kimia, atau radiasi (Pasparakis et al., 2014) (Chen *et al.*, 2018). Inflamasi yang tidak adekuat dapat menyebabkan terjadinya infeksi patogen persisten. Sedangkan inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan penyakit inflamasi kronik atau penyakit inflamasi sistemik (Guo et al., 2016, Wufuer et al., 2016, Pasparakis et al., 2014). Sebagai respons fisiologis, peradangan berperan melindungi tubuh dari cedera jaringan. Peradangan akut terjadi sangat cepat, dan proses dapat berlangsung selama beberapa menit hingga beberapa hari. (Paramita et al., 2017)

*Transforming growth factor-beta* (TGF-beta) memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan perkembangan, dalam inflamasi dan perbaikan imunitas host. TGF-beta merupakan sebuah sitokin yang dapat diidentifikasi di tempat inflamasi akut dan kronis. TGF beta dilepaskan oleh trombosit dan leukosit yang dirangsang oleh produk bakteri atau mediator inflamasi. TGF-beta memiliki aktivitas kemotaktik yang kuat untuk neutrofil, monosit, dan limfosit. Dengan adanya integrin, TGF-beta memfasilitasi adhesi leukosit ke dinding pembuluh darah dan matriks ekstraseluler di tempat inflamasi. Begitu berada di dalam situs inflamasi, sel mononuklear dirangsang oleh TGF-beta untuk melepaskan sitokin yang penting dalam mengatur respons inang terhadap mikroorganisme dan tantangan imunologis pada inflamasi. (David et al., 1996)

Inflamasi memang merupakan mekanisme pertahanan tubuh, namun reaksi ini dapat menginduksi atau memperburuk berbagai penyakit, sehingga diperlukan agen antiinflamasi untuk menangani inflamasi yang patologis.(Abbas et al., 2015). *First line* terapi untuk berbagai penyakit inflamasi kulit adalah kortikosteroid topikal. Namun, penggunaan dalam waktu yang lama dapat menimbulkan berbagai efek samping local dan sistemik. Selain kortikosteroid, untuk penanganan penyakit inflamasi kulit adalah golongan *calcineurin inhibitor*. Namun penggunaan dalam waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping berupa rasa terbakar, eritem, pruritus dan dikontraindikasikan untuk pasien *immunocompromise* dan usia di bawah dua tahun. Oleh karena itu, diperlukan obat antiinflamasi topikal dengan efikasi yang baik serta efek samping minimal. (Srirod S, Tewtrakul S, 2019).

Di negara berkembang, sekitar 80% individu menggunakan produk natural untuk kebutuhan kesehatannya. Sekitar 877 obat diperkenalkan di seluruh dunia antara tahun 1981-2002 dan 61%nya berupa *natural product*. Selain efektif, *Natural product* relatif non-toksik dan memiliki dosis efek teurapeutik di bawah level toksik. (Fadus M, Lau C, Bikhchandani J, Lynhc H, 2017).

Turmeric berasal dari *rhizoma Curcuma longa* dan telah digunakan secara luas selama bertahun-tahun untuk berbagai pengobatan dan dikenal dengan efek anti inflamasinya ( Heng MCY, 2017). Kurkumin merupakan komponen aktif utama *turmeric* (90%) selain demethoxykurkumin dan bisdemethoxykurkumin (Fadus M, Lau C, Bikhchandani J, Lynhc H, 2017, Heng MCY, 2017, Boroumand N, Samarghandian S, Hashemy S, 2018).

Kurkumin memiliki peran farmakologis dalam berbagai penyakit, seperti autoimmun, cardiovascular, neoplasia, penyakit paru, neurodegeneratif dan penyakit metabolik. Beberapa penelitian bahkan membuktikan bahwa kurkumin memiliki efek antibakteri, antivirus dan

antijamur (Boroumand N, Samarghandian S, Hashemy S, 2018). Potensi efikasi kurkumin terutama dalam bentuk oral. Namun, efektivitasnya terkendala oleh sifat hidrofobik dari kurkumin sehingga absorpsinya menjadi kurang baik dan bioavailibilitasnya rendah serta kadar dalam jaringan sangat rendah. Sementara itu, topikal kurkumin dapat dengan mudah diformulasi untuk meningkatkan penetrasi ke kulit oleh karena sifat hidrofobiknya. ( Heng MCY, 2017).

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). Sediaan gel lebih dipilih oleh karena memiliki karakter *control release*, kemampuan mencapai target epidermis yang *viable*, mudah dimanipulasi *swelling levelnya* dan memiliki kompatibilitas jaringan yang baik (Shrotriya *et al.*, 2018).

Bahan kimia yang dapat menyebabkan inflamasi 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. Salah satu penelitian membuktikan bahwa pengaplikasian DNCB satu kali pada punggung tikus dapat menyebabkan inflamasi ringan pada kulit hingga delapan hari kemudian (Zhang *et al.*, 2009).

Berdasarkan penelusuran secara online, sebagian besar penelitian yang sudah dilakukan adalah mengenai efek kurkumin oral dan intravena sebagai antiinflamasi. Salah satu penelitian yang pernah dilakukan di Makassar dengan menggunakan kurkumin dan mencit sebagai hewan coba antara lain adalah Khairuddin (efek anti kanker). Belum dijumpai penelitian yang menggunakan aplikasi topikal gel ekstrak kurkumin untuk menangani terjadinya inflamasi pada kulit. Berdasarkan hal tersebut di atas maka perlu dilakukan penelitian ekstrak kurkumin sebagai agen alamiah untuk menangani inflamasi.

## **1.2. Rumusan Masalah**

1. Apakah DNCB dapat menginduksi inflamasi kulit mencit dengan menilai kadar TGF Beta?
2. Apakah terdapat perubahan kadar TGF Beta 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**

### **a. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui efek antiinflamasi pemberian gel ekstrak curcumin terhadap kadar TGF Beta pada kulit mencit yang telah diinduksi dengan DNCB.

### **b. Tujuan Khusus**

1. Untuk menilai kadar TGF Beta pada kulit mencit yang diinduksi DNCB.
2. Untuk membandingkan kadar TGF Beta antara kelompok yang diberikan gel ekstrak curcumin berbagai dosis dengan kelompok kontrol setelah diinduksi DNCB.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

- Terdapat peningkatan kadar TGF Beta pada mencit yang diinduksi DNCB.
- Gel ekstrak curcumin dapat menurunkan kadar TGF Beta pada inflamasi kulit mencit albino yang diinduksi DNCB dibandingkan pada kelompok kontrol.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **a. Manfaat Akademik**

- Menjadi sumbangan teoritis pada keilmuan yaitu ekstrak kurkumin dapat berfungsi sebagai agen antiinflamasi yang terbukti dengan menurunnya kadar TGF Beta
- Memberikan data awal bagi penelitian-penelitian selanjutnya

##### **b. Manfaat Praktis**

Menambah pengetahuan masyarakat mengenai agen alamiah dalam bentuk gel dari ekstrak kurkumin yang diaplikasikan secara topikal yang dapat menangani inflamasi.

## 1.6. Road Map Penelitian Curcumin

### Road Map penelitian Curcumin pada Departemen Dermatologi dan Venereologi FK Unhas



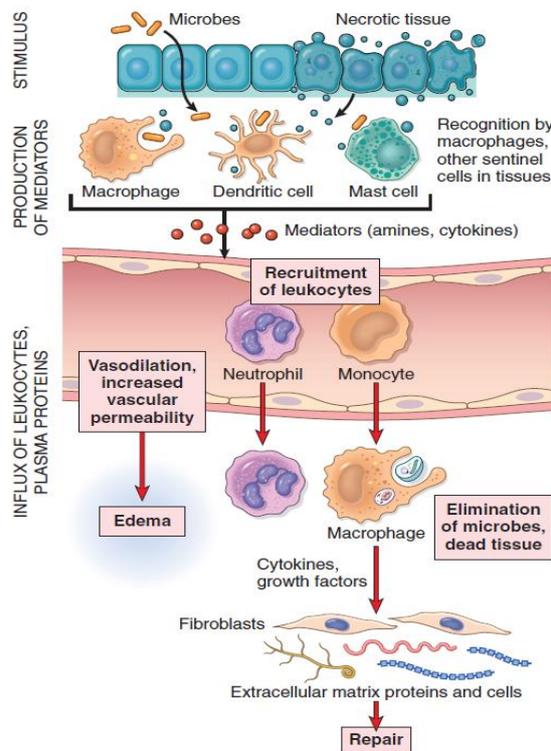
Gambar 1. Road Map Penelitian Curcumin

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Inflamasi

Inflamasi ditandai dengan infiltrasi neutrofil, makrofag, dan limfosit. Neutrofil membersihkan mikroba dan debris seluler, menghasilkan protease dan *reactive oxygen species* (ROS), yang menyebabkan kerusakan tambahan. Makrofag melepaskan sitokin dan Growth factor (seperti TGF Beta) yang meningkatkan respons inflamasi dengan merekrut leukosit, juga menginduksi dan membersihkan sel-sel apoptosis. Ketika makrofag membersihkan sel-sel apoptosis terjadi transisi fenotipik ke keadaan reparatif yang merangsang keratinosit, fibroblast, dan angiogenesis untuk mendorong regenerasi jaringan (Guo and Dipietro, 2010).



Gambar 2. Tahapan reaksi inflamasi(Kumar, Abbas et al. 2018)

## 2.2. Transforming Growth Factor (TGF) Beta

TGF Beta merupakan salah satu mediator inflamasi yang dilepaskan oleh platelet, neutofil, makrofag, dan fibroblast yang berfungsi dalam kemotaksis, proses differensiasi fibroblast menjadi myofibroblas, pembentukan matriks kolagen, menstimulasi angiogenesis, kontraksi luka, dan melepaskan factor pertumbuhan lainnya dalam stimulasi matriks metalloproteinase (MMP). (Shailendra singh, 2017)

TGF Beta terdiri dari TGF Beta 1, TGF Beta 2 dan TGF Beta 3. TGF beta 1 dan 2 dihasilkan oleh platelet dan makrofag dan berperan dalam motilitas sel epidermis, kemotaksis dari makrofag dan fibroblast, sintesis matriks ekstraseluler dan remodelling. Sedangkan TGF Beta 3 dihasilkan oleh makrofag yang berfungsi dalam efek *antiscarring*. (Adam J. Singer et al., 2018)

TGF Beta dilepaskan oleh platelet segera setelah luka dan dalam keadaan inaktif dari semua sel utama termasuk dalam penyembuhan luka dan memiliki peranan yang sangat penting dalam berbagai proses. Xia et al menemukan bahwa ekspresi TGF Beta berubah dalam keloid dan terdapat hubungan yang kompleks antara fibroblast dan sel epitel. Ferguson dan O'Kane menemukan bahwa , oleh karena *scarless fetal healing* terjadi dalam keadaan dimana TGF B1 dan 2 sangat rendah, platelet-growth factor yang rendah, dan TGF Beta 3 yang tinggi, penelitian eksperimental luka pada mencit dewasa, tikus dan babi menyerupai profil *growth hormon* tersebut yang menghasilkan *scarless healing* .(Chen MA & Davidson , 2005)

### 2.3 1-chloro-2,4-dinitrochlorobenzen (DNCB)

Komponen organik seperti 1-chloro-2,4-dinitrochlorobenzen (DNCB) cycloheximide benzene sering digunakan sebagai inductor timbulnya gejala inflamasi pada mencit. Salahsatu penanda histologis adalah penebalan lapisan epidermis dan lapisan luar dermis oleh karena infiltrasi sel imun. (Heo J.H, et. Al., 2018).

Sebuah penelitian pada mencit yang menggunakan 1-chloro-2,4-dinitrochlorobenzen (DNCB) didapatkan kelompok mencit menunjukkan gejala menyerupai dermatitis, seperti eritem, skuama dan bulla. Serta secara histologis menunjukkan adanya penebalan epidermis dan lapisan luar dermis, yang tampak sebagai hiperplasia epidermis dan keratinisasi berat meliputi hiperkeratosis dan parakeratosis. Selain itu, didapatkan vasodilatasi dan peningkatan infiltrasi sel imun pada dermis (Heo J.H et al., 2018).

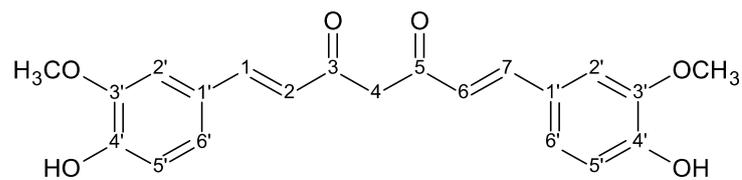
### 2.4 Kurkumin

*Curcuma Longa* memiliki komponen aktif utama termasuk kurkuminoids, monoterpenoids dan sesquiterpenoids dengan 2-9% kurkuminoid yang terdiri dari *kurkumin*, *demethoxykurkumin* dan *bis-demethoxykurkumin* serta *cyclic kurkumin*. Kurkumin merupakan komponen terbanyak dan kurkumin siklik merupakan komponen terendah. Ketiga kurkuminoid ini, selain kurkumin siklik telah terbukti menunjukkan aktivitas anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-bakteri, dan anti-karsinogenik yang kuat. ( Chanchal, 2011 & Barzegar, et.al., 2011)

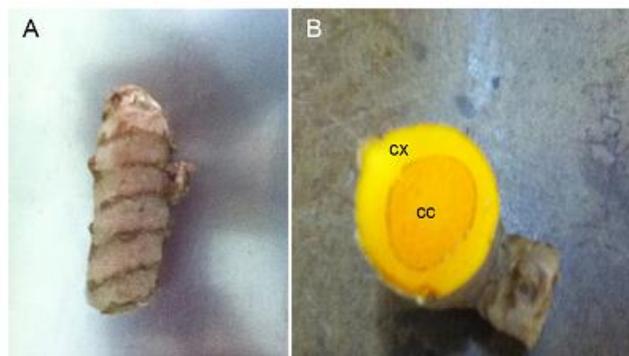
Kurkumin 1,7-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5dion) merupakan senyawa , -diketon asiklik diaril yang berwujud kristal kuning jingga. Di alam, kurkumin selalu terdapat bersama dengan dua senyawa turunan lainnya yaitu demetoksikurkumin dan bis-demetoksikurkumin, yang dikenal dengan nama kurkuminoid.

Stabilitas kurkumin dalam media berair dalam berbagai macam pH. Kurkumin dalam larutan berair mengalami reaksi degradasi hidrolitik. Kurkumin pada pH<7 cukup stabil praktis tidak larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut organik. (Harshada S. Ishi, 2017)

*Curcuma Longa* merupakan senyawa antioksidan yang baik karena mampu menangkap radikal-radikal bebas (radikal oksigen, nitrogen, superoksida, dan hidroksil) yang berperan sebagai inisiator dalam reaksi oksidasi, menetralkan radikal-radikal bebas tersebut. *Curcuma Longa* mempunyai sejumlah aktivitas farmakologis, meliputi antioksidan, anti-inflamasi, antitrombotik, antimutagenik, antiviral, antimicrobial, antiparasitik (Harshada S. Ishi, 2017). Struktur kurkumin dapat dilihat pada Gambar di bawah ini



Gambar 3 . Struktur kimia kurkumin



Gambar 4 . Rimpang *Curcuma longa*.

### Taksonomi Tanaman *Curcuma Longa*

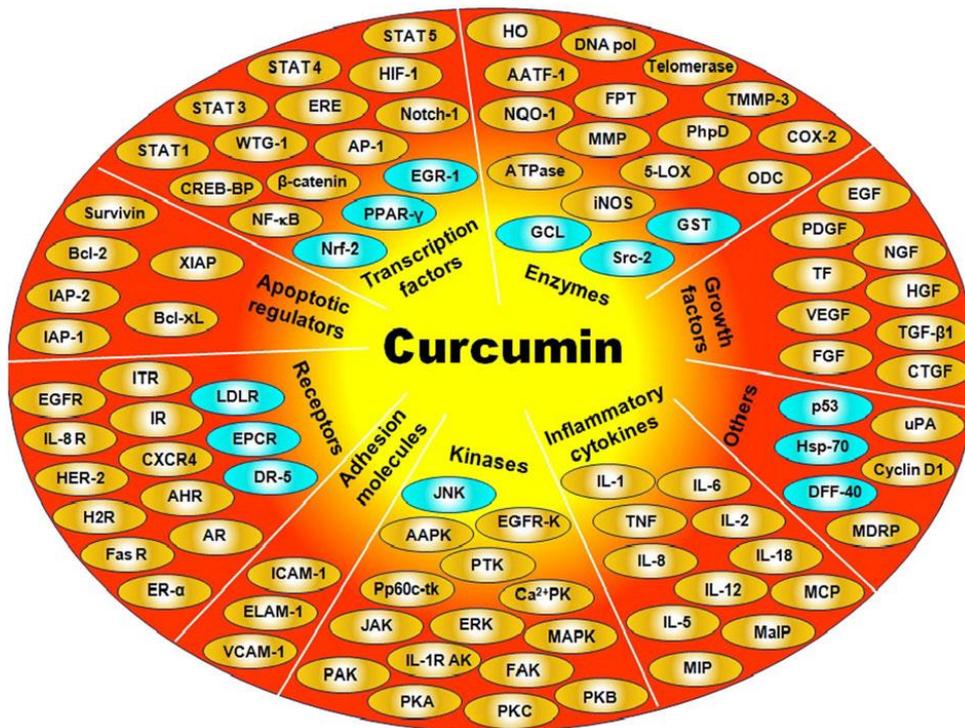
Divisio	: Spermatophyta
Sub-divisio	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Species	: Curcuma domestica Val.

Turmeric telah banyak digunakan secara luas dan berasal dari *rhizoma Curcuma longa*. Turmeric telah digunakan selama bertahun-tahun untuk berbagai pengobatan dan dikenal dengan efek anti inflamasinya ( Heng MCY, 2017)

## 2.5 Target Molekuler Kurkumin

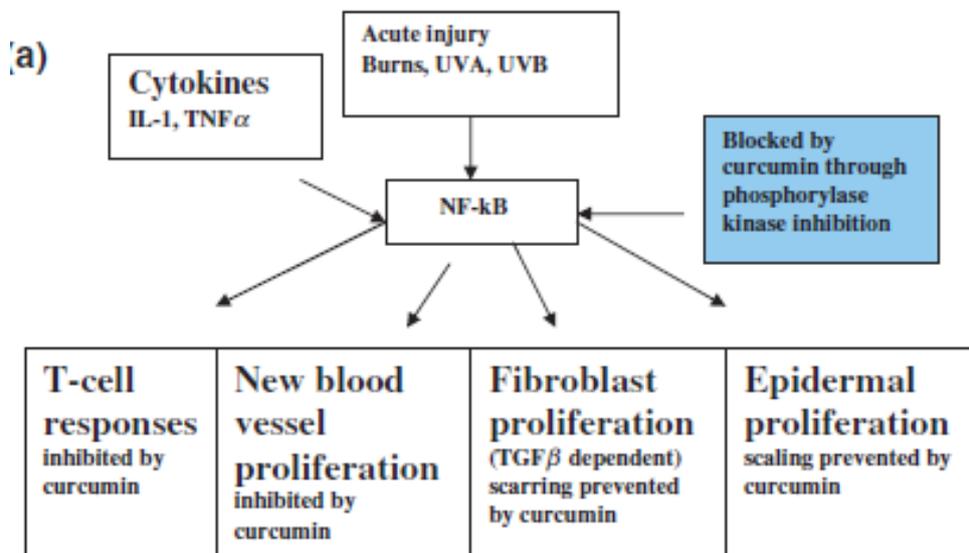
*Kurkumin* memengaruhi target molekular dan *signaling pathway* dalam rentang yang luas yang menunjukkan potensi sebagai agen kemoterapeutik. Kurkumin dapat berinteraksi dengan sejumlah besar protein seperti *nuclear factor E2-related factor 2* (Nrf2), *Betha Catenin*, NF-KB, p38MAPK, DNA (cytosine-5methyltransferase-1, COX-2, 5 lipoxygenase, PGE2, FOXO3, NOS, ROS, Cyclin D, VEGF, TGF Beta, *gluthationcytosolic* PLA2, dan TNF alfa. Adanya kemampuan ini memungkinkan modulasi berbagai *signalling pathway* yang berhubungan dengan berbagai penyakit kronik yang berbeda, menunjukkan bahwa kurkumin memiliki polifenol multi target yang kuat.

Target molekular tersering dari Kurkumin adalah faktor transkripsi, mediator inflamasi, protein Kinase, *enzyme like protein reductase* dan *histone acetyl transferase*. Selain itu, Growth factor seperti PDGF, VEGF, dan TGF Beta juga merupakan target molekular dari kurkumin. (Kunnumakkara, 2017).



Gambar 5. Target Molekular Kurkumin (Kunnumakkara, et al, 2017)

## 2. 6. Kurkumin sebagai antiinflamasi



Gambar 6. Peranan Curcumin menghambat proses inflamasi.

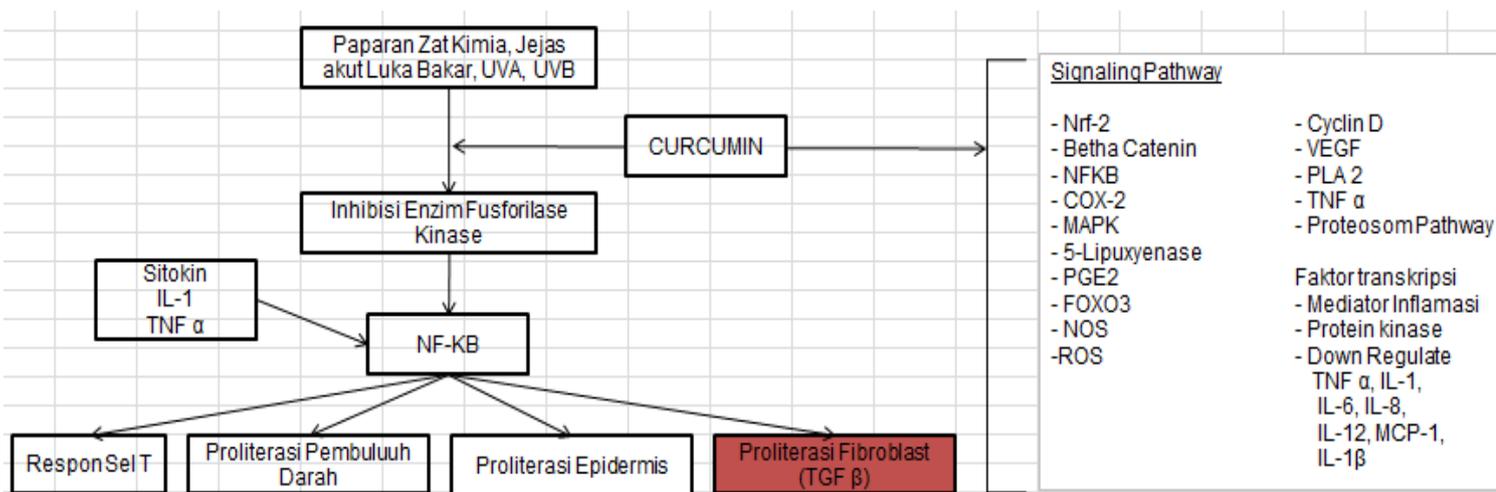
Mediator inflamasi seperti *Tumor Necrosing Factor Alpha* (TNF Alpha), Cyclooxygenase-2 (COX-2) dan Nuklear Factor-kB (NF-kB) berperan pada keadaan patologis pada berbagai proses inflamasi. Kurkumin berperan dalam *downregulation* TNF Alpha pada tingkat transkripsi dan memutuskan sinyal yang memediasi TNF Alpha. Kurkumin memiliki efek menekan COX-2 m-RNA menyebabkan penurunan produksi COX-2 dan berkontribusi pada efek antiinflamasi. Proses inflamasi juga dapat dihentikan dengan menghambat NF-kB (BallIntyne, 2017)

Kurkumin merupakan *Inhibitor Phosphorylase Kinase* yang selektif, bukan kompetitif. Dengan menghambat phosphorylase kinase pada *pathway injury* diatas, kurkumin menghambat aktivasi NF-kB. NF-kB memegang peranan dalam 200 gen yang berhubungan dengan proses proliferasi dari sel-sel inflamasi ( Sel T dan makrofag) , migrasi sel, siklus sel, proliferasi epidermal, dan proliferasi fibroblast. TGF Beta1 dilepaskan oleh makrofag yang memegang peranan dalam konversi fibroblast menjadi myofibroblast, yang berperan dalam pembentukan skar hipertrofi. Dengan menghambat aktivasi NF-kB dalam hubungannya dengan TGF Beta1 sangatlah relevan secara mekanik terhadap efek terapi dari kurkumin topikal dalam luka dan penyembuhannya. (Madelene , 2017)

## 2.7 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. *Kurkumin*, 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-down-regulate berbagai sitokin pro inflamasi (TNF alfa, IL-1) dan Growth Factor seperti TGF Beta. Namun target molekular tersering Kurkumin 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-kB. Supresi NF-KB terjadi dengan cara inhibisi enzim Fosforilase Kinase (Kunnumakka, et al 2017, Jurenka J.S, 2009). Hal ini seperti terdapat dalam bagan kerangka teori di bawah ini:



Gambar 7. Kerangka Teori (modifikasi)  
(Kunnumakkara, et al 2017, Jurenka J.S, 2009)

## 2.8 Kerangka Konsep

