

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1.1 Tanaman Kelor

##### 1.1.1 Morfologi dan Klasifikasi Tanaman Kelor

Tanaman kelor di Indonesia dikenal dengan berbagai nama. Masyarakat Sulawesi menyebutnya kero, wori, kelo, atau kelo. Orang-orang Madura menyebutnya maronggih. Di Sunda dan Melayu disebut kelor. Di Aceh disebut murong. Di Ternate dikenal sebagai kelo. Di Sumbawa disebut kawona. Sedangkan orang-orang Minang mengenalnya dengan nama munggai (Krisnadi, 2015).

Kelor (*Moringa oleifera* L.) adalah jenis tumbuhan pohon, berumur panjang, memiliki tinggi rata-rata 7-12 m. jenis batang berkayu (lignosus), tumbuk tegak, permukaan yang kasar. Percabangan simpodial, arah cabang tegak atau miring, cenderung tumbuh lurus dan memanjang. Perbanyakannya bisa secara generatif (biji) maupun vegetatif (stek batang). Tumbuh di dataran rendah maupun dataran tinggi sampai di ketinggian  $\pm 1000$  m dpl, banyak ditanam sebagai tapal batas atau pagar di halaman rumah atau ladang. Kelor merupakan tanaman yang dapat mentolerir berbagai kondisi lingkungan, sehingga mudah tumbuh meski dalam kondisi ekstrim seperti temperatur yang sangat tinggi, di bawah naungan dan dapat bertahan hidup di daerah bersalju ringan. Kelor tahan dalam musim kering yang panjang dan tumbuh dengan baik di daerah dengan curah hujan tahunan berkisar antara 250 sampai 1500 mm. Meskipun lebih suka tanah kering lempung berpasir atau lempung, tetapi dapat hidup di tanah yang didominasi tanah liat. Bagian tanaman ini yang sering digunakan sebagai obat adalah biji dan daun, berkhasiat digunakan sebagai antidiabetes dan antioksidan (Jaiswal *et al.*, 2009).

Kelor dapat cepat beradaptasi dengan lingkungan dan tumbuh di lingkungan yang berbeda. Kelor dapat tumbuh dengan baik pada suhu 25-35°C, tetapi dapat mentolerir lingkungan pada suhu 28°C (Palada, 2003 *dalam*

Kurniawan, 2019). Kelor tumbuh di Indonesia di seluruh wilayah, dari Aceh sampai Merauke (Mardiana, 2013).

Menurut Fahey & Sc, 2005, *Moringa oleifera* L., memiliki antibiotik, antitrypanosomal, hipotensi, antispasmodik, *antiulcer*, anti-inflamasi, hipokolesterolemik, dan aktivitas hipoglikemik, serta memiliki khasiat yang cukup besar dalam pemumian air dengan flokulasi, sedimentasi antibiosis, dan bahkan pengurangan schistosome serkaria titer.

Kelor (*Moringa oleifera* L.) merupakan tumbuhan asli dataran di bawah pegunungan Himalaya, yaitu India, Pakistan, Bangladesh dan Afghanistan. *Moringa* merupakan tumbuhan berumur panjang yang berbentuk perdu atau pohon. Cabangnya sedikit, dan arah cabangnya tegak atau miring cenderung tumbuh lurus dan memanjang (Tilong, 2012).

Kelor (*Moringa oleifera* L.) diklasifikasikan sebagai berikut :

Klasifikasi :

Regnum : Plantae (Tumbuhan)

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledone

Sub kelas : Dialypetalae

Ordo : Rhoadales (Brassicales)

Famili : Moringaceae

Genus : *Moringa*

Spesies : *Moringa oleifera* L.

(Rollof *et al*, 2009 dalam Shaltout *et al.*, 2017)



Gambar 2. 1 Daun Kelor. Sumber : Tilong (2012)

Daun kelor termasuk jenis daun majemuk menyirip ganda, tersebar 2-3, tanpa stipula, atau bermetamorfosis menjadi stipula kelenjar di pangkal tangkai daun. Bunga banci, simetris, tersusun dalam malai di ketiak daun, pangkal mangkok, kelopak tersusun atas lima kelopak, mahkota tersusun atas lima kelopak, lima benang sari, bakal buah, Ada banyak bakal biji, dan buahnya Kendaka, dengan tiga kelopak, panjang sekitar 30 cm, biji besar, bersayap, tidak ada endosperma, dan organ lurus. Berdasarkan segi anatomi memiliki ciri khusus yaitu sel sawi hitam dan alang-alang pada kulit batang serta cabang. Dapat menggugurkan daunnya (berbintik-bintik) pada musim-musim tertentu (Rollof *et al*, 2009 dalam Shaltout *et al.*, 2017).

#### 1.1.2 Manfaat dan Kandungan Kimia Daun Kelor

Kelor (*Moringa oleifera* L.) memiliki manfaat yang terdapat dalam seluruh tanaman, termasuk batang, akar, biji dan daun. Daun kelor telah banyak diteliti komposisi nutrisi dan kegunaannya. Daun kelor sangat banya mengandung nutrisi, antara lain kalsium, zat besi, protein, vitamin A, vitamin B dan vitamin C (Misra *et al.*, 2014). Daun kelor mengandung zat besi tertinggi disbanding sayuran lainnya yaitu sebesar 17,2 mg/100 g (Yaméogo *et al.*, 2011).

Tanaman kelor mengandung 539 senyawa yang dikenal dalam pengobatan tradisional *Moringa oleifera* dan India, yang dapat digunakan sebagai

stimulan jantung dan peredaran darah, anti tumor, antipiretik, anti epilepsi, anti inflamasi, diuretik, anti hipertensi, penurun kolesterol, antioksidan, anti-diabetes, antibakteri, dan antijamur (Toripah *et al.*, 2014). Menurut penelitian Ojiako (2014), ekstrak daun kelor mengandung tanin 8,22%, saponin 1,75%, dan fenol 0,19%. Daun kelor mengandung bahan aktif seperti flavonoid, saponin, tanin dan polifenol sebagai agen antibakteri. (Sally *et al.*, 2014 *dalam* Veftisia *et al.*, 2016). Mekanisme kerja bahan aktif antibakteri ini adalah melisiskan bakteri dengan meningkatkan permeabilitas dinding sel bakteri, menghancurkan membran sel bakteri (Esimone *et al.*, 2006).

Daun kelor (*Moringa oleifera* L.) berpotensi sebagai antiinflamasi. Menurut analisis fitokimia ekstrak tumbuhan kelor, mengandung senyawa flavonoid, saponin dan polifenol yang diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi. Studi lanjutan yang dilakukan oleh Lutfiana (2013) menguji aktivitas antiinflamasi daun kelor dengan metode stabilisasi membran sel darah merah, dan menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang efektif dengan memberikan perlindungan pada sel darah merah, pada konsentrasi 1000 ppm (1mg/ml) dari larutan hipotonik. Membran sel terinduksi.

Kelor memiliki julukan *Miracle Tree* dan *Mother's Best Friend* karena memiliki sifat yang sangat bermanfaat bagi kesehatan serta mengatasi kekurangan nutrisi. Kelor sangat berpotensi sebagai bahan baku dan bahan dasar dalam pembuatan kosmetik, obat-obatan dan perbaikan lingkungan yang terkait dengan cemaran dan kualitas air bersih. daun kelor mengandung antioksidan tinggi dan antimikrobia Hal ini disebabkan oleh adanya kandungan asam askorbat, flavonoid, fenolic dan karoteinoid (Moyo *et al.*, 2011).

Menurut hasil penelitian, daun kelor mengandung vitamin A, C, B, kalium, kalsium, protein, dan besi. Bahkan dalam jumlah sangat tinggi yang mudah dicerna dan diasimilasi oleh tubuh manusia. Tidak hanya itu, ternyata kelor juga mengandung sekitar 40 antioksidan dalam pengobatan tradisional. Di

India daun kelor digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mencegah lebih dari 300 penyakit (Krisnadi, 2015).

Gopalakrishnan (2016) menyatakan kandungan daun Kelor adalah sebagai berikut :

Tabel 2. 1 Kandungan Nutrisi Daun Kelor Segar

<b>Kandungan</b>	<b>Daun Segar</b>
Kalori (kal)	92
Protein (g)	6.7
Lemak (g)	1.7
Karbohidrat (g)	12.5
Serat (g)	0.9
Vitamin B1 (mg)	0.06
Vitamin B2 (mg)	0.05
Vitamin B3 (mg)	0.8
Vitamin C (mg)	220
Vitamin E (mg)	448
Kalsium (mg)	440
Magnesium (mg)	42
Fosfor (mg)	70
Potassium (mg)	259
Tembaga (mg)	0.07
Besi (mg)	0.85
Sulphur (mg)	-

Sumber : Gopalakrishnan *et al.* (2016)

dr. Gary Bracey mengatakan bahwa bubuk daun kelor mengandung vitamin A 10 kali lipat vitamin A wortel, vitamin B1 4 kali lipat dari daging babi, vitamin B2 50 kali lipat sarden, vitamin B3 50 kali lipat kacang-kacangan, dan vitamin E 4 kali lipat. minyak jagung. 4 kali lebih banyak -karoten daripada wortel, 25 kali lebih banyak zat besi daripada bayam, 6 kali lebih banyak seng daripada almond, 15 kali lebih banyak potasium daripada pisang, 17 kali lebih banyak kalsium dan 2 kali lebih banyak susu daripada pisang. 9 kali lebih banyak protein dari yogurt, 6 kali lebih banyak asam amino dari yogurt, 2 kali lebih banyak polifenol dari bawang putih, 5 kali lebih banyak serat dari anggur merah, 100 kali lebih banyak GABA (asam

$\gamma$ -aminobutyric) dari beras merah. (Kurniasih, 2013 dalam Berawi *et al.*, 2019).

## 1.2 Inflamasi

Inflamasi adalah respon terhadap cedera jaringan dan infeksi. Ketika proses inflamasi berlangsung, terjadi reaksi vaskuler dimana cairan, elemen-elemen darah, sel darah putih (leukosit), dan mediator kimia berkumpul pada tempat cedera jaringan atau infeksi. Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan dimana tubuh berusaha untuk menetralkan dan membasmi agen-agen yang berbahaya pada tempat cedera dan untuk mempersiapkan keadaan untuk perbaikan jaringan. Inflamasi merupakan suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologi. Respon inflamasi ditandai oleh kondisi berupa *rubor* (kemerahan), *kalor* (panas), *dolor* (nyeri), tumor (pembengkakan) dan gangguan fungsi (Sukmawati *et al.*, 2015).

Faktor-faktor yang berinteraksi satu dengan yang lain dan berperan pada inflamasi, menurut Baratawidjaja (2014) :

- 1) Faktor plasma : immunoglobulin, komplemen, sistem aktivasi kontak koagulasi fibrinolitik.
- 2) Sel-sel inflamasi : neutrofil, mastosit, eosinofil, monosit, fagosit.
- 3) Sel endotel dan adhesi
- 4) Trombosit
- 5) Limfosit
- 6) Sitokin

Disimpulkan bahwa inflamasi ditandai oleh perpindahan cairan, protein plasma, dan leukosit dari sirkulasi ke jaringan sebagai respons terhadap bahaya (Baratawidjaja, 2014).

Respon inflamasi dalam tubuh ditandai dengan adanya berbagai mediator, seperti pro inflamasi sitokin berupa IL-1, Tumor Necrosis Factor (TNF), Interferon (INF)-c, IL-6, IL-12, dan IL-18. Selain itu Nitric Oxidase dan COX-2 menstimulasi produksi dari mediataor pro-inflamasi. Antiinflamasi sitokin

seperti IL-4, IL-10, IL-13, dan IFN- $\alpha$  bekerja secara antagonis terhadap pro-inflamasi sitokin (Muller *et al.*, 2010)

Rasa sakit merupakan simptom yang paling umum ketika terjadi inflamasi dan dapat mengurangi kualitas hidup. Telah banyak berbagai jenis terapi yang dikembangkan untuk mengurangi rasa sakit yang diakibatkan oleh inflamasi. Terapi konvensional untuk inflamasi dirasa tidak memuaskan baik dari segi efikasi dan toksisitas. Oleh karena itu diperlukan antiinflamasi yang poten dan efektif terutama untuk pengobatan penyakit kronis (Cruz *et al.*, 2016)

### 1.2.1 Mekanisme Inflamasi

Inflamasi merupakan respon fisiologis terhadap berbagai rangsangan seperti infeksi. Peradangan dimulai dengan peradangan akut, yang merupakan respons awal terhadap kerusakan jaringan. Peradangan akut memiliki dua komponen utama, yaitu perubahan vaskular dan aktivitas sel. Penyempitan pembuluh darah terjadi dalam beberapa detik setelah cedera, dan kemudian terjadi vasodilatasi arteri kecil, yang menyebabkan peningkatan aliran darah dan menyebabkan kemerahan dan pembengkakan, yang merupakan tanda khas peradangan. Pembuluh darah kecil menjadi lebih permeabel, dan cairan kaya protein mengalir ke jaringan ekstrasvaskular, meningkatkan viskositas darah dan memperlambat aliran darah. Setelah pembuluh darah tidak bergerak, sel darah putih, terutama neutrofil, mulai menumpuk di permukaan endotel pembuluh darah. Kontraksi sel endotel menyebabkan pembelahan antar sel di venula di belakang kapiler untuk meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Sel endotel berkontraksi segera setelah 15-30 menit pengikatan dengan histamin, bradikinin, dan leukotrien, dan kemudian TNF dan IL-1 meningkat. Peningkatan permeabilitas vaskular menyebabkan cairan kaya protein dan sel darah mengalir ke jaringan ekstrasvaskular. Hal ini akan menyebabkan tekanan osmotik cairan interstisial meningkat, dan cairan tersebut masuk ke dalam jaringan sehingga terjadi penimbunan cairan kaya protein yang disebut eksudat, sehingga menimbulkan edema sebagai manifestasi inflamasi. (Sherwood, 2011).

Setelah darah meningkat, aktivitas sel berperan dalam aliran ke daerah yang terluka. Setelah antibodi mengikat antigen, sel yang rusak dan sel mast melepaskan bahan kimia melalui aktivasi komplemen dan produksi sitokin, sel darah putih dan trombosit tertarik ke area ini. Trombosit yang memasuki area cedera merangsang pembekuan darah untuk mengisolasi infeksi dan mengontrol perdarahan. Penarikan leukosit yang meliputi neutrofil dan monosit ke daerah cedera disebut kemotaksis. Sel-sel yang tertarik ke daerah cedera akhirnya akan berperan melakukan penyembuhan (Carrillo *et al.*, 2017). Urutan kejadian ekstrasvasi leukosit dari lumen vaskular ke ekstrasvaskular: (1) marginasi dan rolling, (2) adhesi dan transmigrasi antar sel endotel, dan (3) migrasi pada jaringan interstitial terhadap suatu rangsang kemotaktik. Mediator kimiawi kemoatraktan dan sitokin tertentu memengaruhi proses ini dengan mengatur ekspresi permukaan atau aviditas molekul adhesi (Mitchell *et al.*, 2015).

Kerusakan sel yang terkait dengan inflamasi berpengaruh terhadap selaput membran sel yang menyebabkan leukosit mengeluarkan enzim-enzim lisosomal terutama metabolit asam arakidonat. Sebagian metabolit asam arakidonat dirubah oleh enzim COX menjadi prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin. Sebagian lain hasil metabolit asam arakidonat diubah oleh enzim lipoxigenase menjadi leukotrien. Leukotrien merupakan produk akhir dari metabolisme asam arakidonat pada jalur lipoxigenase (Robert *et al.*, 2015).

Enzim COX-1 mengkatalisis pembentukan prostaglandin, yang bertanggung jawab untuk melakukan fungsi regulasi fisiologis. Sebaliknya, enzim COX-2 tidak ditemukan di jaringan dalam kondisi normal, tetapi diinduksi oleh berbagai rangsangan, seperti endotoksin, sitokin, mitogen, dan produksi prostaglandin selama peradangan, nyeri, dan respons panas. Enzim COX-2 dapat diinduksi jika terjadi inflamasi, mitosis, atau tumorigenesis (Ricciotti & Fitzgerald, 2011).

Pembentukan metabolit asam arakidonat dan perannya dalam peradangan  
Cara kerja obat NSAID terutama didasarkan pada penghambatan sintesis

prostaglandin, di mana kedua jenis siklooksigenase diblokir. NSAID ideal yang diharapkan dapat menghambat COX-2 (peradangan) tetapi tidak COX-1 (melindungi mukosa lambung), dan juga menghambat lipoxigenase (pembentukan leukotrien) (Katzung, 2013).

### 1.2.2 Tanda-Tanda Inflamasi

#### a. Kemerahan (*rubor*)

Gejala selanjutnya yang muncul adalah kemerahan (redness), yang biasanya terlihat pertama kali pada area yang meradang. Ketika respons inflamasi dimulai, arteri yang memasok darah ke area tersebut akan melebar, memungkinkan lebih banyak darah mengalir ke mikrosirkulasi lokal. Pembuluh darah yang sebelumnya kosong atau sebagian meregang dengan cepat dan terisi darah. Kondisi ini disebut hiperemia atau kongesti, dan menyebabkan kemerahan lokal akibat peradangan akut (Price *et al.*, 2005).

#### b. Rasa panas (*kalor*)

Perasaan panas dan kemerahan terjadi secara bersamaan. Sensasi terbakar disebabkan oleh volume darah di tempat peradangan lebih besar daripada volume darah di daerah lain di sekitar peradangan. Demam jenis ini terjadi ketika terjadi di permukaan kulit. Pada saat yang sama, jika itu terjadi jauh di dalam tubuh, itu tidak dapat dilihat dan dirasakan (Price *et al.*, 2005).

#### c. Rasa sakit (*dolor*)

Nyeri yang disebabkan oleh peradangan dapat disebabkan oleh peningkatan tekanan lokal yang disebabkan oleh peregangan jaringan yang disebabkan oleh edema dan adanya pengeluaran zat-zat kimia atau mediator nyeri seperti prostaglandin, histamin, bradikinin yang dapat merangsang saraf perifer di sekitar radang sehingga dirasakan nyeri (Wijaya *et al.*, 2015).

#### d. Pembengkakan (tumor)

Gejala inflamasi yang paling jelas adalah pembengkakan yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler, peningkatan aliran darah dan cairan ke jaringan yang cedera, sehingga protein plasma dapat keluar dari pembuluh darah ke ruang interstisial. (Soenarto, 2015).

e. *Functionolaesa*

*Functionolaesa* adalah rusaknya fungsi jaringan akibat proses inflamasi. Gerakan yang terjadi di area peradangan, baik secara sadar atau refleks, ditekan oleh rasa sakit, dan pembengkakan tubuh yang parah menyebabkan berkurangnya gerakan jaringan. (Wijaya *et al.*, 2015).

### 1.2.3 Macam-Macam Inflamasi

Macam-macam inflamasi dibedakan menjadi dua macam:

1) Inflamasi akut

Pada peradangan akut, prosesnya berlangsung dari beberapa menit hingga beberapa hari, dan ciri utamanya adalah eksudasi cairan dan protein plasma serta migrasi sel darah putih, terutama neutrofil. Karena peningkatan aliran darah dan edema, kemerahan, demam, dan tumor dapat muncul pada peradangan akut. Peradangan akut biasanya terjadi secara tiba-tiba dan ditandai dengan tanda-tanda yang khas, yaitu adanya eksudasi dan prosesus vaskuler dominan (Mitchell *et al.*, 2015).

2) Inflamasi Kronik

Peradangan kronis terjadi ketika penyembuhan peradangan akut tidak lengkap, penyebab cedera berlanjut, atau penyebabnya ringan dan berulang. Ini juga dapat disebabkan oleh respon imun. Peradangan berlangsung lama (berminggu-minggu, berbulan-bulan). Peradangan kronis ditandai dengan adanya lebih banyak limfosit, sel plasma, dan makrofag, dan biasanya disertai dengan pembentukan jaringan granulasi, yang menyebabkan fibrosis (Mitchell *et al.*, 2015).

### 1.2.4 Mediator Inflamasi

Secara garis besar mediator yang menyebabkan inflamasi menurut (Tjay & Rahardja, 2015) adalah :

- a) Prostaglandin merupakan kelompok turunan siklopentana yang dibentuk oleh hampir semua jaringan mamalia dan asam lemak tak jenuh yang memiliki berbagai aktivitas fisiologis. Prostaglandin disebut hormon topikal karena mempengaruhi proses biologis di dekat tempat pelepasan dan memiliki mekanisme penonaktifan atom di dekat tempat pelepasan. Hormon jaringan

ini memiliki rumus molekul asam lemak tak jenuh terhidroksilasi. Pada awalnya dianggap bahwa sintesis hanya di prostat, maka nama prostaglandin. Namun, belakangan diketahui bahwa senyawa tersebut dapat terbentuk secara lokal di dalam tubuh, seperti dinding lambung dan pembuluh darah, trombosit, ginjal, rahim, dan paru-paru. Sintesis, ketika membran sel rusak oleh rangsangan kimia, fisik atau mekanisme, fosfolipase diaktifkan untuk mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat. Asam lemak tak jenuh ganda ini kemudian sebagian diubah menjadi asam endoperoksida oleh siklooksigenase, dan seterusnya menjadi prostaglandin. Prostaglandin memiliki banyak efek pada pembuluh darah, ujung saraf dan sel yang terlibat dalam peradangan. Bagian lain dari asam arakidonat diubah menjadi leukotrien oleh lipoksigenase.

- b) Leukotrien adalah senyawa thiopeptide yang dibentuk oleh metabolisme asam arakidonat dan merupakan mediator inflamasi dan nyeri. Melalui jalur lipoksigenase, LTA<sub>4</sub> yang tidak stabil terbentuk, yang diubah menjadi LTB<sub>4</sub> atau LTC<sub>4</sub> oleh hidrolase, yang terakhir dapat diubah menjadi LTD<sub>4</sub> dan LTE<sub>4</sub>. Leukotrien mempunyai efek kemotaksis yang kuat pada eosinofil, neutrofil, dan makrofag serta meningkatkan bronkhokontraksi dan perubahan-perubahan dalam permeabilitas pembuluh darah. Sintesis leukotrien dapat meningkat jika penghambatan COX dapat secara tak langsung, baik prostaglandin maupun leukotrien bertanggung jawab bagi sebagian besar dari gejala peradangan.

#### 1.2.5 Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS)

Mekanisme OAINS adalah blokade sintesa prostaglandin menghambatan cyclooxygenase yaitu enzim COX-1 dan COX-2 dengan mengganggu lingkaran cyclooxygenase. Enzim COX-1 adalah enzim yang terlibat dalam produksi prostaglandin gastroprotective untuk mendorong aliran darah di gastrik dan menghasilkan bikarbonat. COX-1 berada secara terus menerus di mukosa gastrik, sel vaskular endotelial, platelets, renal collecting tubules, sehingga prostaglandin hasil dari COX-1 juga berpartisipasi dalam hemostasis dan aliran darah di ginjal. Sebaliknya enzim COX-2 tidak selalu ada di dalam jaringan, tetapi akan cepat muncul bila dirangsang oleh mediator

inflamasi, cedera atau luka setempat, sitokin, interleukin, interferon dan *tumor necrosing factor* (Hansen *et al.*, 2005).

Penggunaan OAINS nonselektif dimulai dari dosis rendah analgesik dan dinaikkan hingga dosis total anti inflamasi jika dosis rendah tidak menghilangkan gejala. OAINS nonselektif memiliki efek terhadap gastrointestinal, yaitu mencegah agregasi platelet, sehingga meningkatkan risiko pendarahan. (Felson, 2000 *dalam* Winangun, 2019)

Tabel 2. 2 Obat Anti Inflamasi Non Steroid yang umum digunakan

Obat	Dosis dan Frekuensi	Dosis Maksimum
Acetylated salicylates		
Aspirin	Untuk rasa sakit : 325-650mg setiap 4 – 6 jam Untuk inflamasi: 3.600mg/hari dalam dosis Terbagi	3.600mg
Asam Asetat		
Etodolac	800-1200mg/hari	1.200mg
Diklofenak	100-150mg/hari dalam dosis terbagi	200mg
Indometasin	25mg 2-3 x/hari atau 75mg SR 1x/hari	200mg; 150mg
Ketorolak	10mg setiap 4-6 jam	40mg
Nabumeton	500-1000mg, 1-2x sehari	2000mg
Asam Propionat		
Ibuprofen	1.200-3.200mg/hari dalam 3-4 dosis terbagi	3.200mg
Ketoprofen	150-300mg/hari dalam 3-4 dosis terbagi	300mg
Naproxen	250-500mg 2x/hari	1.500mg
Naproxen sodium	275-550mg 2x/hari	1.375mg
Fenamat		
Asam mefenamat	250mg setiap 6 jam	1.500mg
Oxikam		
Piroksikam	10-20mg/hari	20mg
Meloksikam	7,5mg sehari	15 mg

Coxib		
Celecoxib	100mg 2x/hari atau 200mg/hari	200mg
Valdecoxib	10mg/hari	10mg

Sumber: Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik (2006)

#### 1.2.6 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak merupakan obat antiinflamasi nonsteroid. Obat ini bekerja menghambat aktivitas enzim siklooksigenase yang berperan dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin yang merupakan salah satu mediator inflamasi (Kertia *et al.*, 2011). Natrium diklofenak merupakan derivat fenilasetat yang termasuk OAINS yang daya antiradanganya paling kuat dengan efek samping yang kurang dibandingkan dengan obat lainnya (seperti indometasin, piroxicam) (Tjay & Rahardja, 2015). Penghambatan OAINS terhadap enzim COX dapat ditunjukkan dengan logaritma perbandingan IC80 COX-2/COX-1. *Inhibitory concentration 80* (IC80) adalah konsentrasi yang dapat menghambat 80% aktivitas COX. Berdasarkan logaritma perbandingan tersebut diklofenak mempunyai nilai logaritma perbandingan IC80 COX-2 /COX-1 lebih kecil dari 0 dan lebih besar dari -1, hal ini berarti diklofenak lebih cenderung menghambat aktivitas COX2 tetapi juga masih mempengaruhi aktivitas COX-1 pada konsentrasi yang lebih besar, sehingga efek samping pada gastrointestinal lebih kecil (Kerr & Gailer, 2010).

Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap yang terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek lintas awal (*firstpass*) sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, Na diklofenak diakumulasi di cairan sinovialia yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Efek samping yang lazim terjadi ialah mual, gastritis, eritema kulit, dan sakit kepala. Dosis orang dewasa 100-150 mg sehari terbagi dua atau 3 dosis (Gunawan, 2007).

### 2.3.7 Metode Uji Antiinflamasi

Metode uji antiinflamasi menurut (Vogel, 2008), yaitu :

#### a. Metode pembentukan udem buatan

Teknik yang paling umum digunakan berdasarkan kemampuan agen tersebut untuk menghambat produksi udem di kaki belakang mencit setelah injeksi agen radang yang kemudian diukur volume radang. Volume udem diukur sebelum dan sesudah pemberian zat yang diuji. Beberapa iritan yang dipakai sebagai penginduksi udem antara lain formalin, kaolin, ragi, dan dekstran. Iritan yang umum digunakan dan memiliki kepekaan yang tinggi adalah karagen.

#### b. Metode pembentukan eritema

Metode ini berdasarkan pengamatan secara visual terhadap eritema pada kulit hewan yang telah dicukur bulunya. Marmut secara kimiawi dihilangkan bulunya dengan suspensi barium sulfat, 20 menit kemudian dibersihkan dengan air hangat. Hari esoknya senyawa uji disuspensikan dan setengah dosisnya diberikan 30 menit sebelum pemaparan UV. Setengahnya lagi setelah 2 menit berjalan pemaparan UV. Eritema dibentuk akibat iritasi sinar UV berjarak 20 cm diatas marmot. Eritema dinilai 2 dan 4 jam setelah pemaparan.

#### c. Metode iritasi dengan panas

Metode ini berdasarkan pengukuran luas radang dan berat udem yang terbentuk setelah diiritasi dengan panas. Mula-mula hewan diberi zat warna tripan 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 endrogen 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 udem yang terbentuk, dimana jaringan yang meradang dipotong kemudian ditimbang.

### 2.3.8 Karagenin

Karagenin diperoleh dari ekstrak rumput laut merah (Rhodopyceace). Penggunaan karagenin sebagai penginduksi radang memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi dibanding senyawa iritan lain seperti dextran 1% dan egg white fresh undiluted (Anggraini, 2008).

Karagenin dipilih karena efek yang ditimbulkan cepat, inflamasi yang ditimbulkan adalah inflamasi akut, mudah diamati, tidak menimbulkan bekas, tidak merusak jaringan, dan memang sudah biasa dilakukan dalam pengujian antiinflamasi sehingga mudah didapatkan (Morris, 2003). Konsentrasi karagenin yang biasa digunakan dalam penelitian adalah konsentrasi antara 1-3% (Necas & Bartosikova, 2013).

## 2.4 Ekstraksi

Secara umum, ekstraksi dapat didefinisikan sebagai proses pemisahan suatu zat dari beberapa campuran dengan penambahan pelarut tertentu untuk mengisolasi komponen campuran dari zat padat atau zat cair. Dalam hal ini zat yang terperangkap dalam padatan diinginkan bersifat larut dalam pelarut, sedangkan zat padat lainnya tidak dapat larut. Proses ekstraksi bertujuan untuk mendapatkan senyawa-senyawa tertentu dari bahan yang mengandung komponen-komponen aktif (Silvia *et al.*, 2018).

Proses ekstraksi senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman dapat dipengaruhi berbagai aspek, baik dari teknis penyarian maupun faktor tanaman itu sendiri. Sistem penyarian dan polaritas pelarut sangat menentukan perpindahan senyawa kimia tanaman dari dalam sel ke dalam cairan pelarut. Polaritas cairan pelarut yang digunakan bergantung dari sifat kimia senyawa aktif yang akan diekstraksi dan kemampuan menembus membran sel. Metode serta pelarut yang digunakan untuk memperoleh ekstrak menjadi faktor penting dalam optimasi proses ekstraksi komponen bioaktif dari alam (Febryanto, 2017).

Ekstraksi dapat dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu ekstraksi dengan pelarut menguap, dengan lemak dingin, dan ekstraksi dengan lemak panas. Ekstraksi minyak atsiri secara komersialnya umumnya dilakukan dengan pelarut menguap (solvent extraction). Ekstraksi dengan menggunakan pelarut adalah cara yang paling efisien dalam menghasilkan minyak yang berkualitas. Prinsip metode ekstraksi dengan pelarut menguap adalah melarutkan minyak atsiri di dalam bahan pelarut yang mudah menguap (Ikawaty, 2015).

Ekstraksi dapat dibedakan berdasarkan metode penyarian atau pelarutnya, diantaranya :

1) Cara Dingin

a. Maserasi

Maserasi merupakan metode ekstraksi sederhana yang paling banyak digunakan baik untuk skala kecil maupun skala industri, dilakukan proses perendaman sampel untuk menarik komponen yang diinginkan dengan kondisi dingin diskontinyu (A. A. B. Putra et al., 2014). Metode ekstraksi maserasi menguntungkan untuk isolasi senyawa bahan alami karena dengan perendaman akan terjadi pemecahan dinding dan membran yang ada didalam sitoplasma kemudian akan terlarut dalam pelarut organik dan ekstraksi senyawa akan berlangsung dengan sempurna. Proses perendaman ini dimaksudkan untuk melunakkan dan menghancurkan dinding sel tanaman sehingga melepaskan senyawa fitokimia terlarut (Azwanida, 2015).

b. Perkolasi

Perkolasi adalah cara penyarian dengan mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Prinsip ekstraksi dengan perkolasi adalah serbuk simplisia ditempatkan dalam suatu bejana silinder, yang bagian bawahnya diberi sekat berpori, cairan penyari dialirkan dari atas ke bawah melalui serbuk tersebut, cairan penyari akan melarutkan zat aktif dalam sel-sel simplisia yang dilalui sampel dalam keadaan jenuh. Gerakan ke bawah disebabkan oleh kekuatan gaya beratnya sendiri dan tekanan penyari dari cairan di atasnya, dikurangi dengan daya kapiler yang cenderung untuk menahan gerakan ke bawah (Anonim, 2012).

## 2) Cara Panas

### a. Sokhletasi

Sokhletasi merupakan penyarian simplisia secara berkesinambungan, cairan penyari dipanaskan sehingga menguap, uap cairan penyari terkondensasi menjadi molekul-molekul air oleh pendingin balik dan turun menyari simplisia dalam klongsong dan selanjutnya masuk kembali ke dalam labu alas bulat setelah melewati pipa sifon. Proses ini berlangsung hingga penyarian zat aktif sempurna yang ditandai dengan beningnya cairan penyari yang melalui pipa sifon atau jika diidentifikasi dengan kromatografi lapis tipis tidak memberikan noda lagi (Anonim, 2012).

### b. Refluks

Refluks merupakan metode ekstraksi dengan bantuan pemanasan dan mampu mengekstraksi andrografolid yang merupakan senyawa tahan panas (Mohan *et al.*, 2013)

Ekstraksi refluks merupakan metode ekstraksi yang dilakukan pada titik didih pelarut tersebut, selama waktu dan sejumlah pelarut tertentu dengan adanya pendingin balik (kondensor). Pada umumnya dilakukan tiga sampai lima kali pengulangan proses pada rafinat pertama. Kelebihan metode refluks adalah padatan yang memiliki tekstur kasar dan tahan terhadap pemanasan langsung dapat diekstrak dengan metode ini. Kelemahan metode ini adalah membutuhkan jumlah pelarut yang banyak (Irawan & Jos, 2010).

### c. Infusa

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan 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 yang lunak seperti daun dan bunga. Infus dapat diminum dalam keadaan panas atau dingin.

Khasiat sediaan herbal umumnya karena kandungan minyak atsiri, oleh karenanya pada pembuatan infus hendaknya menggunakan penutup, agar kandungan minyak atsiri tidak hilang selama proses pembuatan.

Infus dibuat dengan cara mencampur simplisia dengan derajat halus yang sesuai dalam panci dengan air secukupnya. Selanjutnya, panaskan campuran

di atas tangas air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90°C sambil sekali-kali diaduk. Serkai selagi panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infus yang dikehendaki.

Keuntungan dari penggunaan metode infusa adalah unit alat yang dipakai sangat sederhana sehingga biaya operasional yang diperlukan relatif rendah dan yang pasti sangat mudah digunakan oleh masyarakat karena cukup dengan merebus saja, sehingga dapat dilakukan dirumah. Sedangkan kerugian dari metode ini adalah zat-zat yang tertarik kemungkinan sebagian akan mengendap kembali apabila kelarutannya sudah mendingin (lewat jenuh), hilangnya zat-zat atsiri, dan tidak cocok untuk mengekstraksi senyawa/ simplisia yang tidak tahan terhadap pemanasan, disamping itu simplisia yang terkandung dalam zat-zat albumin akan menggumpal dan menyukarkan penarikan zat-zat berkhasiat tersebut (Ansel, 2005).

## **2.5 Taksonomi dan Morfologi Hewan Uji**

Mencit termasuk dalam genus *Mus*, sub famili murinae, famili muridae, order rodentia. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu famili dengan mencit liar. Namun jenis mencit yang paling sering dipakai pada penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan-hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada usia ke empat minggu berat badan mencit dapat mencapai 18-20 gram. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencit yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2016).

Tabel 2. 3 Data biologi mencit. Sumber : Kusumawati 2016

<b>Kriteria</b>	<b>Jumlah</b>
Berat badan (jantan)	20-40 gram
Lama hidup	1-3 tahun
Temperature tubuh	36.5 <sup>0</sup> C
Kebutuhan air	Ad libtum
Kebutuhan makan	4-5 g/hari
Pubertas	28-49 hari
Glukosa	62,8-176 mg/dL
Kolesterol	26,0-82,4 mg/dL
SGOT	23,2-48,4 IU/I
SGPT	2,10-23,8 IU/I

Mencit mempunyai ciri yaitu pada seluruh permukaan tubuhnya dipenuhi dengan rambut lembut dan berwarna putih, hidung berbentuk kerucut, bentuk badan silinder, bisa tinggal di rumah dan sawah, bobot tubuh 8-35 g dan jumlah puting susunya 5 (3+2). Mencit adalah hewan yang sering dijadikan sebagai hewan percobaan untuk pengujian suatu pengaruh obat pada manusia dan tingkat toksisitas racun. Kemampuan fisik yang dimiliki mencit yaitu meloncat (*jumping*), Mencit mampu meloncat vertikal sampai 25 cm, dibandingkan dengan tikus memiliki kekuatan yang lebih besar. Mencit mampu berenang dan menyelam dengan kecepatan 11,67 m/mencit, dan tikus dengan kecepatan 23,33 m/mencit (Priyambodo, 1995 dalam Darmawan, 2014).