

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Inflamasi

2.1.1 Patofisiologi Inflamasi

Inflamasi atau radang merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap masuknya organisme maupun gangguan lain yang merugikan bagi tubuh. Maka dari itu Inflamasi merupakan suatu reaksi dari jaringan makhluk hidup guna melawan berbagai macam rangsangan terutama yang merugikan (Soenarto,2014).

Fenomena yang terjadi dalam proses inflamasi meliputi kerusakan mikrovaskular, meningkatnya permeabilitas kapiler dan migrasi leukosit menuju jaringan radang (Chen *et al*,2018). Beberapa tanda dari terjadinya inflamasi yaitu kemerahan (*rubor*), panas (*calor*), bengkak(*tumor*), nyeri(*dolor*),dan hilangnya fungsi (*functio laesa*). (Soenarto,2014)

Reaksi radang meskipun membantu menghilangkan infeksi dan stimulus yang membahayakan serta memulai proses penyembuhan jaringan , reaksi radang dapat pula mengakibatkan kerugian dikarenakan mengakibatkan jejas pada jaringan normal misalnya pada inflamasi dengan reaksi berlebihan (infeksi berat), berkepanjangan, autoimun, atau kelainan alergi (Zhang *et al*, 2019)

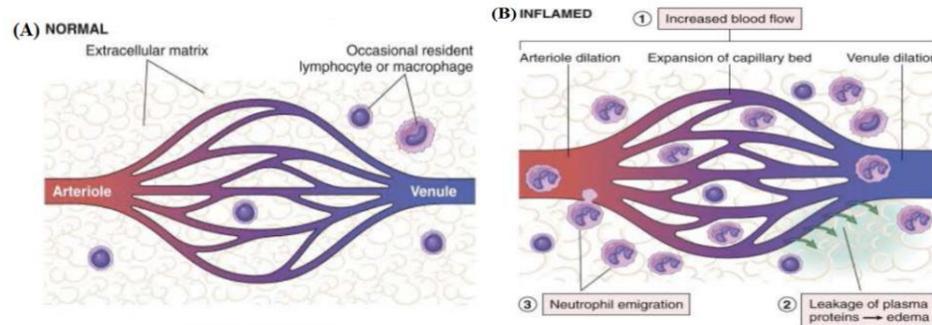
2.1.2 Jenis-jenis inflamasi

Jenis inflamasi dapat dibedakan menjadi dua macam :

2.1.2.1 Inflamasi akut

Inflamasi akut biasanya berlangsung secara singkat yaitu selama beberapa menit hingga beberapa hari, dengan gambaran utama eksudasi cairan dan protein plasma serta emigrasi sel leukosit terutama neutrofil. Tanda-tanda inflamasi seperti rubor, kalor, dan tumor pada inflamasi akut terjadi karena peningkatan aliran darah dan edema. Inflamasi akut biasanya

terjadi tiba-tiba, ditandai oleh tanda-tanda klasik yaitu rubor, calor, dan tumor, dimana proses yang lebih dominan adalah proses eksudatif dan vaskularnya (Mitchell *et al*,2015).



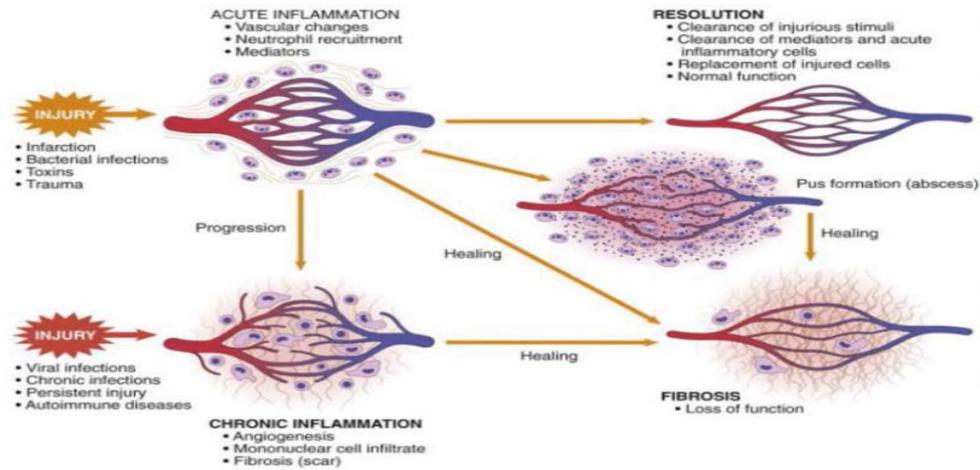
Gambar 2. 1 mekanisme inflamasi akut

(Mitchell *et al*.2015)

(A) Pada pembuluh darah yang normal. (B) Manifestasi utama pada radang akut. (1) Dilatasi pembuluh darah menyebabkan eritema dan hangat, (2) ekstravasasi cairan plasma dan protein (edema), dan (3) emigrasi dan akumulasi leukosit di tempat jejas

2.1.2.2 Inflamasi kronik

Inflamasi kronik terjadi saat penyembuhan pada radang akut hanya sebagian, bila penyebab jejas tidak kunjung hilang atau bila penyebab ringan yang timbul terus-menerus. Dapat juga diakibatkan oleh reaksi *immunolgik* dari tubuh. Radang kronik ditandai dengan lebih banyaknya ditemukan sel limfosit, sel plasma, *makrofag*, dan biasanya disertai pula dengan pembentukan granulasi jaringan yang menghasilkan fibrosis. Radang ini biasanya berlangsung cukup lama yaitu (berminggu-minggu sampai berbulan-bulan) (Mitchell *et al*,2015).



Gambar 2. 2 Hasil dari Inflamasi Kronik

(Mitchell *et al.*2015)

2.1.3 Obat-obatan antiinflamasi

Pengobatan inflamasi memiliki tujuan untuk menurunkan rasa nyeri yang dialami, yang biasanya menjadi gejala awal yang timbul dan keluhan utama terus-menerus dari pasien serta memperlambat atau membatasi proses perusakan jaringan. Obat-obat antiradang, analgesik, dan antipiretik merupakan suatu kelompok senyawa yang heterogen yang sering tidak berkaitan secara kimiawi (walaupun kebanyakan di antaranya merupakan asam organik), namun mempunyai kerja terapeutik dan efek samping tertentu yang sama (Roberts dan Morrow, 2002).

Obat antiinflamasi yang umumnya digunakan terbagi menjadi dua kelompok besar yaitu antiinflamasi golongan steroid dan antiinflamasi golongan nonsteroid (AINS). Namun, kedua golongan obat tersebut memiliki efek samping yang cukup serius pada penggunaannya apabila pemakaian tidak sesuai aturan. Karena banyaknya efek samping dari obat-obatan antiinflamasi yang umum digunakan saat ini, maka dari itu semakin banyak dikembangkan antiinflamasi yang bersifat herbal (Lee *et al.*, 2016).

Obat-obat antiinflamasi memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Aktivitas ini dapat dicapai melalui berbagai cara yaitu

menghambat pembentukan mediator radang prostaglandin, menghambat migrasi sel-sel leukosit ke daerah radang, menghambat pelepasan prostaglandin dari sel-sel tempat pembentukannya.

2.1.3.1 Obat Antiinflamasi Steroid

Obat antiinflamasi golongan steroid mempunyai mekanisme kerja menghambat fosfolipase, fosfolipase adalah suatu enzim yang memiliki fungsi melepaskan asam arakidonat dari membran lipid. contoh obat yang termasuk dalam golongan ini adalah prednison, hidrokortison, deksametason, dan betametason (Borazan & Furst, 2015).

2.1.3.2 Obat Antiinflamasi Non-Steroid (OAINS)

Obat yang termasuk ke dalam golongan ini bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Termasuk golongan obat ini adalah ibuprofen, indometasin, diklofenak, fenilbutazon, dan pirosikam (Borazan & Furst, 2015)

Semua OAINS merupakan iritan mukosa lambung, walaupun ada perbedaan gradasi antara obat-obat ini. Beberapa waktu terakhir dilaporkan bahwa adanya efek toksik pada fungsi dari ginjal maka dari itu penggunaan obat golongan OAINS perlu lebih diperhatikan (Wilmana dan Gan, 2012)

2.2 Metode Ekstraksi

2.2.1 Cara Dingin

2.2.1.1 Maserasi

Maserasi ialah proses ekstraksi simplisia memakai pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruangan. Prosedurnya dilakukan dengan merendam simplisia dalam pelarut yang cocok dalam wadah tertutup. Pengadukan dilakukan bisa meningkatkan kecepatan ekstraksi. Kelemahan dari maserasi yakni prosesnya memerlukan waktu yang agak lama.

Ekstraksi secara merata juga bisa menghabiskan beberapa besar volume pelarut yang bisa berpotensi hilangnya metabolit. Sebagian senyawa pula tidak terekstraksi secara efektif bila kurang terlarut pada temperatur kamar(27⁰C). Ekstraksi secara maserasi dilakukan pada temperatur kamar(27⁰C), sehingga tidak menimbulkan degradasi ataupun rusaknya metabolit yang tidak tahan panas (Departemen Kesehatan RI, 2006).

2.2.1.2 Perkolasi

Perkolasi ialah proses mengekstraksi senyawa terlarut dari jaringan selular simplisia dengan pelarut yang senantiasa baru hingga sempurna yang biasanya dilakukan pada temperatur ruangan. Perkolasi cukup sesuai, baik untuk ekstraksi pendahuluan ataupun dalam jumlah besar (Departemen Kesehatan RI, 2006).

2.2.2 Cara Panas

2.2.2.1 Refluks

Metode refluks adalah metode ekstraksi yang berkelanjutan. Pertama-tama Bahan yang akan diekstraksi direndam dengan cairan penyari dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan alat pendingin tegak, lalu dipanaskan sampai mendidih. Cairan penyari akan menguap, uap tersebut akan diembunkan dengan pendingin tegak dan akan kembali menyari zat aktif dalam simplisia tersebut. Ekstraksi ini biasanya dilakukan 3 kali dan setiap kali diekstraksi selama 4 jam (Departemen Kesehatan RI, 2006).

2.2.2.2 Soxhlet

Metode ekstraksi *soxhlet* adalah metode ekstraksi dengan prinsip pemanasan dan perendaman sampel. Hal itu menyebabkan terjadinya pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di

dalam dan di luar sel. Dengan demikian, metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma akan terlarut ke dalam pelarut organik. Larutan itu kemudian menguap ke atas dan melewati pendingin udara yang akan mengembunkan uap tersebut menjadi tetesan yang akan terkumpul kembali. Bila larutan melewati batas lubang pipa samping soxhlet maka akan terjadi sirkulasi. Sirkulasi yang berulang itulah yang menghasilkan ekstrak yang baik (Departemen Kesehatan RI, 2006).

2.2.2.3 Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan secara terus menerus) pada suhu yang lebih tinggi dari suhu ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada suhu 40-50°C (Departemen Kesehatan RI, 2006).

2.2.2.4 Infusa

Infusa adalah ekstraksi dengan pelarut air pada suhu penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih), suhu terukur (96-98°C) selama waktu tertentu (15-20 menit) (Departemen Kesehatan RI, 2006).

2.2.2.5 Dekokta

Dekok adalah infusa pada waktu yang lebih lama dan suhu sampai titik didih air, yaitu pada suhu 90-100°C selama 30 menit (Departemen Kesehatan RI, 2006).

2.3 Uraian Tumbuhan

Alpukat (*Persea americana* L.) yang termasuk dalam famili tumbuhan Lauraceae yang banyak tumbuh di daerah tropis dan subtropis (Katja *et.al.*, 2009). Buah ini merupakan salah satu jenis buah yang digemari masyarakat karena selain rasanya yang enak juga mengandung antioksidan yang tinggi (Afrianti, 2010). Namun demikian, daun alpukat yang

merupakan salah satu hasil produk pertanian yang belum dimanfaatkan secara maksimal (Dewi dan Sulistyowati, 2013).

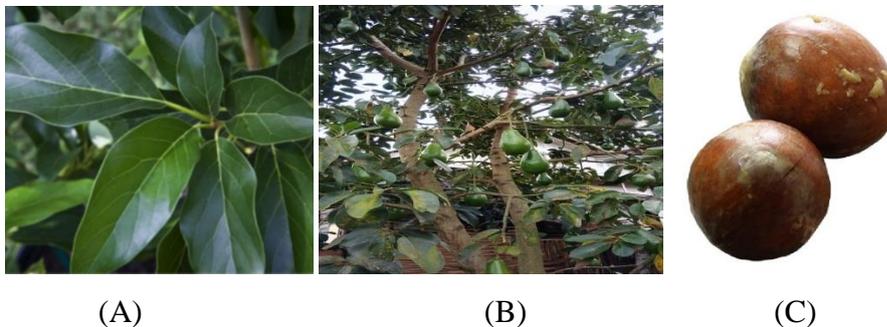
2.3.1 Morfologi *Persea americana* L.

Tanaman alpukat berupa pohon dengan ketinggian 3-10 m, rating tegak dan berambut halus, daun berdesakan di ujung ranting, bentuk bulat telur atau corong, awalnya berbulu pada kedua belah permukaannya dan lama-kelamaan menjadi licin. Bunga alpukat berupa malai dan terletak di dekat ujung ranting, bunganya sangat banyak berdiameter 1-1.5 cm, berwarna kekuningan, berbulu halus dan benang sari dalam 4 karangan, buah alpukat berbentuk bola lampu sampai bulat telur, berwarna hijau kekuningan berbintik ungu, gundul/halus dan harum, daun berbentuk bola dan hanya terdapat satu daun dalam 1 buah (Handayani dan Citra, 2009).

Tanaman alpukat memiliki daun tunggal, memiliki panjang tangkai sekitar 1,5-5 cm, letaknya berdasarkan di ujung ranting, bentuknya lonjong sampai bundar telur memanjang (oval), tebal seperti kulit, ujung dan pangkal runcing, tepi rata kadang-kadang agak menggulung ke atas, mempunyai bentuk tulang daun yang menyirip, panjang daun sekitar 10-20 cm dan lebar 3-10 cm. Daun muda warnanya kemerahan dan berambut rapat, sedangkan daun tua warnanya hijau dan gundul (Andi, 2009).

Buah alpukat jenis unggul berbentuk lonjong, bola atau bulat telur dan bulat tidak simetris, panjang 9-11.5 cm, memiliki massa 0.25-0.38 kg, berwarna hijau atau kekuningan, berbintik-bintik ungu, buahnya memiliki kulit yang lembut dan memiliki warna yang berbeda-beda. Biasanya warna buah alpukat bervariasi dari warna hijau tua sampai kecoklatan. Buah alpukat berdaun satu dengan bentuk seperti bola berdiameter 6.5-7.5 cm, keping daun berwarna putih kemerahan. Buah alpukat memiliki daun yang besar berukuran 5.5 x 4 cm (Andi, 2009).

Bunga alpukat bersifat sempurna (*hermaprodit*), tetapi sifat pembungaannya *dichogamy*, artinya tiap bunga mekar 2 kali berselang, menutup antara 2 mekar dalam waktu yang berbeda. Berdasarkan sifat pembungaannya, tanaman alpukat dibedakan menjadi 2 tipe. Tipe A: bunga betina mekar pada pagi hari sedangkan bunga jantan mekar pada sore hari pada hari berikutnya. Tipe B: bunga betina mekar pada sore hari dan bunga jantan mekar pada pagi hari berikutnya (Andi,2009).



Gambar 2. 3 Morfologi Tanaman Alpukat

(Sumber : Google)

Keterangan A : Daun alpukat ; B : Batang alpukat ; C : Daun alpukat

2.3.2 Klasifikasi *Persea americana* L.

Dalam penulisan taksonomi tanaman, tanaman alpukat dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae* (Tumbuhan)
- Sub Kingdom : *Tracheobionta* (Tumbuhan berpembuluh)
- Super Divisi : *Spermatophyta* (menghasilkan daun)
- Divisi : *Magnoliophyta* (tumbuhan berbunga)
- Kelas : *Magnoliopsida* (berkeping dua/dikotil)
- Sub Kelas : *Magnoliidae*
- Ordo : *Ranales*
- Famili : *Lauraceae*
- Genus : *Persea*
- Spesies : *Persea americana* L. (Andi,2009).

Alpukat memiliki berbagai macam jenis tanaman berdasarkan klasifikasi varietas. Berdasarkan sifat ekologis, alpukat terdiri dari 3 jenis keturunan/ras, yaitu ras Meksiko, ras Guatemala, dan ras Hindia Barat (Chandra *et.al*, 2013).

2.3.3 Kandungan Fitokimia Dau Alpukat (*Persea american L*).

Kandungan fitokimia merupakan senyawa-senyawa aktif pada tumbuhan memiliki ciri, cita rasa, warna, dan aroma yang khas (Patel, 2013). Adapun kandungan fitokimia daun alpukat secara lengkap dijelaskan oleh Arukwe *et.al* (2012).

Flavonoid merupakan senyawa yang dapat berperan sebagai pelindung dari sinar UV, sebagai zat pewarna, serta perlindungan dari berbagai penyakit. Sebagai polifenol, banyak studi telah membuktikan manfaat dari flavonoid untuk kesehatan manusia, antara lain sebagai anti kanker, antiinflamatori, antioksidan, antialergi, antiviral, anti melanogenesis, dll (Nugroho,2017).

Tabel 2. 1 Senyawa Fitokimia dari Daun, Buah, Daun.

Konstituen	Daun	Buah	Biji
Saponin	1.29±0.08	0.14±0.01	19.21±2.81
Tanin	0.68±0.06	0.12±0.03	0.24±0.12
Flavonoid	8.11±0.14	4.25±0.16	1.90±0.07
Glikosida sianogen	ND	ND	0.06±0.02
Alkaloid	0.51±0.21	0.14±0.00	0.72±0.12
Fenol	3.41±0.64	2.94±0.13	6.14±1.28
Steroid	1.21±0.14	1.88±0.19	0.09±0.00

Sumber : Arukwe *et.al* 2012

Keterangan ND : *Not Detected* (tidak terdeteksi).

Satuan : mg/100gr

Tumbuhan alpukat mengandung banyak senyawa kimia seperti saponin, tannin, flavonoid, alkaloid, fenol, dan steroid. Kandungan flavonoid dan tannin terbesar terdapat pada daunnya. Tannin dapat mempercepat penyembuhan luka dan radang

membran mukus. Sementara flavonoid dengan super antioksidan kuat larut air, digunakan sebagai antiinflamasi, antikanker dan antihipertensi. Alkaloid digunakan sebagai dasar *agent* medis untuk analgetik dan efek *bactericidal* (Arukwe *et.al* , 2012).

Saponin merupakan sebuah senyawa yang mudah larut dalam air dan bersifat racun terhadap ikan atau hewan berdarah dingin lainnya. Selain itu, saponin juga memiliki manfaat sebagai senyawa antiinflamasi (Nugroho,2017).

Senyawa fenolik dikenal sebagai salah satu bagian terpenting pada tanaman dan memiliki kemampuan untuk menangkal radikal bebas. Senyawa fenolik mampu bertindak sebagai antioksidan dengan menyumbang elektron kepada radikal bebas (Kawamura *et al*, 2011). Senyawa ini dapat mencegah penyakit jantung, mengurangi peradangan, dan diabetes (Khoddami *et al*. 2013).

2.4 Metode Pengujian Antiinflamasi

2.4.1 Metode Pembuatan Udem Buatan

Merupakan sebuah teknik yang paling sering digunakan berdasarkan kemampuan agen tersebut untuk menghambat produksi udem di kaki belakang tikus 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 (Vogel, 2008).

2.4.2 Metode Pembentukan Eritema

Metode ini berdasarkan pengamatan secara visual terhadap eritema pada kulit hewan yang telah dicukur bulunya. Marmot 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 (Vogel, 2008).

2.4.3 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 (Vogel,2008).

2.4.4 Metode pembentukan kantong granuloma

Metode ini berdasarkan pengukuran volume eksudat yang terbentuk di dalam kantong granuloma. Mula-mula benda terbentuk pellet yang terbuat dari kapas 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 timbul granuloma (Vogel, 2008).

2.4.5 Metode Iritasi Pluera

Metode ini berdasarkan pengukuran volume eksudat yang terbentuk karena iritasi dengan induktor radang. Adanya aktivitas obat yang diuji ditandai dengan berkurangnya volume eksudat. Obat diberikan secara oral. Satu jam kemudian disuntik dengan inductor radang seperti formalin secara intra pleura. Setelah 24 jam, hewan dibunuh dengan eter lalu rongga pleura dibuka dan volume eksudat diukur (Vogel,2008)

2.4.6 Metode induksi oxazolon udem telinga mencit

Metode ini menggunakan telinga tikus sebagai media induksi udem. Telinga tikus diberi larutan oxazolon 2% sebanyak 0.01 ml . setelah itu dibiarkan 24 jam untuk mengetahui peningkatan udem pada telinga. Kemudian hewan dibius dan dikorbankan kemudian dibuat preparat dari telinga yang diinduksi oxazolon. Peningkatan udem dilihat dari perbedaan berat preparat. (Vogel, 2008).

2.5 Karagenin

Karagenin merupakan poli sakarida yang didapat dari berbagai macam spesies alga merah dan juga rumput laut. Karagenin adalah galaktan tersulfatasi linier hidrofilik. Polimer ini merupakan pengulangan unit disakarida. Galaktan tersulfatasi ini diklasifikasikan menurut adanya unit 3,6-*unhydro galactosei* dan posisi gugus sulfat. Tiga jenis komersial yang paling penting adalah karagenin iota, karagenin kappa dan karagenin lambda. (Sormin *et al.*2018).

Mekanisme atau cara kerja karagenin dalam menimbulkan inflamasi dalam bentuk edema dan *hiperalgesia* dengan mekanisme induksi COX-2 yang akan menghasilkan prostaglandin. Prostaglandin yang dilepaskan akan berinteraksi dengan jaringan di sekitarnya dan menyebabkan perubahan vaskular pada pembuluh darah yang merupakan awal mula terjadinya edema (Necas dan Bartosikova,2013). Ada tiga fase pembentukan edema yang diinduksi oleh karagenin. Fase pertama terjadi degranulasi sel *mast* sehingga terjadilah pelepasan *histamin* dan *serotonin* (1 jam). Fase kedua adalah pelepasan *bradikinin* yang terjadi pada 1,5 hingga 2,5 jam setelah induksi, dan terjadi pelepasan prostaglandin pada fase terakhir (3-4 jam) (Murugananthan and Gowda, 2012). Secara umum Karagenin sudah sering digunakan sebagai zat yang dapat menimbulkan radang (udem) untuk membuktikan aktivitas antiinflamasi dan merupakan model hewan sederhana untuk mengevaluasi respon radang tanpa adanya cedera atau kerusakan pada kaki yang meradang (Necas & Bartosikova,2013).