

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mangga (*Mangifera Indica* L.)

2.1.1 Taksonomi tanaman

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Viridiplantae
Superdivisi	: Embryophyta
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Sapindales
Famili	: Anacardiaceae
Genus	: <i>Mangifera</i> L.
Spesies	: <i>Mangifera Indica</i> L. (ITIS, 2020) (diakses 14 Mei 2020)



Gambar 2.1 Tanaman mangga (*Mangifera Indica* L.) (Pracaya, 2011).

2.1.2 Deskripsi tanaman

Di Indonesia mangga memiliki banyak nama lain, berbeda-beda di setiap daerah antara lain *mamplam* (Aceh); mangga (Batak); *maga* (Nias); *pegun* (Mentawai); mangga, *ampalam* (Minangkabau);

mangga, *pelem* (Lampung); mangga, *manggah* (Jawa Barat); *pelem* (Jawa Tengah dan Jawa Timur); *pao* (Madura dan Makasar); *ampelm* (Bali); *upo* (Flores); *pau* (Flores dan Solor); *ampelam* (Banjarmasin dan Dayak); *taipa* (Toraja); *kawiley* (Minahasa); *mampalang* (Maluku); *uai* (Sangir); *pau*, *taipa* (Selayar); *fa* (Tanibar); *guwae* (Ternate dan Tidore); *manilya*, *pager*, *piberakari* (Papua) (Pracaya, 2011).

Mangifera Indica L. merupakan pohon yang sepanjang tahun terus memiliki daun hijau dan dapat tumbuh hingga 10-45 m. Tanaman ini berbentuk kubah dengan dedaunan lebat dan biasanya memiliki percabangan berat yang berasal dari batang yang kokoh. Daunnya tersusun secara spiral di percabangan dengan panjang helai daun sekitar 25 cm dan lebar 8 cm. Terkadang daunnya memiliki warna merah dan lebih tipis ketika masih muda dan mengeluarkan aroma ketika diremas. Bunga kecil berwarna putih kemerahan atau hijau kekuningan dan tumbuh di ujung percabangan dengan jumlah sekitar 3000. Buah tanaman mangga memiliki biji besar dan memiliki banyak variasi dalam bentuk dan ukuran. Daging buahnya tebal dan berwarna kuning, memiliki satu biji dan kulit kekuningan ketika matang (Shah *et al.*, 2010).

Akar tunggal tanaman mangga sangat panjang, yakni bisa mencapai kedalaman 6 m. Pemanjangan akar tunggal akan berhenti bila ujung akar telah mencapai permukaan air tanah dan membentuk akar cabang pada kedalaman 30-60 cm dibawah permukaan tanah. Batang tanaman mangga tumbuh tegak dengan dahan yang bercabang dan beranting banyak. Cabang dan ranting mangga tersebut ditumbuhi oleh daun lebat dan tajuk berbentuk kubah, oval atau memanjang. Kulit batang pohon mangga tebal dan kasar serta terdapat banyak celah-celah kecil dan sisik-sisik bekas tangkai daun. Warna kulit

batang yang sudah tua biasanya coklat keabu-abuan, kelabu tua sampai hampir hitam (Pracaya, 2011).

Tanaman mangga berdaun tunggal, tanpa anak daun penumpu. Ukuran panjang daun 8-40 cm dan lebar 2-12,5 cm dan jumlah tulang daun mangga sekitar 18-30 buah. Bunga mangga terangkai dalam tandan sebagai bunga majemuk. Rangkaian bunganya berbentuk kerucut yang melebar dibagian bawah dengan panjang 10-60 cm. Jumlah bunga setiap tandan berkisar 1.000-6.000 kuntum. Ukuran bunganya kecil-kecil dengan diameter 6-8 mm. Dari setiap rangkaian bunga, terdapat bunga jantan dan bunga hermaphrodit (berkelamin ganda, jantan dan betina) (Pracaya, 2011).

Buah mangga termasuk kelompok buah batu berdaging dengan panjang buah antara 2,5-30 cm. Bentuknya ada yang bulat, bulat telur, bulat memanjang dan pipih. Warna buah bermacam-macam tergantung varietasnya, ada yang hijau, kuning, merah atau campuran masing-masing warna itu. Daging buah mangga ada yang tebal dan tipis, tergantung jenis dan varietasnya. Daging buah mangga ada yang berserat dan tidak berserat serta ada yang berair dan tidak berair. Warnanya ada yang kuning, krem dan jingga. Biji mangga lazim disebut pelok, yang terdiri dari kulit biji yang keras (endokrap) dan dua keping biji yang berdaging. Ukuran dan bentuk biji mangga sangat bervariasi, tergantung cara varietasnya. Ada yang besar ada yang kecil. Bentuk biji mangga ada yang membulat maupun pipih (Pracaya, 2011).



a



b



c



Gambar 2.2 a. Tunas mangga (*Mangifera indica* L.); b. Buah mangga (*Mangifera indica* L.); c. Pohon mangga (*Mangifera indica* L.); d. Daun mangga (*Mangifera indica* L.); e. Bunga mangga (*Mangifera indica* L.); f. Batang pohon mangga (*Mangifera indica* L.); g. Daging buah mangga (*Mangifera indica* L.) (Parvez, 2016); (Pracaya, 2011); (Rohimah *et al.*, 2016).

2.1.3 Jenis dan varietas tanaman

Beberapa jenis dan varietas mangga yang sudah terkenal bagus mutunya di Indonesia antara lain golek, arumanis, manalagi, endog, madu, lalijiwo, keweni, pakel dan kemang (Pracaya, 2011).

2.1.4 Khasiat tanaman

Mangga (*Mangifera indica* L.) merupakan tumbuhan yang banyak ditemukan di Indonesia. Rasa buah mangga yang manis-asam, bertekstur lunak, dan berwarna kuning-jingga ternyata memiliki beragam manfaat. Dalam daging buah mangga terkandung berbagai macam zat gizi yang bermanfaat bagi kesehatan. Kandungan antioksidan seperti karotenoid (vitamin A) dan vitamin C berperan dalam pencegahan penyakit kanker. Sementara itu, kandungan kalium dan vitamin C berperan dalam pemeliharaan kesehatan jantung. Senyawa fenol seperti asam ellagat, gelatonin, dan mangiferin yang terkandung dalam mangga dapat memberikan kontribusi bermanfaat terhadap kesehatan. Senyawa fenol ini dipercaya berguna untuk memperbaiki sel-sel yang teroksidasi oleh radikal bebas penyebab kanker dan penyakit degeneratif lainnya. Selain berperan sebagai antikanker, senyawa fenol seperti mangiferin dan asam ellagat berperan sebagai antiinflamasi yang dapat membantu meningkatkan sistem imunitas tubuh (Puspaningtyas, 2013).

Komponen daging buah mangga yang paling banyak adalah air dan karbohidrat. Selain itu, juga mengandung protein, lemak, macam-macam asam, vitamin, mineral, tanin, zat warna dan zat yang mudah menguap sehingga menciptakan aroma harum khas buah mangga. Karbohidrat daging buah mangga terdiri dari gula sederhana, tepung dan selulosa. Gula sederhana berupa sukrosa, glukosa dan fruktosa yang memberikan rasa manis sehingga bermanfaat bagi pemulihan tenaga pada tubuh manusia. Selulosa dan pektin pada buah mangga dipercaya akan melancarkan saluran pencernaan sehingga memudahkan proses buang air besar (BAB). Selain gula, rasa dan karakteristik buah mangga juga dipengaruhi oleh tanin dan campuran asam. Tanin pada buah mangga menyebabkan rasa kelat (sepet) dan menyebabkan buah mangga menjadi hitam setelah diiris. Terkadang,

tanin juga membuat buah mangga menjadi pahit. Semetara itu, rasa asam pada buah mangga disebabkan oleh adanya asam sitrat. Rasa asam dari asam sitrat yang menyertai rasa manis pada buah mangga diyakini mampu merangsang nafsu makan. Rasa asam juga disebabkan oleh adanya vitamin C yang juga sangat bermanfaat bagi tubuh (Pracaya, 2011).

2.1.5 Kandungan kimia

Kandungan fitokimia tanaman mangga (*Mangifera indica* L.) kebanyakan berupa senyawa fenol. Senyawa ini dapat ditemukan dari berbagai bagian tanaman seperti buah, biji, daun dan kulit batang (Dorta *et al.*, 2012) dalam (Luqyana & Husni, 2018). Kandungan fitokimia ini tidak hanya berbeda di setiap lokasi geografis tanaman, tetapi juga berbeda di setiap bagiannya. Komposisi kimia tanaman mangga juga berbeda berdasarkan lokasi penanaman, varietas dan tingkat kematangannya (Manthey & Penelope, 2009) dalam (Luqyana & Husni, 2018). Penelitian yang dilakukan (Elzaawely & Tawata, 2010) dalam (Luqyana & Husni, 2018) menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun mangga mengandung banyak senyawa fenol dan flavonoid. (Vithana *et al.*, 2019) dalam (Luqyana & Husni, 2018) mengemukakan senyawa yang terkandung dalam buah mangga yaitu lupeol, mangiferin, asam gallat, asam klorogenat, asam vanili, asam ferulat, asam askorbat dan senyawa karotenoid. (Abdalla *et al.*, 2007) dalam (Luqyana & Husni, 2018) mengkarakterisasi senyawa yang terdapat dalam biji mangga. Senyawa tersebut antara lain berupa asam amino, senyawa fenolat, dan asam lemak. Beberapa asam amino yang terkandung dalam biji mangga yaitu leusin, isoleusin, metionin, lisin, valin, fenilalanin dan treonin. Senyawa fenolat yang terkandung antara lain tannin, asam gallat, coumarin, vanilin, mangiferin, asam ferulat dan senyawa tak teridentifikasi lain. Penelitian yang dilakukan (Ebere Okwu & Ezenagu, 2008) dalam (Luqyana & Husni, 2018) menyatakan bahwa

kulit batang memiliki kandungan alkaloid dan flavonoid yang tinggi. Beberapa senyawa fenolat yang terdapat dalam kulit batang mangga yaitu kuersetin, (+) catechin, (-) epicatechin dan mangiferin. Sedangkan kandungan senyawa fenolat dan turunan benzyl ester antara lain asam gallat, asam metil ester gallat, asam propil ester gallat dan asam 3,4- dihidrobenzoat. Kulit batang mangga juga mengandung senyawa mudah menguap seperti aromandrene, α -guanine, β -selinene, hinesol, β -eudesmol, β -sitosterol, β -campesterol. Penelitian yang dilakukan (Abubakar, 2009) menyatakan bahwa ekstrak air kulit batang mangga, ekstrak etanol kulit batang mangga dan ekstrak hexan kulit batang mangga mengandung senyawa tanin, saponin, fenol, glikogen, flavonoid, alkaloid dan Cardiac glycosides. Penelitian yang dilakukan (Ningsih, 2017) menyatakan bahwa ekstrak metanol daun mangga mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, steroid, polifenol, saponin dan tanin. Penelitian yang dilakukan (Zulhipri *et al.*, 2011) menunjukkan bahwa biji mangga mengandung senyawa fenolik, flavonoid dan terpenoid dengan kandungan tertinggi senyawa golongan fenolik. Senyawa fenol seperti asam ellagat, gelatonin, dan mangiferin yang terkandung dalam mangga dapat memberikan kontribusi bermanfaat terhadap kesehatan. Penelitian yang dilakukan (Laoi *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa biji mangga memiliki kandungan tanin, flavonoid, terpenoid, dan saponin.

2.1.5.1 Flavonoid. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai aktivitas sebagai obat. Pigmen atau zat warna yang terdapat dalam tumbuh-tumbuhan seperti zat warna merah, ungu, biru, kuning, dan hijau tergolong dari senyawa flavonoid (Robinson, 1995). Sifat anti inflamasi dari flavonoid telah terbukti baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Mekanisme flavonoid dalam menghambat terjadinya inflamasi melalui 2 cara, yaitu menghambat pelepasan asam arakidonat dan

sekresi enzim lisosom dari sel netrofil dan sel endothelial dan menghambat fase proliferasi dan fase eksudasi dari proses inflamasi. (Landolfi *et al.*, 1984) melaporkan bahwa konsentrasi tinggi dari beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari membran dengan jalan memblok jalur siklooksigenase, jalur lipoksigenase dan fosfolipase A₂, sementara pada konsentrasi rendah hanya memblok jalur lipoksigenase. Terhambatnya pelepasan asam arakidonat dari sel inflamasi akan menyebabkan kurang tersedianya substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipoksigenase, yang pada akhirnya akan menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, tromboksan disatu sisi dan asam hidroperoksida, asam hidroksieikosatetraienoat, leukotrin disisi lainnya (Sabir, 2003). Flavonoid merupakan senyawa polar, maka umumnya flavonoid cukup larut dalam pelarut polar seperti etanol (EtOH), metanol (MeOH), butanol (BuOH) dan aseton. Adanya gula yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam air dan dengan demikian campuran pelarut di atas dengan air merupakan pelarut yang lebih baik untuk glikosida (Markham, 1988). (Harborne, 1987) menjelaskan bahwa senyawa flavonoid golongan utama berupa senyawa yang dapat larut dalam air dan dapat diekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol 70% serta akan tetap larut dalam lapisan air jika diekstraksi atau difraksinasi dengan eter minyak bumi. Senyawa flavonoid mempunyai beberapa efek, diantaranya adalah efek analgesik, antitumor, antioksidan, antialergi, diuretik, antibiotik, antikonvulsan, sedatif, antifertilitas, dan antiinflamasi (Robinson, 1995). Flavonoid merupakan zat yang dapat menghambat proses

inflamasi, senyawa flavonoid disebutkan mempunyai efek antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba (*Ilavarasana et al.*, 2004) Flavonoid mampu melindungi membran lipida terhadap reduksi yang bersifat merusak (Robinson, 1995). Flavonoid juga dapat menghambat pelepasan mediator-mediator inflamasi seperti histamin dan prostaglandin (*Jayasekara et al.*, 2002).

2.1.5.2 Saponin. Saponin adalah glikosida yang aglikonnya berupa sapogenin. Saponin dapat dideteksi dengan pembentukan larutan koloidal dengan air apabila digojog menimbulkan buih yang stabil (Gunawan & Mulyani, 2004). Senyawa glikosida seperti saponin dan glikosida jantung tidak larut dalam pelarut non polar. Senyawa ini paling cocok diekstraksi dari tumbuhan memakai etanol atau metanol panas 70-95% (Robinson, 1995). Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat, menimbulkan busa jika dokocok dalam air dan pada konsentrasi yang rendah sering menyebabkan hemolysis sel darah merah. Terdapat dua jenis saponin yaitu triterpenoid alcohol dan glikosida struktur steroid tertentu yang mempunyai rantai samping spiroketal. Saponin bersifat spersmisida, antimikroba, antiperadangan dan memiliki aktivitas sitotoksik (Robinson, 1995). Saponin ini larut dalam air dan etanol, tetapi tidak larut dalam eter. Aglikonya disebut sapogenin, diperoleh dengan hidrolisis dalam suasana asam atau hidrolisis memakai enzim (Robinson, 1995). Saponin dari berbagai sumber menunjukkan mempunyai aktivitas hipokolesterolemik, antikoagulan, antikarsinogenik, hepatoprotektif, hipoglikemik, imunomodulator, neuroprotektif, antiinflamasi, dan antioksidan (Rao & Gurfinkel, 2000). Mekanisme inflamasi saponin dengan menghambat pembentukan eksudat dan menghambat permeabilitas

vaskular (Rao & Gurfinkel, 2000). Saponin dapat memberikan efek antitusif dan ekspektoran yang dapat menyembuhkan batuk. Saponin juga memiliki aktivitas antiinflamasi karena telah terbukti dapat menghambat pelepasan zat-zat proinflamasi yang distimulasi oleh lipopolisakarida (Lee *et al.*, 2015).

2.1.5.3 Steroid. Steroid merupakan golongan lipid yang diturunkan dari senyawa jenuh yang dinamakan siklopentanoperhidrofenantrena, yang memiliki inti dengan 3 cincin sikloheksana terpadu dan cincin 1 siklopentana yang bergabung pada ujung cincin sikloheksana tersebut (Poedjiadi, 1994). Steroid dapat berupa senyawa alkohol, aldehyd, dan keton atau asam karboksilat yang tersebar luas dalam makhluk hidup dan umumnya termasuk ke dalam fraksi lipid. Menurut fungsi fisiologis dan terdapatnya steroid secara garis besar dibagi menjadi golongan sterol, golongan asam empedu, golongan hormon, golongan saponin dan sapogenin dan golongan glikosida janung. Secara umum sterol dapat diisolasi dengan pelarut organik seperti metanol, etanol, eter, kloroform dan campuran dari pelarut-pelarut tersebut (Mursyidi, 1990). Steroid diduga memiliki efek peningkat stamina tubuh dan antiinflamasi (Izzati *et al.*, 2012). Steroid dapat menghambat pelepasan prostaglanin dari sel-sel sumbernya sehingga pembentukan histamin, prostaglandin dan mediator-mediator kimia lainnya yang mengakibatkan peradangan dapat terhambat pula (Greene *et al.*, 2000).

2.1.5.4 Tanin. Tanin merupakan substrak kompleks yang biasanya terjadi sebagai campuran polifenol yang sulit diseparasi karena tidak dapat dikristalkan. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh dalam *angiospermae* khususnya jaringan kayu. Tanin dapat dibedakan menjadi tanin

terhidrolisis dan tanin tidak terhidrolisis (tanin terkondensasi) (Heinrich *et al.*, 2004). Dalam industri, tanin merupakan senyawa yang berasal dari tumbuhan yang mampu mengubah kulit hewan mentah menjadi kulit siap pakai. Sedangkan dalam dunia kesehatan tanin bermanfaat untuk mengurangi bengkak (edema), radang dan sekresi pada gastrointestinal (Harborne, 1987). Tanin dapat mempengaruhi respon inflamasi dengan aktivitasnya sebagai penangkal radikal bebas, karena radikal bebas dapat merangsang terjadinya inflamasi (Ningsih, 2017). (Khanbabaee & Ree, 2001) dalam (Fitriyani *et al.*, 2011) menambahkan selain flavonoid, tanin juga mempunyai aktivitas antiinflamasi, namun mekanisme penghambatannya belum dijelaskan secara pasti. Tanin terhidrolisiskan dan glikosida dapat diekstraksi dengan air panas atau campuran etanol-air (Robinson, 1995). Tanin juga mendapat banyak perhatian terutama pada bidang nutrisi, kesehatan, serta obat-obatan karena memiliki aktivitas fisiologis seperti antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi (Valsan & Regi Raphael, 2016).

2.1.5.5 Triterpenoid. Triterpenoid merupakan senyawa berkerangka karbon dari enam satuan isoprene dan secara biosintesis diturunkan dari hidrokarbon C-30 asiklin yaitu skualena. Senyawa ini berbentuk siklik atau asiklik dan sering memiliki gugus alkohol, aldehida, atau asam karboksilat. Senyawa ini tidak berwarna, berbentuk kristal, bertitik leleh tinggi dan bersifat optis aktif. Triterpenoid dibagi menjadi empat golongan senyawa yaitu triterpen sebenarnya, saponin, steroid, dan glikosida jantung (Harborne, 1987). Sebagian besar senyawa Triterpenoid mempunyai kegiatan fisiologi yang menonjol sehingga dalam kehidupan sehari-hari banyak dipergunakan sebagai

obat seperti untuk pengobatan penyakit diabetes, gangguan menstruasi, patukan ular, gangguan kulit, kerusakan hati dan malaria. Sedang bagi tumbuhan yang mengandung senyawa Triterpenoid terdapat nilai ekologi karena senyawa ini bekerja sebagai anti fungus, insektisida, anti pemangsa, anti bakteri dan anti virus (Robinson, 1995). Senyawa triterpenoid dari ligustrum memiliki kemampuan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase dalam mengkonversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin sebagai mediator inflamasi (Wu *et al.*, 2007).

2.2 Simplisia

2.2.1 Pengertian simplisia

Simplisia adalah bentuk jamak dari kata simpleks yang berasal dari kata simple, berarti satu atau sederhana. Istilah simplisia dipakai untuk menyebut bahan-bahan obat alam yang masih berada dalam wujud aslinya atau belum mengalami perubahan bentuk. (Depkes RI, 1986) membuat batasan tentang simplisia yaitu suatu bahan alam yang digunakan untuk obat dan belum mengalami perubahan proses apapun, dan kecuali dinyatakan lain umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dibagi menjadi beberapa golongan yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia pelikan atau mineral. Simplisia nabati adalah simplisia yang dapat berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan antara ketiganya. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu sengaja dikeluarkan dari selnya. Simplisia hewani adalah berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni (Gunawan & Mulyani, 2004).

Kualitas simplisia akan dipengaruhi oleh faktor bahan baku dan proses pembuatannya. Berdasarkan bahan bakunya, simplisia dapat diperoleh dari tanaman liar dan dari tanaman yang akan dibudidayakan. Jika simplisia diambil dari tanaman budidaya maka keseragaman umur, masa panen dan galur (asal-usul, garis keturunan) tanaman yang dipantau. Sementara jika diambil dari tanaman liar maka banyak kendala dan variabilitas yang tidak bisa dikendalikan seperti asal tanaman, umur, dan tempat tumbuh (Gunawan & Mulyani, 2004).

2.2.2 Dasar dan pembuatan simplisia

Dasar pembuatan simplisia meliputi beberapa tahapan yang dimulai dari pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, perajangan, pengeringan, sortasi kering, pengepakan dan penyimpanan (Gunawan & Mulyani, 2004). Mutu simplisia dipengaruhi oleh derajat kematangan dan juga dipengaruhi oleh keragaman derajat kematangan. Derajat kematangan bukan sekedar mempengaruhi mutu, tetapi membawa konsekuensi terhadap biaya dan tenaga pada waktu pembersihan dan sortasi sehingga ketidakseragaman tingkat kematangan dapat menurunkan rendemen yang diperoleh (Siswanto, 2004).

2.2.3 Pengeringan simplisia

Pengeringan didefinisikan sebagai penghilangan cairan dari bahan dengan menggunakan panas dan dilakukan dengan pemindahan cairan dari permukaan ke dalam fase uap yang belum jenuh. Suhu pengeringan pada umumnya antara 40°C-60°C dan hasil yang baik dari proses pengeringan adalah simplisia yang mengandung kadar air 10%. Waktu pengeringan juga bervariasi, tergantung pada jenis bahan yang dikeringkan seperti rimpang, daun, kayu, atau bunga. Pengeringan dapat dilakukan dengan cara tradisional menggunakan

sinar matahari atau secara modern dengan menggunakan alat pengering seperti oven, rakpengering, *blower*, ataupun dengan *freeze dryer* (Balitro, 2006)

Tujuan dilakukan pengeringan bahan tanaman adalah untuk mengurangikadar air sehingga mencegah terjadinya pembusukan oleh cendawan atau bakteri, agar bahan tahan lebih lama (Wijayakesuma *et al.*, 2001), disamping itu juga memudahkan pada proses selanjutnya (ringkas dan mudah disimpan). Proses pengeringan adalah faktor penting untuk simplisia karena kadar air yang cukup tinggi dapat menyebabkan tumbuhnya jamur, bahkan zat berkhasiat yang terkandung dapat menurun akibat terjadinya proses metabolisme dalam simplisia karena aktivitas enzim (Murisito, 2002).

2.2.4 Penyimpanan

Dalam penyimpanan simplisia, maka harus dipastikan bahwa simplisia benar-benar kering atau kadar airnya kurang dari 10%. Simplisia disimpan dalam wadah yang tidak bersifat racun dan tidak bereaksi dengan bahan lain, terhindar dari cemaran mikroba, kotoran,serangga sehingga tidak menyebabkan terjadinya reaksi serta perubahan warna, bau dan rasa pada simplisia, maupun melindungi simplisia dari penguapan kandungan aktif, pengaruh cahaya, oksigen dan uap air, dan suhu penyimpanan simplisia yang terbaik tergantung dari sifat simplisia (Gunawan & Mulyani, 2004).

2.3 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair, yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang sesuai, yaitu maserasi, perkolasi atau penyeduhan dengan air mendidih. Pembuatan sediaan ekstrak dimaksudkan agar zat berkhasiat simplisia terdapat dalam bentuk kadar yang tinggi sehingga dapat diatur dosisnya (Michelia, 2011).

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi berasal dari kata *extrahere, to draw out*, menarik sari, yaitu suatu cara untuk menarik satu atau lebih zat dari bahan asal. Umumnya zat berkhasiat tersebut dapat ditarik, namun khasiatnya tidak berubah. Dalam ilmu farmasi, istilah ini terutama hanya dipergunakan untuk penarikan zat-zat dari bahan asal dengan mempergunakan cairan penarik atau pelarut. Cairan penarik yang dipergunakan disebut *menstrum*, ampasnya disebut *marc*, sedangkan cairan yang dipisahkan dari ampas tersebut merupakan suatu larutan yang disebut *macerate liquid* atau *colutura*. Cairan yang didapat secara perkolasi disebut *perkolat*, dan zat-zat yang terlarut di dalam cairan penarik tersebut disebut *extractive*. Umumnya ekstraksi dikerjakan untuk simplisia yang mengandung zat-zat yang berkhasiat atau zat lain untuk keperluan tertentu. Tujuan utama ekstraksi adalah mendapatkan atau memisahkan sebanyak mungkin zat-zat yang memiliki khasiat pengobatan (*concentrata*) dari zat-zat yang tidak bermanfaat, agar lebih mudah dipergunakan (kemudahan diabsorpsi, rasa, pemakaian, dan lain-lain) dan disimpan dibandingkan simplisia asal, dan tujuan pengobatan lebih terjamin (Syamsuni, 2013). Tujuan ekstraksi bahan alam adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Ekstraksi ini didasarkan pada prinsip perpindahan massa komponen zat ke dalam pelarut, dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka kemudian berdifusi masuk ke dalam pelarut (Ditjen POM, 1986).

Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, flavonoid, alkaloid dan lain-lain. Senyawa aktif yang diketahui terkandung dalam simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Depkes RI, 2000).

Banyak pilihan metode ekstraksi yang bisa digunakan untuk penarikan kandungan kimia. Adapun metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut, diantaranya:

2.4.1 Cara dingin

2.4.1.1 Maserasi. Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya. Mula-mulanya bahan di haluskan (bentuk serbuk) kemudian direndam dalam pelarut. Proses perendaman ini harus dilakukan di tempat yang terlindung dari cahaya langsung. Hal ini berfungsi untuk mencegah reaksi yang dikatalisis cahaya atau perubahan warna. Waktu maserasi berbeda-beda, antara 3-10 hari. Keadaan diam selama maserasi menyebabkan penumpukan bahan aktif di dasar wadah sehingga perlu dilakukan beberapa kali pengadukan selama proses maserasi (Depkes RI, 2000).

2.4.1.2 Perkolasi. Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses ini terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetasan/penampungan ekstrak), terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan. Ekstraksi ini membutuhkan pelarut yang lebih banyak (Depkes RI, 2000).

Metode penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Prinsipnya adalah serbuk simplisia ditempatkan dalam wadah berbentuk silinder atau kerucut yang bagian bawahnya diberi sekat berpori. Cairan penyari dialirkan dari

atas ke bawah melalui serbuk simplisia tersebut, cairan penyari akan melarutkan zat aktif dari sel-sel yang dilalui sampai mencapai keadaan jenuh (Depkes RI, 1986).

2.4.2 Cara panas

2.4.2.1 Refluks. Refluks merupakan ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Depkes RI, 1995). Simplisia yang biasa diekstraksi adalah simplisia yang mempunyai komponen kimia yang tahan terhadap pemanasan dan mempunyai tekstur yang keras seperti akar, batang, buah, biji dan herba (Ditjen POM, 1986).

2.4.2.2 Soxhletasi. Soxhletasi ialah ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendinginan balik (Depkes RI, 1995).

2.4.2.3 Digesti. Digesti merupakan maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinyu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan (kamar), yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C (Depkes RI, 1995).

2.4.2.4 Infusa. Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan cara mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Pembuatan infus merupakan cara yang paling sederhana untuk membuat sediaan herbal dari bahan lunak seperti daun dan bunga. Dapat diminum panas atau dingin. Sediaan herbal yang mengandung minyak atsiri akan berkurang khasiatnya apabila tidak menggunakan penutup

pada pembuatan infus dan infus simplisia yang mengandung lendir tidak boleh diperas (Depkes RI, 1995).

2.4.2.5 Dekok. Dekok adalah infus yang waktunya lebih lama (lebih dari 30 menit) dan temperatur sampai titik didih air (Depkes RI, 1995).

2.5 Pelarut

Pelarut merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses ekstraksi, sehingga banyak faktor yang harus diperhatikan dalam pemilihan pelarut (Guenther, 2006). Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dapat melarutkan ekstrak yang diinginkan saja, mempunyai kelarutan yang besar, tidak menyebabkan perubahan secara kimia pada komponen ekstrak, dan titik didih kedua bahan tidak boleh terlalu dekat (Guenther, 2006). Dalam memilih pelarut yang akan dipakai harus diperhatikan sifat kandungan kimia (metabolit sekunder) yang akan diekstraksi. Sifat yang penting adalah sifat kepolaran, dapat dilihat dari gugus polar senyawa tersebut yaitu gugus OH, COOH. Senyawa polar lebih mudah larut dalam pelarut polar, dan senyawa non polar akan lebih mudah larut dalam pelarut non polar. Derajat kepolaran tergantung kepada ketetapan dielektrik, makin besar tetapan dielektrik makin polar pelarut tersebut (Ditjen POM, 1992). Menurut (Heath & Reinessius, 1987) yang perlu diperhatikan dalam pemilihan pelarut adalah daya melarutkan komponen yang diinginkan, titik didih, sifat racun, mudah tidaknya terbakar dan sifat korosif terhadap peralatan ekstraksi.

2.6 Hewan uji

2.6.1 Sistematika hewan uji

(Sugiyanto, 2010) mengemukakan bahwa kedudukan tikus dalam sistematika adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata

Classic : Mamalia
Subclassic : Placentalia
Ordo : Rodentia
Familia : Muridae
Genus : Rattus

(Arrington, 1972) mengemukakan bahwa kedudukan mencit dalam sistematika adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Classic : Mamalia
Ordo : Rodentia
Familia : Muridae
Genus : Mus

(Smith & Mangkoewidjojo, 1988) mengemukakan bahwa kedudukan marmut dalam sistematika adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Subfilum : Vertebrata
Classic : Mamalia
Ordo : Rodentia
Subordo : Hystricomorpha
Familia : Caviidae
Subfamilia : Caviinae
Genus : Cavia

2.6.2 Karakteristik hewan uji

Tikus merupakan hewan yang cerdas dan relative dan resisten terhadap infeksi. Tikus putih umumnya tenang dan mudah ditangani. Kecenderungan untuk berkumpul sesamanya tidak begitu besar, tikus dapat tinggal sendirian dalam kandang asal bisa mendengar dan melihat tikus lain. Aktivasinya tidak terganggu dengan kehadiran manusia. Tikus tidak dapat muntah seperti hewan uji lainnya karena struktur anatomi yang tidak lazim, Esofagus tikus bermuara ke dalam lambung dan tikus tidak memiliki kantung empedu (Sugiyanto, 1995). Meskipun mudah ditangani, kadang tikus menjadi agresif terutama saat diperlakukan kasar atau mengalami defisiensi nutrisi. Hewan ini harus diperlakukan dengan halus namun sigap dan makannya harus dijaga agar tetap memenuhi kebutuhannya (Sugiyanto, 2010).

Mencit merupakan hewan nokturnal yang sering melakukan aktivitasnya pada malam hari (Smith & Mangkoewidjojo, 1988). Mencit merupakan hewan poliestrus, yaitu hewan yang mengalami estrus lebih daripada dua kali dalam setahun. Seekor mencit betina akan mengalami estrus setiap 4-5 hari sekali. Menurut Malole dan (Malole *et al.*, 1989). mencit betina memiliki lima pasang kelenjar susu, yaitu tiga pasang di bagian dada dan dua pasang di bagian inguinal. Mencit memiliki bulu yang pendek halus dan berwarna putih serta ekor berwarna kemerahan dengan ukuran lebih panjang dari badan dan kepalanya.

Marmot digolongkan sebagai hewan pengerat yang memakan tumbuh-tumbuhan dan memiliki gigi pemotong seperti pahat yang berguna untuk memotong dan mengerat. Marmot memiliki tubuh pendek gemuk dengan kaki pendek, kuat dengan kaki dan telinga yang pendek. Marmot tidak mempunyai ekor eksternal, mempunyai empat jari pada kaki depan dan tiga jari belakang serta mempunyai

kuku yang tajam pada setiap jarinya. Marmot biasanya tinggal di lubang-lubang dalam tanah atau dalam sarang diantara rumput tinggi. Habitat hidup marmot adalah wilayah berbatu-batu savana, tepi hutan, dan daerah berlumpur. Selain itu marmot hidup di dalam lubang yang digali sendiri atau di dalam lubang yang ditinggalkan oleh hewan lain. Badan marmut gemuk, pendek, dan mudah menyimpan panas dengan baik pada suhu rendah dari pada suhu tinggi (Brotowidjoyo, 1993). Marmot mempunyai suhu tubuh tetap, tidak terpengaruh terhadap lingkungan luar dimana mereka dapat mempertahankan suhu tubuhnya karena didukung oleh rambut yang tumbuh diseluruh tubuhnya (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

2.6.3 Biologi hewan uji

Tikus dapat bertahan hidup 2-3 tahun, bahkan sampai 4 tahun. Lama bunting tikus mempunyai waktu 20-22 hari dan dapat melakukan kawin lagi setelah 1 sampai 24 jam, tikus tumbuh dewasa pada umur 40-60 hari. Tikus dapat dikawinkan pada umur ke 10 minggu. Aktivitas perkawinan tikus dilakukan secara kelompok yaitu 3 betina dengan 1 jantan pada malam hari (nocturnal). Siklus kelamin dari tikus adalah poliestrus, siklus estrusnya 4-5 hari yang mempunyai lama estrus 9-2 jam. Berat tikus dewasa jantan dapat mencapai 300-400 gram sedangkan betina 250-300 gram, pada waktu lahir mempunyai berat antara 5-6 gram. Rata-rata tikus dapat melahirkan 9 ekor bahkan mencapai 20 ekor. Suhu rektal tikus berkisar antara 36°C sampai 39°C (rata-rata 37,5°C) (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

Mencit memiliki berat badan yang bervariasi. Berat badan ketika lahir berkisar antara 2-4 gram, berat badan mencit dewasa berkisar antara 20-40 gram untuk mencit jantan dan 25-40 gram untuk mencit betina dewasa. Sebagai hewan pengerat mencit memiliki gigi seri yang kuat dan terbuka (Setijono, 1985). Mencit dapat bertahan hidup

selama 1-2 tahun dan dapat juga mencapai umur 3 tahun. Lama bunting 19-21 hari sedangkan umur untuk siap dikawinkan 8 minggu. Perkawinan mencit terjadi pada saat mencit betina mengalami estrus. Satu induk dapat menghasilkan 6-15 ekor anak (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

Marmot Betina lebih cepat mencapai dewasa dan mengalami pubertas pada berat badan 300-400 gram (umur 2-3 bulan) sedangkan marmot jantan lebih lambat dewasa dan mengalami pubertas pada berat badan 600-700 gram (umur 3-4 bulan), akan tetapi marmot mulai dikawinkan pada berat badan 400 gram baik pada jantan dan betina. Suhu yang ideal bagi marmot adalah 18°C sampai 25°C dan kelembaban antara 40% sampai 70%. Pada suhu diatas 30°C jika dibiarkan secara terus menerus akan menyebabkan hipertensi dan kematian (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

2.6.4 Teknik memegang dan cara penanganan

Tikus cenderung menggigit bila ditangkap, lebih-lebih bila merasa takut. Tikus sebaiknya ditangkap dengan memegang ekor pada bagian pangkal ekornya (bukan pada bagian ujungnya). Diangkat dan diletakkan di atas alas kasar atau kawat ram, kemudian tikus ditarik pelan-pelan dan dengan cepat dipegang di bagian tengkuknya dengan ibu jari dan jari telunjuk dengan menggunakan tangan kiri, kaki belakang tikus dipegang bersama ekor dengan jari kelingking, sambil menunggu sesaat sebelum tikus diletaka diatas alas kasar atau kawat ram dengan tetap memegang ekor tikus supaya tikus tidak membalik ke tangan pemegang (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

Mencit dapat dipegang dengan memegang ujung ekornya dengan tangan kanan, biarkan menjangkau atau mencengkeram alas yang kasar (kawat kandang).Kemudian tangan kiri dengan ibu jari dan jari telunjuk menjepit kulit tengkuknya seerat atau setegang mungkin.

Ekor dipindahkan dari tangan kanan, dijepit antara jari kelingking dan jari manis tangan kiri. Dengan demikian, mencit telah terpegang oleh tangan kiri dan siap untuk diberi perlakuan (Malole *et al.*, 1989).

Cara memegang marmut, adalah dengan memegang di sekitar dada dari atas dengan ibu jari dan jari telunjuk kanan di belakang kaki depan. Sisi lain tangan harus ditempatkan di bawah bagian belakang untuk mendukung badan marmut. Kesalahan dalam cara memegang marmut dan kealpaan dalam menahan tubuh bagian bawah dapat mengakibatkan cedera pada marmut serta luka-luka pada operator karena garukan kuku marmut (Suryanto, 2012).

2.7 Inflamasi

2.7.1 Pengertian inflamasi

Inflamasi adalah respon terhadap kerusakan jaringan akibat berbagai rangsangan yang merugikan, baik rangsangan kimia maupun mekanis serta infeksi. Ketika proses inflamasi, terjadi reaksi vaskular dimana cairan, elemen-elemen darah, sel darah putih dan mediator kimia terkumpul pada tempat cedera jaringan atau infeksi. Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan di mana tubuh berusaha untuk menetralkan dan membasmi agen-agen yang berbahaya pada tempat cedera dan untuk mempersiapkan keadaan untuk perbaikan jaringan. Perbaikan jaringan berupa pergantian sel parenkim yang rusak dengan sel baru melalui regenerasi atau menggantinya dengan jaringan ikat (Kee & Hayes, 1996); (Pringgoutomo *et al.*, 2002) Inflamasi merupakan suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologik. Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan, dan mengatur zat perbaikan jaringan. Inflamasi dicetuskan oleh pelepasan mediator

kimiawi dari jaringan yang rusak dan migrasi sel (Mycek *et al.*, 2001).

Inflamasi dimulai saat sel mast berdegranulasi dan melepaskan bahan-bahan kimianya seperti histamin, serotonin, dan bahan kimia lainnya. Histamin yang merupakan mediator kimia utama inflamasi juga dilepaskan oleh basofil dan trombosit. Akibat pelepasan histamin ini vasodilatasi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan aliran darah dan terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler pada saat awal inflamasi (Corwin, 2008).

Inflamasi biasanya terbagi menjadi 3 fase yaitu : inflamasi akut, respon imun dan inflamasi kronis (Katzung & Trevor, 2002).

2.7.1.1 Inflamasi akut. Inflamasi akut merupakan respon awal terhadap cedera jaringan, hal tersebut biasanya terjadi melalui media rilisnya autacoid yang terlibat antara lain adalah histamin, serotonin, bradikinin, prostaglandin dan leukotrien.

2.7.1.2 Respon imun. Respon imun terjadi apabila sejumlah sel yang mampu menimbulkan kekebalan diaktifkan untuk merespon organisme asing atau substansi antigenik yang terlepas selama respon terhadap inflamasi akut dan kronis. Akibat respon imun bagi hospes mungkin menguntungkan, misalnya menyebabkan organisme penyerang difagositosis atau dinetralsir. Sebaliknya akibat tersebut juga dapat bersifat merusak bila menjurus pada inflamasi kronis tanpa penguraian dari proses cedera yang mendasarinya.

2.7.1.3 Inflamasi kronis. Inflamasi kronis dapat menyebabkan keluarnya sejumlah mediator yang tidak menonjol dalam respon akut. Salah satu kondisi yang paling penting yang melibatkan mediator ini adalah artritis rheumatoid, dimana inflamasi kronis menyebabkan sakit dan kerusakan pada

tulang dan tulang rawan yang bisa menjurus pada ketidakmampuan untuk bergerak.

2.7.2 Tanda-tanda inflamasi

Tanda klasik umum yang terjadi pada proses inflamasi yaitu *rubor* (kemerahan), *tumor* (pembengkakan), *kalor* (panas setempat yang berlebihan), *dolor* (rasa nyeri) dan *functio laesa* (gangguan fungsi/kehilangan fungsi jaringan yang terkena) (Price & Wilson., 2005).

2.7.2.1 Rubor (kemerahan). Rubor terjadi pada tahap pertama dari proses inflamasi yang terjadi karena darah terkumpul di daerah jaringan yang cedera akibat dari pelepasan mediator kimia tubuh (kinin, prostaglandin, histamin). Ketika reaksi radang timbul maka pembuluh darah melebar (vasodilatasi pembuluh darah) sehingga lebih banyak darah yang mengalir ke dalam jaringan yang cedera (Price & Wilson., 2005).

2.7.2.2 Tumor (pembengkakan). Tumor merupakan tahap kedua dari inflamasi yang ditandai adanya aliran plasma ke daerah jaringan yang cedera (Price & Wilson., 2005). Gejala paling nyata pada peradangan adalah pembengkakan yang disebabkan oleh terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler, adanya peningkatan aliran darah dan cairan ke jaringan yang mengalami cedera sehingga protein plasma dapat keluar dari pembuluh darah ke ruang interstitium (Corwin, 2008).

2.7.2.3 Kalor (panas). Rasa panas dan warna kemerahan terjadi secara bersamaan. Dimana rasa panas disebabkan karena jumlah darah lebih banyak di tempat radang daripada di daerah lain di sekitar radang. Fenomena panas ini terjadi bila terjadi di permukaan kulit. Sedangkan bila terjadi jauh di dalam tubuh tidak dapat kita lihat dan rasakan (Wilmana & Gan, 2007).

2.7.2.4 Dolor (nyeri). Rasa sakit akibat radang dapat disebabkan adanya peregangan jaringan akibat adanya edema sehingga terjadi peningkatan tekanan lokal yang dapat menimbulkan rasa nyeri dan adanya pengeluaran zat-zat kimia atau mediator nyeri seperti prostaglandin, histamin, bradikinin yang dapat merangsang saraf-saraf perifer di sekitar radang sehingga dirasakan nyeri (Wilmana & Gan, 2007).

2.7.2.5 Functio laesa (hilangnya fungsi). Functio laesa, kenyataan perubahan, gangguan, kegagalan fungsi telah diketahui, pada daerah yang bengkak dan sakit disertai adanya sirkulasi yang abnormal akibat penumpukan dan aliran darah yang meningkat juga menghasilkan lingkungan lokal yang abnormal sehingga tentu saja jaringan yang terinflamasi tersebut tidak berfungsi secara normal (Price & Wilson., 2005).

2.7.3 Mediator-mediator inflamasi

Inflamasi dimulai saat sel mast berdegranulasi dan melepaskan bahan-bahan kimianya seperti histamin, serotonin, dan bahan kimia lainnya. Histamin yang merupakan mediator kimia utama inflamasi juga dilepaskan oleh basofil dan trombosit. Akibat pelepasan histamin ini adalah vasodilatasi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan aliran darah dan terjadi peningkatan permeabilitas kapiler pada awal inflamasi. Mediator lain yang dilepaskan selama respon inflamasi yaitu faktor kemotaktik neutrofil dan eosinofil, dilepaskan oleh leukosit (netrofil dan eosinofil) yang dapat menarik sel-sel ke daerah cedera. Selain itu juga dilepaskan prostaglandin seri E. Saat membran mengalami kerusakan, fosfolipid akan dirubah menjadi asam arakidonat yang dikatalis oleh fosfolipase A₂. Asam arakidonat ini selanjutnya akan dimetabolisme oleh siklooksigenase sehingga menjadi sintesis prostaglandin. Mediator inflamasi yang lain sitokin, yaitu zat-zat yang dikeluarkan oleh leukosit. Sitokin

bekerja seperti hormone dengan merangsang sel-sel lain pada sistem imun untuk berproliferasi (Corwin, 2008). Bradikinin dan kalidin bereaksi lokal menimbulkan rasa sakit, vasodilatasi, meningkatkan permeabilitas kapiler dan berperan meningkatkan potensi prostaglandin (Mansjoer *et al.*, 1999).

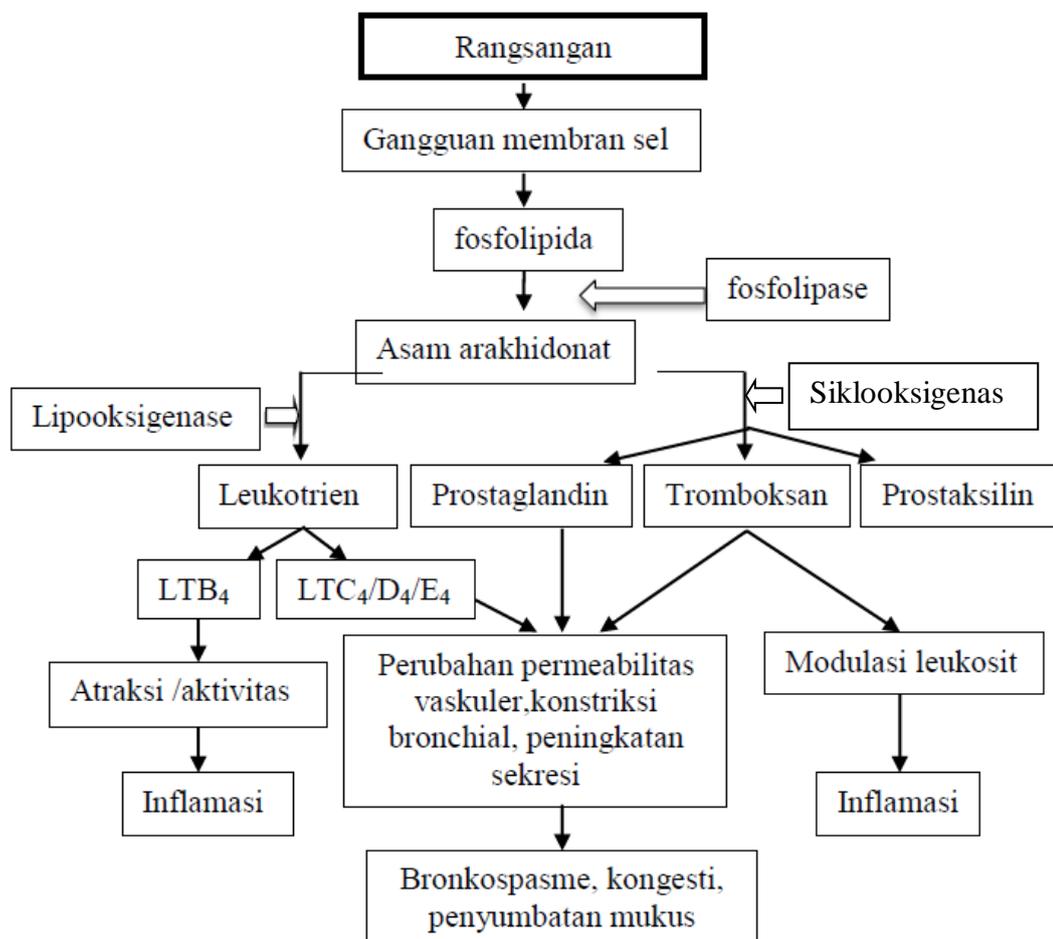
2.7.4 Mekanisme inflamasi

Proses inflamasi dimulai dari stimulus yang akan mengakibatkan kerusakan sel, sebagai reaksi terhadap kerusakan sel maka sel tersebut akan mengaktifkan enzim fosfolipase untuk mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat. Setelah asam arakidonat tersebut bebas maka akan diaktifkan oleh beberapa enzim, diantaranya siklooksigenase dan lipooksigenase. Enzim tersebut merubah asam arakidonat kedalam bentuk yang tidak stabil (hidroperoksid dan endoperoksid) yang selanjutnya di metabolisme menjadi prostaglandin, prostasiklin, tromboksan dan leukotriene. Bagian prostaglandin dan leukotriene bertanggung jawab terhadap gejala dari peradangan dan nyeri (Katzung & Trevor, 2002).

Enzim siklooksigenase mengubah fosfolipida yang terdapat dalam membran sel tersebut menjadi senyawa prostaglandin dan tromboksan. Enzim siklooksigenase (COX) yang terlibat dalam reaksi ini ada 2 tipe, yaitu COX-1 dan COX-2). COX-1 terdapat di kebanyakan jaringan antara lain di plat-plat darah, ginjal, dan seluruh cerna (Tjay & Rahardja, 2002). COX-1 bersifat konstitutif (selalu ada) dan terlibat dalam homeostasis. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di jaringan tetapi diinduksi dalam sel-sel yang meradang (Humphrey P. Rang *et al.*, 2003).

Lipooksigenase adalah enzim yang mengubah asam arakidonat menjadi senyawa leukotriene. Leukotrien mempunyai efek kemotaktik yang kuat pada eosinophil, neutrophil, dan makrofag dan

mendorong terjadinya bronkokonstriksi dan perubahan permeabilitas vaskuler. Kinin dan histamin juga dikeluarkan di tempat kerusakan jaringan, sebagai unsur komplemen dan produk leukosit dan platelet lain. Stimulasi membran neutrofil menghasilkan *oxygen free radicals*. Anion superoksid dibentuk oleh reduksi oksigen molekuler yang dapat memacu produksi molekul lain yang reaktif, seperti hidrogen peroksid dan hidroksil radikal. Interaksi substansi-substansi ini dengan asam arakidonat menyebabkan munculnya substansi kemotatik, oleh karena itu memperlama proses inflamasi (Wibowo & Gofir, 2001)



Gambar 2.3 Skema mekanisme inflamasi (Bertram G. Katzung & Trevor, 2007)

2.8 Antiinflamasi

Antiinflamasi adalah sebutan untuk agen atau obat yang bekerja melawan atau menekan proses peradangan. Terdapat tiga mekanisme yang digunakan untuk menekan peradangan yaitu pertama penghambatan enzim siklooksigenase. Siklooksigenase mengkatalisa sintesis pembawa pesan kimia yang poten yang disebut prostaglandin, yang mengatur peradangan, suhu tubuh, analgesia, agregasi trombosit dan sejumlah proses lain. Mekanisme kedua untuk mengurangi peradangan melibatkan penghambatan fungsi-fungsi imun. Dalam proses peradangan, peran prostaglandin adalah untuk memanggil sistem imun. Infiltrasi jaringan lokal oleh sel imun dan pelepasan mediator kimia oleh sel-sel imun menyebabkan gejala peradangan (panas, kemerahan, nyeri). Mekanisme ketiga untuk mengobati peradangan adalah mengantagonis efek kimia yang dilepaskan oleh sel-sel imun. Histamin, yang dilepaskan oleh sel mast dan basofil sebagai respon terhadap antigen, menyebabkan peradangan dan konstiksi bronkus dengan mengikat respon histamine pada sel-sel bronkus (Olson, 2004).

2.8.1 Metode uji antiinflamasi

2.8.1.1 Metode pembuatan edema buatan. Metode ini berdasarkan pengukuran volume dari edema buatan yang banyak digunakan untuk pengujian antiinflamasi suatu zat uji. Volume edema diukur sebelum dan sesudah pemberian zat yang diuji. Beberapa iritan yang dipakai sebagai penginduksi edema antara lain formalin, kaolin, ragi, dan dekstran. Iritan yang umum digunakan dan memiliki kepekaan yang tinggi adalah karagenan. Induksi edema dilakukan pada kaki hewan uji, dalam hal ini tikus disuntikkan secara subplantar. Zat uji diberikan secara oral, Volume edema kaki diukur dengan alat pletismometer. Aktivitas zat uji ditunjukkan oleh kemampuan zat uji mengurangi edema yang diinduksi pada telapak kaki hewan uji. Pada metode ini dapat ditentukan durasi efek antiinflamasi dari zat uji (Vogel, 2002).

2.8.1.2 Metode pembuatan eritema. Metode ini berdasarkan pengamatan secara visual terhadap eritema pada kulit hewan yang dicukur bulunya pada bagian panggul dan bagian belakang. Hewan uji dihilangkan bulunya menggunakan suspensi bariurn sulfida kemudian dibilas dengan air hangat. Eritema dibentuk akibat iritasi sinar UV selama 20 detik, sehingga terjadi vasodilatasi yang diikuti dengan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah dan leukositosis lokal. Dua jam kemudian eritema yang terbentuk diamati (Shah *et al.*, 2010). Metode ini dapat menggunakan hewan uji kelinci, tikus putih, marmot dan mencit pengamatan visual pada kulit hewan yang telah dicukur bulunya (Mutschler, 1991). Uji eritema merupakan percobaan yang sederhana dan mudah dilakukan. Eritema yang terbentuk diamati 2 jam dan 4 jam setelah paparan sinar UV. Intensitas eritema ditentukan dengan skor 0-4 oleh dua peneliti yang berbeda. Jika eritema yang terbentuk sangat kuat diberi skor 4, kuat dengan skor 2, ringan dengan skor 1, dan tidak ada eritema skor 0. Faktor subyektif sulit dihilangkan pada penentuan skor intensitas eritema karena penilaian masing-masing penelitian bisa berbeda-beda (Vogel, 2002).

2.8.1.3 Metode pembentukan kantung granuloma. Metode ini berdasarkan pengukuran volume eksudat yang terbentuk di dalam kantong granuloma. Mula-mula benda berbentuk pellet yang terbuat dari kaps yang ditanam di bawah kulit abdomen tikus menembus lapisan linia alba. Respon yang terjadi berupa gejala iritasi, migrasi leukosit dan makrofag ke tempat radang yang mengakibatkan kerusakan jaringan dan timbulah granuloma (Vogel, 2002). Teknik ini dilakukan dengan cara memberikan senyawa secara subkutan pada hewan percobaan. Granulasi jaringan mulai membelah dan

akan terus membelah sampai menutupi bagian kantong granuloma. Jaringan ini terdiri dari fibroblas, sel-sel endotel, leukosit polimorfonuklear dan infiltrasi makrofag. Salah satu keuntungan dari teknik ini adalah kemungkinan untuk membawa senyawa uji untuk kontak langsung dengan sel target dengan menginjeksikannya pada kantong granuloma, senyawa dapat diberikan secara peroral atau injeksi parenteral (Shah *et al.*, 2010).

2.8.1.4 Metode penumpukan kristal synovitis. Pada percobaan ini telapak kaki tikus disuntikan dengan suspensi ragi brewer dalam larutan metil selulosa secara subkutan. Akibat penyuntikan ini menyebabkan peningkatan suhu rektal. Pada waktu 18 jam setelah penyuntikan diberikan obat secara oral dan suhu rektal diukur dalam selang waktu 30 menit (Vogel, 2002).

2.8.1.5 Metode iritasi dengan panas. Metode ini berdasarkan pengukuran luas radang dan berat edema yang terbentuk setelah diiritasi dengan panas. Mulamula hewan diberi zat warna triptan biru yang disuntik secara iv, dimana zat ini akan berikatan dengan albumin plasma. Kemudian pada daerah penyuntikan tersebut dirangsang dengan panas yang cukup tinggi. Panas menyebabkan pembebasan histamin endogen sehingga timbul inflamasi. Zat warna akan keluar dari pembuluh darah yang mengalami dilatasi bersama-sama dengan albumin plasma sehingga jaringan yang meradang kelihatan berwarna. Penilaian derajat inflamasi diketahui dengan mengukur luas radang akibat perembesan zat ke jaringan yang meradang. Pengukuran juga dapat dilakukan dengan menimbang edema yang terbentuk, dimana jaringan yang meradang dipotong kemudian ditimbang (Vogel, 2002).

2.8.1.6 Metode iritasi fleura. Metode ini berdasarkan pengukuran volume eksudat yang terbentuk karena iritasi dengan

induktor radang. Adanya aktivitas obat yang diuji ditandai dengan berkurangnya volume eksudat. Obat diberi secara oral. Satu jam kemudian disuntikan dengan induktor radang seperti formalin secara intrapleura. Setelah 24 jam, hewan dibunuh dengan eter lalu rongga dada pleura dibuka dan volume eksudat inflamasi diukur. Dapat digunakan zat iritasi prostaglandin, bradikinin, histamin, dextran, antigen dan mikroba (Shah *et al.*, 2010). Parameter yang dapat digunakan yaitu penentuan jumlah sel darah putih pada cairan eksudat menggunakan coulter counter atau hematositometer, penentuan aktivitas enzim lisosom, penentuan fibronektin, dan penentuan PgE2 (Vogel, 2002).

2.8.1.7 Metode *in vitro*. Metode ini digunakan untuk mengetahui peran dan pengaruh substansi fisiologis seperti histamin, serotonin, bradikinin, substansi P, kelompok eikosanoid (prostaglandin, tromboksan dan leukotrien) dan lain-lain dalam proses terjadinya inflamasi. Metode *in vitro* untuk pengujian antiinflamasi antara lain: penghambatan ikatan reseptor 3H-bradikinin, ikatan reseptor neurokinin, uji kemotaksis leukosit polimorfonuklear dan inhibisi COX-1 dan COX-2 (Vogel, 2002).

2.8.2 Obat antiinflamasi

Ada dua jenis jalan untuk mengurangi peradangan secara farmakologi. Pendekatan yang pertama adalah steroid, dan yang kedua adalah penggunaan obat antiinflamasi non steroid (AINS) (Tjay & Rahardja, 2007).

2.8.2.1 Obat antiinflamasi steroid. Efek antiradang antiinflamasi steroid berhubungan dengan kemampuannya untuk merangsang biosintesis protein lipomodum yang dapat menghambat kerja dari enzim fosfolipase sehingga mencegah pelepasan mediator nyeri yaitu asam arakidonat

dan metabolitnya, seperti prostaglandin, leukotriene, tromboksan dan prostasiklin. Obat ini dapat memblokir jalur siklooksigenase dan lipooksigenase sedangkan antiinflamasi Non Sterois (AINS) hanya memblokir siklooksigenase. Oleh karena itu efeknya lebih baik dibandingkan AINS, namun efek sampingnya lebih berbahaya pada dosis tunggal dan penggunaan lama (Tjay & Rahardja, 2007).

2.8.2.2 Obat antiinflamasi non steroid. Antiinflamasi non steroid (AINS) merupakan obat yang secara luas telah digunakan sebagai terapi penyakit yang berkaitan dengan proses inflamasi. Selain memiliki efek antiinflamasi, sebagian besar AINS juga memiliki efek antipiretik dan analgesik. Obat-obat Antiinflamasi non steroid (AINS) terbagi dalam beberapa golongan berdasarkan struktur kimianya, perbedaan kimiawi ini menyebabkan luasnya batas-batas sifat farmakokinetiknya. Obat ini efektif untuk peradangan akibat trauma (pukulan, benturan, kecelakaan) juga setelah pembedahan, atau pada memar akibat olah raga. Obat ini dipakai pula untuk mencegah pembengkakan bila diminum sendiri mungkin dalam dosis yang cukup tinggi (Tjay & Rahardja, 2007); (Mycek *et al.*, 2001). Obat antiinflamasi non-steroid (AINS), merupakan suatu kelompok obat yang secara kimiawi tidak sama dan berbeda aktivitas antiinflamasinya. Obat-obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase tetapi tidak menghambat enzim lipooksigenase (Mycek *et al.*, 2001). Mekanisme kerja golongan obat ini dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ atau PGH (endoperoksid) terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda (Wilmana & Gan, 2007).