**BAB II**

**TINJAUAN PUSTAKA**

* 1. **Uraian Tumbuhan**

Uraian tumbuhan meliputi daerah tumbuhan, nama tumbuhan, nama asing, morfologi tumbuhan, sistematika tumbuhan, kandungan kimia, dan kegunaan tumbuhan.

* + 1. **Morfologi Tumbuhan**

Riset kayu akar bajakah oleh siswa SMA Palangkaraya yang memenangkan penghargaan internasional menunjukan bahwa indonesia memiliki potensi besar dalam hal penelitian dibidang kesehatan. Akar bajakah adalah salah satu tumbuhan yang hidup di provinsi Kalimantan tengah. Termasuk bajakah tampala salah satu spesies tumbuhan dari genus *Spatholobus* yang tersebar dan banyak hidup didaerah Asia, dimana 29 spesies diantaranya tumbuh dan hidup di hutan Asia Tenggara. (Maulina,2019)

Tanaman akar bajakah *(Spatholobus Littoralis Hassk)* merupakan tanaman merambat pada pohon kayu dari suku *phaseolea* dengan ketinggian ±50 meter, yang memiliki 29 spesies yang tumbuh di hutan tropis indonesia (Fitriani dkk, 2020).

* + 1. **Sistematika Tumbuhan**

Sistematika tumbuhan akar bajakah (*Spatholobus Littoralis Hassk)* dan Herbarium Medenese (MEDA) Sumatera Utara berikut :

Kingdom : Plantae

Divisio : Spermatophyta

 Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Fabales

Famili : Fabaceae

Genus : Spatholobus

Spesies : *Spatholobus Littoralis Hassk*

Nama Lokal : Akar Bajakah



**Gambar 2.1** Akar Bajakah

* + 1. **Nama Daerah**

Nama bajakah yang dalam bahasa dayak artinya akar bukan satu spesies tumbuhan tertentu (Maulina. 2019). Salah satu keanekaragaman hayati yang berpotensi sebagai obat tradisional adalah bajakah (Anshari,2012).

* + 1. **Kandungan Kimia**

Telah dilakukan uji skrining fitokimia bahwa kandungan dari metabolit sekunder ekstrak kayu akar bajakah terdapat senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid, dan fenolik.

Kandungan senyawa kimia pada tumbuhan juga tergantung pada lingkungan tempat tumbuh. Bajakah yang telah diteliti peneliti sebelumnya adalah tanaman akar bajakah tampala yang tumbuh di hutan Kalimantan Tengah, sedangkan untuk akar bajakah yang tumbuh di Kalimantan Timur belum diketahui secara pasti kandungan metabolit sekundernya dan khasiat farmakologisnya. Terdapat berbagai jenis tanaman akar bajakah di Kalimantan Timur, diantaranya tanaman akar bajakah merah dan akar bajakah putih. Dari kedua jenis tanaman akar bajakah tersebut belum diketahui secara pasti jenis tanaman akar bajakah dan bagian tanaman mana yang mengandung senyawa metabolit dalam jumlah/konsentrasi yang tertinggi (kuantitatif). Penelitian lainnya Kulit dan batang kayu bajakah juga mengandung senyawa alkaloid, terpenoid dan fenolik (Maulina et al., 2019).

* + 1. **Khasiat dan Kegunaan**

Kandungan senyawa metabolit sekunder ini dapat mengobati berbagai penyakit degeneratif, seperti diabetes, kanker, tumor dan lain-lain. Hal ini diperkuat dengan penelitian yang telah di lakukan (Syarifah et al., 2019). ang menyatakan bahwa akar bajakah tampala dapat mengobati penyakit kanker. menyatakan bahwa ekstrak batang bajakah tampala rata-rata mengandung kadar fenolik sebesar 12,33mg GAE/g.( Ayuchecaria et al .2020). Bajakah tampala juga terbukti mampu memiliki aktifitas mempercepat proses penyembuhan luka Berdasarkan pengalaman secara turun-temurun dari masyarakat, air rebusan dari akar bajakah dapat digunakan sebagai obat sakit perut, diare maupun disentri. Penggunaanya adalah sebagai obat tradisional oleh masyarakat setempat adalah dengan cara meminum air rebusan batangnya (Saputera,2019).

* 1. **Skrining Fitokmia**

Skrining fitokimia merupakan cara mengidentifikasi senyawa kimia metabolit sekunder tumbuhan. Metode skrining fitokimia dilakukan dengan cara melihat reaksi pengujian warna dengan menggunakan pereaksi. Beberapa senyawa metabolit sekunder yang diidentifikasi pada skrining fitokimia adalah :

* + 1. **Alkaloid**

Alkaloid merupakan golongan senyawa metabolit sekunder terbesar dalam tumbuhan, berupa senyawa bersifat basa mengandung satu atau lebih atom nitrogen, umumnya terdapat dalam cincin heterosiklik. Alkaloida sering bersifat racun bagi manusia tetapi banyak juga yang mempunyai kegiatan fisiologi. bermanfaat dan digunakan secara luas dalam bidang pengobatan (Harbone, 1987).

Alkaloida berupa kristal tidak berwarna meskipun ada juga berwarna contohnya berberin dan serpentin. Ada yang berupa cairan pada suhu kamar, contohnya nikotin tetapi umumnya berupa kristal. Alkaloida bebas tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik. Garam alkaloida dalam larutan air akan mengendap dengan penambahan basa (Harbone,1987).

Berdasarkan letak atom nitrogen, alkaloid dibagi menjadi dua golongan :

1. Golongan non heterosiklik, disebut juga protoalkaloida, yaitu alkaloid yang mana atom N-nya berada pada rantai samping yang alifatis. Contohnya Efedrina yang terdapat pada *Ephedra distachia.*



**Gambar 2.2** Alkaloid Non Heterosiklik

(Julianto,2019)

1. Golongan heterosiklik, yakni atom N-nya terdapat dalam cincin heteroksiklik, dibagi menjadi 12 golongan berdasarkan struktur cincinnya yaitu piridin, piperidin, indol, imidazole, fenantren, tropan, purin, xanthin, quinolin, isoquinolin, steroid, amina.



**Gambar 2.3** Contoh struktur alkaloid heterosiklis (Papaverin)

(julianto,2019)

* + 1. **Flavonoid**

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder termasuk salah satu senyawa golongan fenol terbesar di dalam tumbuh-tumbuhan, terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar, kayu, tepung sari, bungan, buah dan biji. Struktur flavonoid dapat digambarkan sebagai deretan senyawa C6-C3-C6, artinya terdapat dua gugus C6 (cincin benzen tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga karbon (Robinson, 1995).

Flavonoid biasanya terdapat dalam bentuk aglikon yang terikat pada gula sebagai glikosida dan terdapat dalam beberapa bentuk kombinasi glikosida, dapat diklasifikasikan dalam beberapa golongan seperti senyawa flavon, isoflavon, flavonol, dan khalkon (Harbone, 1987).

**Gambar 2.4** Struktur Dasar Flavonoid

(julianto,2019)

* + 1. **Tanin**

Tanin adalah senyawa fenol yang tersebar luas pada tumbuhan berpembuluh, biasanya terdapat pada daun, buah, kulit kayu dan batang. Kadar tanin yang tinggi mempunyai arti penting bagi tumbuhan yakni pertahanan bagi tumbuhan dan membantu mengusir hewan pemakan tumbuhan. Tanin terkondensasi terdapat pada paku-pakuan, gimnospermae, dan angiospermae, sedangkan tanin terhidrolisis penyebarannya terdapat pada tumbuhan berkeping dua (Harbone, 1987).

Tanin merupakan senyawa umum yang terdapat dalam tumbuhan yang berpembuluh, yang memliki gugud fenol, memiliki rasa sepat dan mampu menyamak kulit karena kemampuannya menyambung silang protein. Jika bereaksi dengan protein memebentuk kopolimer mantap yang tidak larut dalam air. Tanin secara kimia dikelompokan menjadi 2 golongan yaitu yaitu tanin :

1. Tanin terkondensasi/flavon, secara biosintesis dapat dianggap terbentuk dengan cara kondensasi katekin tunggal yang membentuk senyawa dimer dan kemudian oligomer yang lebih tinggi
2. Tanin terhidrolisis, mengandung ikatan ester yang dapat terhidrolisis jika didihkan dalam asam klorida encer

**Gambar 2.5** Contoh Struktur Tanin Terhidrolisis

(julianto,2019)

* + 1. **Saponin**

Saponin adalah glikosida triterpena dan sterol yang telah terdeteksi dalam lebih dari 90 genus pada tumbuhan. Glikosida adalah suatu kompleks antara gula pereduksi (glikon) dan bukan gula (aglikon). Banyak saponin yang mempunyai satuan gula sampai 5 dan komponen yang umum ialah asam glikuronat. Adanya saponin dalam tumbuhan ditunjukan dengan pembentukan busa yang sewaktu mengekstraksi tumbuhan atau mempekatkan tumbuhan (Harbone, 1987).

Berdasarkan strukturnya saponin dapat dibedakan menjadi dua macam yaitu saponin yang mempunyai rangka glikosida triterpenoid dan glikosida steroid reaksi identifikasi lain adalah saponin mempunyai kemampuan menghemolisis sel darah merah. Saponin mempunyai rasa pahit yang menusuk, dan dapat menyebabkan bersin dan bersifat racun bagi hewan berdarah dingin, banyak diantaranya digunakan sebagai racun ikan (Harbone, 1987).

**Gambar 2.6** Contoh Struktur Saponin

(julianto,2019)

* + 1. **Steroid/Terpenoid**

Steroid adalah triterpenoid yang kerangka dasarnya berupa struktur siklopentana perhidrofenantren. Triterpenoid adalah senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprena dan secara biosintesis terbentuk melalui senyawa perantara skualena ini merupakan suatu senyawa hidrokarbon C-30 asiklik. Senyawa skualena ini merupakan senyawa tidak berwarna, dan berbentuk kristal, mempunyai titik leleh tinggi dan bersifat optis aktif. Adapun senyawa triterpenoid dapat dibagi menjadi empat golongan yaitu triterpenoida sebenarnya, steroid, saponin dan glikosida jantung. Uji yang biasa digunakan adalah reaksi Lieberman-Bouchard yang dengan kebanyakan triterpen dan steroid memberikan warna hijau biru (Harbone, 1987).

Terpen adalah suatu senyawa yang tersusun atas isoprene CH2=C(CH3)-CH=CH2 dan kerangka karbonnya dibangun oleh penyambungan dua atau lebih satua C5 ini. Terpenoid terdiri atas berapa macam senyawa seperti monoterpen dan sekuisterpen yang mudah menguap, diterpen yang suka menguap, triterpen dan sterol yang tidak menguap. Secara uum senyawa ini larut dalm lemak dan terdapat dalam sitoplasma sel tumbuhan. Biasanya senyawa ini di ekstraksi dengan menggunkan petroleum eter, eter, atau kloroform. Steroid merupakan senyawa triterpen yang terdapat dalam bentuk glikosida (Harbone,1987)

Struktur dasar dari steroid dan triterpenoid dapat dilihat pada gambar sebagai berikut:

**Gambar 2.7** Struktur Dasar Steroid

(julianto,2019)

* 1. **Simplisia**

Simplisia merupakan bahan alami yang digunakan untuk obat dan belum mengalami perubahan proses apapun, dan kecuali dinyatakan lain umunya berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia ini terbagi menjadi tiga golongan yaitu simplisia hewani, simplisa nabati, dan simplisia pelikan/mineral.

1. Simplisia Nabati

Simplisia nabati adalah simplisia yang dapat berupa tanaman 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

1. Simplisia Hewani

Simplisia hewani adalah simplisia yang dapat berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Misal: minyak ikan dan madu ( Depkes RI, 1989)

1. Simplisia Mineral

Simplisia mineral adalah simplisia berupa bahan elican atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni. Contoh : serbuk seng dan serbuk tembaga. ( Depkes RI, 1989)

Pada umunya pembuatan simplisia melalui tahapan seperti pengumpulan simplisia, sortasi basah, pencucian, perajangan, sortasi kering, pengepakan, dan penyimpanan. ( Depkes RI . 1985)

Terdapat beberapa parameter standar umum untuk simplisia yang baik, yaitu :

1. Memiliki 3 kriteria mutu suatu bahan yaitu keberadaan jenis (identifikasi), kemurnian (bebas dari bahaya kimia, biologis, dan bahaya fisik) dan atauran penstabilan (wadah, penyimpanan, dan transfortasi). Bahan kimia adalah bahan kimia yang tidak boleh digunakan pada simplisia. Bahaya biologis adalah bahaya dari bakteri yang dapat menyebabkan penyakit. Bahan fisik adalah benda-benda yang apabila tertelan dapat menimbulkan luka misalnya pecahan gelas, krikil, dan jarum pentul.
2. Memenuhi 3 kriteria paradigma obat pada umumnya yaitu *Quality Safety-Efficacy* (mutu-aman-manfaat).
3. Mempunyai spesifikasi kimia yaitu informasi mengenai jenis dan kadar air senyawa kandungan di dalamnya.

Tahapan-tahapan dalam pembuatan simplisia adalah sebagai berikut :

1. Pengumpulan bahan baku

Pemilihan bahan baku simplisia dapat berupa biji, buah, daun muda, daun tua, ranting, akar, umbi, rimpang bergantung keperluan peneliti.

1. Sortasi Basah

Sortasi basah merupakan proses untuk mengurangi bahan kontaminasi yang menempel pada bahan simplisia sebelum proses pengeringan.

1. Pencucian

Pencucian adalah menggunakan air mengalir agar air bekas cucian langsung terbuang dan tidak mengkontaminasi uulang bahan yang telah di cuci.

1. Perajangan

Perajangan dilakukan bertujuan untuk memudahkan pengeringan. Perajangan dapat dilakukan dengan menggunakan pisau ataupun mesin rajang.

1. Pengeringan

Pengeringan bertujuan untuk mengurangi kandungan air pada simplisia. Pengeringan biasanya dilakukan pada suhu 30-900C.

1. Sortasi Kering

Tahap ini bertujuan untuk memisahkan benda yang tidak digunakan dan mengurangi kontaminasi yang ada setelah pengeringan.

Setelah proses diatas , simplisia dimasukan dalam wadah tertutup dan diletakan di tempat yang memiliki suhu kamar 15-300C (Ditjen POM,2000)

* 1. **Penyarian (Ekstraksi)**

Ekstraksi atau penyarian merupakan proses pemisahan senyawa dari matriks atau simplisia dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Peran ekstraksi dalam analisis fitokimia sangat penting karena sejak tahap awal hingga akhir menggunakan proses ekstraksi, termasuk fraksinasi dan pemurnian. Ada beberapa istilah yang digunakan dalam proses ekstraksi anatara lain (yakni pelarut yang digunakan untuk ekstraksi), rafinat (larutan senyawa atau bahan yang akan diekstraksi), dan linarut (yakni senyawa atau zat yang diinginkan terlarut dalam rafinat). Simplisia dikumpulkan dan dibersihkan dari pengotor dengan cara pemilahan (pemisahan simplisia lain yang tidak digunakan) atau pencucian. Dalam melakukan ekstraksi terhadap simplisia sebaiknya digunakan simplisia yang segar, tetapi karena berbagai keterbatasan umumnya dilakukan terhadap bahan yang telah dikeringkan. Kerja berbagai enzim yang terdapat dalam simplisia segar akan dihambat pada proses ekstraksi (Hanani,2015)

Menurut Departemen Kesehatan RI (2000). Beberapa metode ekstraksi yang sering digunakan dalam berbagai penelitian adalah :

* + 1. **Cara Dingin**
1. **Maserasi**

Maserasi adalah suatu pengekstrakan simplisia dengan cara pendinginan dengan pada temperatur kamar. Maserasi yang dilakukan pengadukan secara terus menerus disebut maserasi kinetik. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyarian maserat pertama dan seterusnya.

1. **Perkolasi**

Perkolasi berasal dari kata *colare* artinya menyerkai dan *per* artinya menembus. Perkolasi adalah suatu cara penarikan zat-zat yang terkandung dalam tumbuhan dengan cara mengalirkan pelarut melalui bahan tumbuhan memakai alat yang disebut perkolator. Simplisianya terendam dalam cairan penyari, zat-zat tersebut akan terlarut dan akan menetes secara beraturan. Proses perkolasi sebenarnya (penetasan/penampungan ekstrak) terus menerus sampai diperoleh perkolat yang jumlahnya 1-5 kali bahan.

* + 1. **Cara Panas**
1. **Refluks**

Refluks adalah proses penyarian Refluks adalah proses penyarian simplisia dengan menggunakan alat pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relaif konstan dengan adanya pendingin balik.

1. **Sokletasi**

Sokletasi adalah proses penyarian dengan menggunakan pelarut yang selalu baru, umumnya dilakukan dengan alat soklet sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

1. **Digesti**

Digesti adalah proses penyarian dengan pengadukan kontinu pada temperatur lebih tinggi dari pada temperatur ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 400C-500C.

1. **Infudasi**

Infudasi adalah proses penyarian dengan menggunakan pelarut air pada temperatur 90⁰C selama 15 menit.

1. **Dekoktasi**

Dekoktasi adalah proses penyarian dengan menggunakan pelarut air pada temperatur 90⁰C selama 30 menit.

* 1. **Inflamasi**

Inflamasi merupakan reseptor terhadap kerusakan pada jaringan hidup yang memiliki vaskularisasi. Reseptor ini dapat ditimbulkan oleh infeksi mikroba, agen fisik, zat kimia, jaringan nekrotik, atau reaksi imun. Inflamasi bertujuan untuk menyekat serta mengisolasi luka, menghancurkan mikroorganisme yang masuk kedalam tubuh serta menghilangkan aktuvitas toksinnya, dan mempersiapkan jaringan bagi kesembuhan serta perbaikan (Katzung,2002)

Inflamasi atau peradangan dibagi dua yaitu pandangan akut dan peradangan kronis. Peradangan akut merupakan respon awal tubuh untuk rangsangan berbahaya, berlangsung dalam beberapa hari. Proses peradangan akut dan peradangan kronis, yang biasa berlangsung berbulan-bulan (Nugroho 2009)

* + 1. **Tanda-Tanda peradangan/Inflamasi**

Terdapat lima tanda utama (cardinal sings) yang umunya muncul saat terjadinya inflamasi, yaitu :

1. Kemerahan (Rubor)

Merupakan hal pertama yang terlihat di daerah yang mengalami inflamasi. Arteriol mengalami dilatasi sehingga memungkinkan lebih banyak darah mengalir ke dalam mikrosirkulasi lokal. Kapiler-kapiler yang mulanya kosong, mulai meregang dan terisi penuh dengan darah. Hal ini disebut dengan hiperemia atau kongesti, yang menyebabkan kemerahan lokal pada tempat inflamasi akut (Price,2006).

1. Panas ( Kalor)

Terjadi bersamaan dengan kemerahan pada saat inflamasi akut. Area yang mengalami inflamasi menjadi lebih hangat dari sekelilingnya karena lebih banyak darah yang dialirkan dari dalam tubuh ke permukaan daerah yang mengalami inflamasi daripada daerah yang normal (Price,2006).

1. Rasa Nyeri (Dolor)

Perubahan PH atau konsentrasi ion-ion tertentu pada area inflamasi dapat merangsang ujung-ujung saraf. Selain itu, ketika terjadi proses inflamasi maka akan menyebabkan pembengkakan jaringan pada area tersebut yang menyebabkan peningkatan tekanan lokal yang dapat menimbulkan nyeri (Price,2006).

1. Pembengkakan (Tumor)

Pembengkakan lokal dihasilkan oleh cairan dan sel-sel yang tertimbun di area inflamasi disebut eksudat. Pada awal reaksi inflamasi, sebagian besar eksudat adalah cairan. Kemudian sel darah putih dan leukosit meninggalkan aliran darah dan tertimbun sebagai bagian besar dari eksudat (Price,2006).

1. Hilangnya Fungsi (Functio Laesa)

Perubahan fungsi merupakan hal lazim dalam reaksi inflamasi. Bagian yang bengkak, nyeri, disertai sirkulasi abnormal dan lingkungan kimiawi lokal yang abnormal, seharusnya memiliki fungsi yang abnormal. Tetapi, bagaimana cara fungsi jaringan yang meradang itu terganggu tidak dipahami secara terperinci (Price,2006).

* + 1. **Mekanisme Inflamasi**

Proses inflamasi dimulai dari stimulus yang akan mengakibatkan kerusakan sel, sebagai reaksi terhadap kerusakan sel maka sel tersebut akan melepaskan beberapa fosfolipid salah satunya adalah asam arakidonat. Senyawa ini merupakan mediator radang yang merupakan komponen utama lipid dan hanya terdapat dalam keadaan bebas dengan jumlah kecil dan sebagian besar berada dalam fosfolipid membran sel. Enzim fosfolipase diaktivasi untuk mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat pada membran sel yang mengalami kerusakan akibat suatu rangsangan. Asam arakidonat yang bebas akan diaktifkan oleh enzim lipooksigenase dan siklooksigenase, kemudian enzim tersebut akan merubah asam arakidonat ke dalam bentuk yang tidak stabil (hidroperoksida dan endoperoksida) yang selanjutnya dimetabolisme menjadi leukotrien, prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan (Katzung, 2002).

Lipooksigenase merupakan enzim yang menghasilkan leukotrien, leukotrien adalah senyawa sisteinil yang dibentuk sebagai hasil metabolisme asam arakidonat, zat ini juga merupakan mediator radang dan nyeri. Leukotrien pertama yang dihasilkan disebut leukotrien A4 (LTA4) yang tidak stabil, yang oleh hidrolase diubah menjadi LTB4 dan LTC4 melalui hidrolisis enzimatik. LTB4 merupakan agen kemotaksis dan menyebabkan agregasi neutrofil LTC4 dan yang terakhir dapat disintesis menjadi LTD4 dan LTE4 sehingga menyebabkan vasokonstriksi, bronkospasme dan meningkatkan permeabilitas vaskular (Robbins, 2007).

Lipooksigenase terdiri dari dua iso enzim, yaitu COX-1 dan COX-2. Iso enzim COX-1 terdapat kebanyakan di jaringan seperti di ginjal, paru-paru, platelet dan saluran cerna. Zat ini berperan pada pemeliharan perfusi ginjal, hemeostatis vaskuler dan melindungi lambung dengan jalan membentuk bikarbonat dan lendir, serta menghambat produksi asam. Tromboksan yang disintesis trombosit oleh COX-1, menyebabkan vasokonstriksi jantung dan menstimulasi agregasi darah (trombosit). Prostaskilin terutama dibentuk di dinding pembuluh menyebabkan vasodilatasi (bronkus, lambung, rahim dan lain-lain) antitrombotis, dan juga memiliki efek melindungi mukosa lambung dan ginjal sehingga bertanggung jawab untuk efek samping iritasi lambung-usus. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat dijaringan, tetapi dibentuk selama proses peradangan oleh sel-sel radang (Robbins, 2007). Prostaglandin juga berperan dalam patogenesis nyeri dan demam pada inflamasi, meningkatkan sensitivitas nyeri terhadap berbagai rangsang dan berinteraksi dengan sitokin yang menyebabkan demam (Tjay dan Rahardja, 2007).

Rangsangan

Kortikosteroida

Kerusakan Membran Sel

Fosfolipida

Fosfolipase

Asam Arakidonat

 Enzim Lipooksigenase Siklooksigenase

Endoperoksida

Hidroperoksida

Leukotrin

Tromboksan

Prostasiklin

Prostaglandin

LTB4

LTC4/D4/E

Atraksi/ aktifa sifago

Perubahan permeabilitas vaskuler, kontriksi, bronkial, peningkatan sekresi

Modulasi leukosit

Inflamasi

Bronkospasme, kongesti, peyumbatan mukus

Antiinflamasi

**Gambar 2.8** Bagan mekanisme terjadinya inflamasi (Katzung,2002)

* + 1. **Landasan Teori Flavonoid Sebagai Antiinflamasi**

Efek penghambat melalui jalur lipooksigenase dapat menimbulkan pengaruh yang lebih luas karena pengaruh lipooksigenase merupakan langkah pertama pada jalur yang menuju hormon eikosanoid seperti prostaglandin dan tromboksan. Mekanisme flavonoid dalam menghambat terjadinya radang juga melalui dua cara yaitu menghambat asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari endothelial sehingga menghambat proliferasi dan eksudasi dari proses radang. Terhambatnya pelepasan asam arakhidonat dari sel inflamasi akan menyebabkan kurang tersedianya subtrat arakhidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase (Robinson, 1995).

Flavonoid

Inflamasi

Menghambat jalur siklooksigenase

Menghambat jalur liooksigenase

Terhambat endoperoksida

Terhambat hidroperoksida

Tidak membentuk prostaglandin

Tidak terbentuk leukotrien

Tidak membentuk prostasiklin

Tidak membentuk tromboksan

**Gambar 2.9** Mekanisme flavonoid

* + 1. **Mediator Inflamasi**

Inflamasi dicetuskan oleh pelepasan mediator dari jaringan yang rusak dan migrasi sel. Mediator kimiawi spesifik bervariasi dengan tipe peradangan (inflamasi) diantaranya adalah histamin, bradikinin, prostaglandin dan interleukin (Mycek, 2001).

Histamin merupakan mediator pertama yang dilepaskan dari sekian banyaknya mediator lain dan segera muncul dalam beberapa detik yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler. Bradikinin dan kalidin bereaksi lokal menimbulkan rasa sakit, vasodilatasi, meningkatkan permeabilitas kapiler dan berperan meningkatkan potensi prostaglandin. Asam arakhidonat merupakan prekursor dari sejumlah besar mediator inflamasi. Senyawa ini merupakan komponen utama lipid seluler dan hanya terdapat dalam keadaan bebas dengan jumlah kecil yang sebagian besa berada dalam bentuk fosfolipid membran sel. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisis atau mekanis, maka enzim fosfolipase A2 diaktivasi untuk mengubah fosfolipida tersebut menjadi asam arakhidonat (Arif, 2000).

Prostaglandin merupakan hasil dari metabolisme asam arakhidonat melalui jalur siklooksigenase yang menunjukkan efek fisiologis seperti peningkatan permeabilitas vaskular, dilatasi vaskular dan induksi kemotaksis neutrofil (Baratawidjaja, 2009). Bradikinin menyebabkan kontraksi otot polos, meningkatkan permeabilitas vaskuler, dan merupakan mediator penting dalam nyeri (Nugroho, 2012).

* 1. **Obat Antiinflamasi**

Obat antiinflamasi adalah golongan obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Berdasarkan mekanisme kerjanya obat antiinflamasi terbagi menjadi dua golongan. Golongan pertama adalah golongan obat antiinflamasi steroid. Obat antiinflamasi yang kedua yaitu golongan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS).

Obat antiinflamasi steroid menghambat pembentukan asam arakhidonat yang menjadi dasar pembentukan mediator lain. Obat antiinflamasi yang kedua yaitu golongan obat antiinflamasi nonsteroid.

* + 1. **Obat Antiinflamasi Golongan Steroid**

Obat antiinflmasi golongan steroid bekerja menghambat sintesis prostaglandin dengan cara menghambat enzim fosfolipase, sehingga fosfolipid yang berada pada membran sel tidak dapat diubah menjadi asam arakhidonat. Akibatnya prostaglandin tidak akan terbentuk dan efek inflamasi tidak ada. Contoh obat antiinflamasi steroid adalah deksametason, betametason dan hidrokortison (Tjay dan Rahardja, 2007).

* + 1. **Obat Antiinflamasi Golongan Non Steroid**

Obat antiinflamasi golongan nonsteroida digunakan untuk pengobatan nyeri, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan lainnya. Semua obat antiinflamasi nonsteroid mempunyai efek klinis yaitu dengan menghambat sintesis prostaglandin. Prostaglandin menyebabkan terjadinya inflamasi. Prostaglandin juga mengatur temperatur tubuh, rasa nyeri, agregasi platelet dan efek lainnya. Waktu paruhnya hanya hitungan menit, jadi ketika enzim pembuat prostaglandin dihambat, maka tidak terjadi pengeluaran prostaglandin. Enzim pembuat prostaglandin adalah siklooksigenase. Dua isoform siklooksigenase (COX) telah diketahui. COX-1 terdapat dibeberapa jaringan dan bertugas melindungi mukosa lambung. COX-2 terdapat di otak dan ginjal, juga dapat menyebabkan inflamasi. COX-1 terdapat di platelet (Roberts and Morrow, 2012).

Obat antiinflamasi non steroid awal, memiliki cara kerja dengan menghambat semua isoform COX. Kemudian, obat antiinflamasi nonsteroid yang spesifik menghambat COX-2 mulai ada. Obat spesifik penghambat COX-2 dapat mengobati inflamasi tanpa merusak saluran pencernaan dan mengubah fungsi platelet. Contoh dari obat ini adalah rofekoksib dan selekoksib (Roberts dan Morrow, 2012).

Secara kimiawi , penggolongan obat antiinflamasi nonsteroida ini dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu:

1. salisilat: asetosal, benorilat dan diflunisal
2. asetat: natrium diklofenak, indometasin dan sulindak
3. propionat: ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproksen, dan tiaprofenat
4. oxicam: piroxicam, tenoxicam, dan meloxicam
5. pirazolon: oksifenilbutazon, dan azapropazon
6. lainnya: mefenamat, nabumeton, benzidamin dan bufexamac (Tjay dan Rahardja, 2009)
	* 1. **Natrium Diklofenak**

Natrium diklofenak merupakan derivat fenilasetat yang terkuat daya anti radangnya dengan efek samping yang kurang kuat dibandingkan dengan obat lainnya (piroksikam, indometasin). Dosis secara oral tiga kali sehari 25-50 mg. Diklofenak diabsorpsi dengan cepat dan sempurna setelah pemberian oral. Konsentrasi puncak dalam plasma tercapai dalam 2 sampai 3 jam (Tjay dan Rahardja, 2007).

Absopsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap yang terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek lintas awal (first-pass) sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, natrium diklofenak diakumulasi di cairan sinovilia yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang waktu paruh obat tersebut. Efek samping yang lazim terjadiialah mual, gastritis, eritema kulit, dan sakit kepala. Dosis orang dewasa 100-150 mg sehari terbagi 2 atau 3 dosis (Wilmana dan Gan, 2007).

Obat ini dianjurkan untuk kondisi peradangan kronis seperti artritis rematoid dan osteoartritis serta untuk pengobatan nyeri otot rangka akut. Efek samping yang dapat terjadi meliputi distres gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal dan timbulnya ulserasi lambung, sekalipun timbulnya ulkus lebih jarang terjadi daripada dengan beberapa antiinflamasi non-steroid (AINS) lainnya (Katzung, 2002). Natrium diklofenak merupakan serbuk hablur putih, higroskopik, mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol dan agak sukar larut dalam air dan praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Depkes, 2009).

* 1. **Karagenan**

Iritan yang digunakan untuk efek antiinflamasi beragam jenisnya salah satu diantaranya adalah karagenan. Karagenan merupakan polisakarida hasil ekstraksi rumput laut dari famili Euchema, Chondrus dan Gigartina. Bentuknya berupa serbuk bewarna putih hingga kuning kecoklatan ada yang berbentuk butiran kasar hingga serbuk halus, tidak berbau serta memberi rasa berlendir di lidah 80ºC (Rowe, 2009).

Karagenan juga merupakan suatu zat asing (antigen) yang bila masuk ke dalam tubuh akan merangsang pelepasan mediator radang sehingga menimbulkan radang akibat antibodi tubuh bereaksi terhadap antigen tersebut untuk melawan pengaruhnya. Sumber karagenan untuk daerah tropis yaitu species Eucheuma cottoni menghasilkan kappa karagenan, species Spinosum menghasilkan iota karagenan, species Gigartima mamilosa menghasilkan lambda karagenan (Novianto, 2013). Penggunaan karagenan sebagai penginduksi memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi dibanding senyawa iritan lainnya (Siswanto, 2005).