

## **II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Inflamasi**

Inflamasi merupakan respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, atau mengurung (sekuestrasi) baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu (Dorland, 2002).

Inflamasi (peradangan) merupakan reaksi kompleks pada jaringan ikat yang memiliki vaskularisasi akibat stimulus eksogen maupun endogen. Dalam arti yang paling sederhana, inflamasi adalah suatu respon protektif yang ditujukan untuk menghilangkan penyebab awal jejas sel serta membuang sel dan jaringan nekrotik yang diakibatkan oleh kerusakan sel (Robbins, 2004).

Penyebab inflamasi antara lain mikroorganisme, trauma mekanis, zat-zat kimia, dan pengaruh fisika. Tujuan akhir dari respon inflamasi adalah menarik protein plasma dan fagosit ke tempat yang mengalami cedera atau terinfeksi agar dapat mengisolasi, menghancurkan, atau menginaktifkan agen yang masuk, membersihkan debris dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Corwin, 2008).

Respons inflamasi terjadi dalam tiga fase dan diperantarai oleh mekanisme yang berbeda :

- a. fase akut, dengan ciri vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler.
- b. reaksi lambat, tahap subakut dengan ciri infiltrasi sel leukosit dan fagosit.
- c. fase proliferasi kronik, dengan ciri terjadinya degenerasi dan fibrosis (Wilmana, 2007).

Respon antiinflamasi meliputi kerusakan mikrovaskular, meningkatnya permeabilitas kapiler dan migrasi leukosit ke jaringan radang. Gejala proses inflamasi yang sudah dikenal ialah:

1. Kemerahan (rubor)

Terjadinya warna kemerahan ini karena arteri yang mengedarkan darah ke daerah tersebut berdilatasi sehingga terjadi peningkatan aliran darah ke tempat cedera (Corwin, 2008).

2. Rasa panas (kalor)

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, 2007).

### 3. Rasa sakit (dolor)

Rasa sakit akibat radang dapat disebabkan beberapa hal:

(1) adanya peregangan jaringan akibat adanya edema sehingga terjadi peningkatan tekanan lokal yang dapat menimbulkan rasa nyeri, (2) 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, 2007).

### 4. Pembengkakan (tumor)

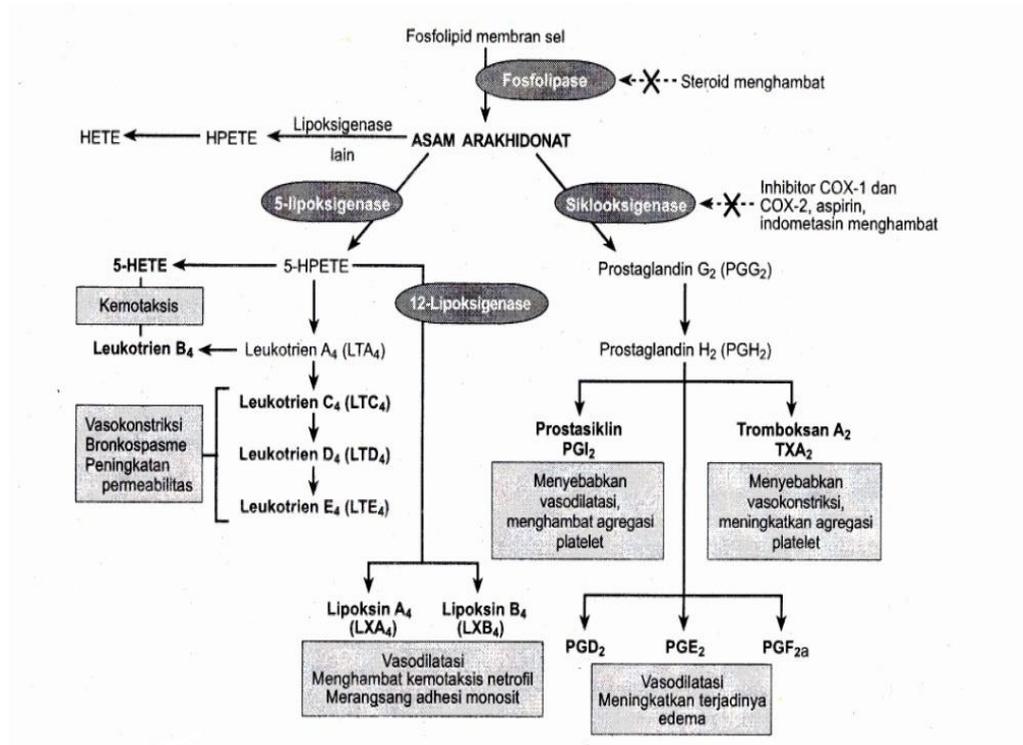
Gejala paling nyata pada peradangan adalah pembengkakan yang disebabkan oleh terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler, adanya peningkatan aliran darah dan cairan ke jaringan yang mengalami cedera sehingga protein plasma dapat keluar dari pembuluh darah ke ruang interstitium (Corwin, 2008).

### 5. *Fungsiolaesa*

*Fungsiolaesa* merupakan gangguan fungsi dari jaringan yang terkena inflamasi dan sekitarnya akibat proses inflamasi.

(Wilmana, 2007).

Selama berlangsungnya respon inflamasi banyak mediator kimiawi yang dilepaskan secara lokal antara lain histamin, *5-hidroksitriptamin* (5HT), faktor kemotaktik, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (PG). Dengan migrasi sel fagosit ke daerah ini, terjadi lisis membran lisozim dan lepasnya enzim pemecah. Obat mirip aspirin dapat dikatakan tidak berefek terhadap mediator-mediator kimiawi tersebut kecuali PG (Wilmana, 2007).



**Gambar 3.** Pembentukan metabolit asam arakidonat dan peranan dalam inflamasi. (Sumber : Robbins, 2004)

## 2.2. OAINS

### 1. Definisi

Obat analgesik antipiretik serta obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan salah satu kelompok obat yang banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa resep dokter. Obat-obat ini merupakan suatu kelompok obat yang heterogen, secara kimia (Wilmana, 2007).

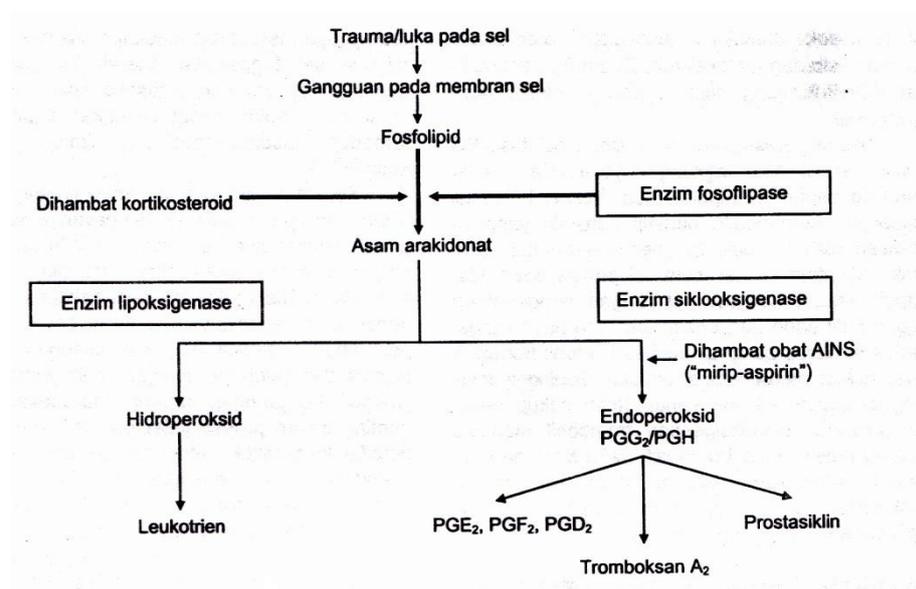
## 2. Mekanisme Kerja

Prostaglandin dilepaskan saat terjadi kerusakan sel dan OAINS menghambat biosintesis prostaglandin. Obat-obat tersebut tidak menghambat pembentukan mediator inflamasi lain atau leukotrien. Enzim pertama dalam jalur pembentukan prostaglandin adalah prostaglandin G/H sintetase, atau yang dikenal dengan nama siklooksigenase (COX). Enzim ini mengubah asam arakidonat (AA) menjadi Prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) dan Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), yang akan diubah menjadi tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dan bentuk prostaglandin lainnya. Dosis terapeutik OAINS menurunkan biosintesis prostaglandin dengan menghambat COX, dan terdapat korelasi antara potensi sebagai penghambat COX dan aktivitas antiinflamasi (Brunton *et al.*, 2008).

Terdapat dua bentuk COX, COX-1 dan COX-2. COX-1 dapat ditemukan dalam kebanyakan sel dan jaringan normal, sedangkan sitokin dan mediator inflamasi yang menyertai inflamasi menginduksi produksi COX-2. COX-1 lebih banyak diekspresikan, khususnya dalam sel epitel lambung dan merupakan sumber terbanyak dari pembentukan prostaglandin sitoprotektif. Penghambatan COX-1 pada lokasi ini memiliki efek terhadap lambung sebagai komplikasi dari terapi OAINS, sehingga dilakukan penelitian untuk mengembangkan penghambat COX-2 yang diekspresikan dalam ginjal dan otak (Brunton *et al.*, 2008).

OAINS biasanya diklasifikasikan sebagai analgesik ringan. Obat ini efektif ketika inflamasi menyebabkan sensitisasi pada reseptor nyeri karena stimulus kimia atau mekanik. Nyeri yang menyertai inflamasi dan kerusakan jaringan dapat berasal dari stimulus lokal dari jaringan yang rusak dan meningkatkan sensitivitas nyeri (hiperalgesia), sebagai konsekuensi dari peningkatan rangsangan dari neuron di medula spinalis (Brunton *et al.*, 2008).

Kapasitas prostaglandin untuk membuat reseptor nyeri peka terhadap stimulasi mekanik dan kimia berasal dari penurunan ambang pada nosiseptor fiber C. Umumnya, OAINS tidak memiliki efek langsung terhadap nyeri, karena kerja obat ini adalah dengan menghambat biosintesis prostaglandin (Brunton *et al.*, 2008).



**Gambar 4.** Biosintesis Prostaglandin  
(Sumber: Wilmana, 2007)

### 3. Efek Samping

Efek samping yang terjadi terutama berhubungan dengan saluran pencernaan karena didasari oleh hambatan pada sistem biosintesis PG. Gangguan yang dapat terjadi meliputi anoreksia, mual, dispepsia, nyeri abdominal, dan anemia akibat perdarahan saluran cerna. Gejala-gejala tersebut terkait dengan ulkus gaster atau ulkus duodeni, dan dapat dikurangi dengan obat selektif COX-2 (Brunton *et al.*, 2008).

### 4. Asam Mefenamat

Asam mefenamat merupakan senyawa fenamat turunan *N*-fenilantranilat yang termasuk golongan fenamat.

#### Sifat Farmakologis

Senyawa fenamat mempunyai sifat antiradang, antipiretik dan analgesik. Pada uji analgesia, asam mefenamat merupakan satu-satunya fenamat yang menunjukkan kerja pusat dan kerja perifer. Senyawa fenamat juga memiliki sifat-sifat tersebut terutama karena kemampuannya menghambat siklooksigenase (Brunton *et al.*, 2008).

#### Sifat Farmakokinetik

Konsentrasi puncak dalam plasma tercapai dalam 2 sampai 4 jam untuk asam mefenamat. Pada manusia, sekitar 50% dosis asam mefenamat diekskresi dalam urin, terutama sebagai metabolit 3-hidroksimetil terkonjugasi dan metabolit 3-karboksil serta konjugatnya. Dua puluh persen obat ini ditemukan dalam feses, terutama sebagai

metabolit 3-karboksil yang tidak terkonjugasi. Asam mefenamat sangat terikat kuat oleh protein plasma (>90%). Dengan demikian interaksi terhadap obat antikoagulan harus diperhatikan (Wilmana, 2007; Brunton *et al.*, 2008).

#### Efek toksik dan perhatian

Efek samping yang paling umum (terjadi pada sekitar 25% dari seluruh pasien) melibatkan sistem saluran cerna. Biasanya efek samping ini berupa dispepsia atau rasa tidak nyaman pada saluran cerna bagian atas sampai diare berdarah dan gejala iritasi lain terhadap mukosa lambung.. Pada orang usia lanjut efek samping diare hebat lebih sering dilaporkan. Efek samping lain yang berdasarkan hipersensitivitas ialah eritema kulit dan bronkokonstriksi. Anemia hemolitik pernah dilaporkan (Wilmana, 2007).

Dosis asam mefenamat adalah 2-3 kali 250-500 mg sehari. Karena efek toksiknya, maka di Amerika Serikat obat ini tidak dianjurkan untuk diberikan kepada anak di bawah 14 tahun dan wanita hamil, dan pemberiannya tidak melebihi 7 hari. Penelitian klinis menyimpulkan bahwa penggunaan selama haid mengurangi kehilangan darah secara bermakna (Wilmana, 2007). Senyawa fenamat dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki riwayat penyakit saluran cerna. Jika tampak diare atau ruam kulit, obat ini harus segera dihentikan (Brunton *et al.*, 2008).

### 2.3. Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis)

#### 1. Nama Lain

Tanaman binahong di Inggris dikenal dengan nama *heartleaf madeiravine* atau *madeira vine*, sedangkan di Tiongkok tanaman ini disebut *teng san chi*. Di negara asalnya, Amerika Selatan, tanaman ini juga memiliki sinonim *Boussingaultia basselloides*, *Boussingaultia cordifolia*, *Boussingaultia gracilis*, *Boussingaultia gracilis* var. *Pseudobaselloides* (Badan POM RI, 2008).



**Gambar 5.** Daun Binahong (Sumber : biofarmaka.ipb.ac.id)

#### 2. Klasifikasi Taksonomi

Seperti yang tercantum pada Direktorat Obat Asli Indonesia yang dikeluarkan oleh Badan POM RI (2008), klasifikasi tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Caryophyllales</i>
Famili	: <i>Basellaceae</i>
Genus	: <i>Anredera</i>
Spesies	: <i>Anredera cordifolia</i> (Ten.) Steenis

### 3. Deskripsi Tumbuhan

Berupa tumbuhan menjalar, berumur panjang, bisa mencapai panjang lebih dari 6 m. Batang lunak, silindris, saling membelit, berwarna merah, bagian dalam solid, permukaan halus, kadang membentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan bentuk tak beraturan dan bertekstur kasar. Daun tunggal, bertangkai sangat pendek, tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung, panjang 5-10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk, tepi rata, permukaan licin dan bisa dimakan. Bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang, muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5 - 1 cm, berbau harum. Akar berbentuk rimpang, berdaging lunak (Badan POM RI, 2008).

### 4. Kandungan

#### 1) Flavonoid

Aktivitas flavonoid adalah sebagai antioksidan, anti atherosklerotik, anti agregasi trombosit, antiulser, antiviral, antiinflamasi,

antiarthritis dan antidiare (Patel, 2008). Flavonoid juga memiliki efek antimikroba dengan target spektrum luas (Manoi, 2009).

#### 2) Asam Oleanolik

Hammond (2006) menyatakan bahwa kandungan asam oleanolik dalam daun binahong memiliki efek antiinflamasi yang dapat mengurangi rasa nyeri pada luka bakar (Astuti *et al.*, 2011).

#### 3) Saponin

Saponin yang ditemukan dalam binahong memiliki beberapa aktivitas farmakologis seperti antimikroba, antitumor, penurun kadar kolesterol, *immune potentiating* dan antioksidan (Blumert dan Liu, 2003). Selain itu, saponin juga potensial dalam proses pembentukan kolagen, protein yang berperan dalam proses pemulihan luka (Isnaini, 2009).

#### 4) Alkaloid

Alkaloid merupakan zat yang terdistribusi luas dalam tanaman dan memiliki kemampuan sebagai antimikroba (antibakteri, antifungi dan antiviral). Alkaloid juga memiliki aktivitas antitumor, antihiperglikemik, antipiretik serta digunakan untuk mengobati edema, asites dan hordeolum (Fattorusso dan Taglialatela-Scafati, 2008).

#### 5) Asam Ursolat

Menurut Lim *et al.* (2007), asam ursolat dapat menstimulasi diferensiasi keratinosit epidermal sehingga binahong dapat digunakan untuk membantu pemulihan luka (Yuliani *et al.*, 2012)

## 2.4. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut yang dipilih dimana zat yang akan diinginkan larut (Ansel, 1989). Faktor-faktor yang menentukan hasil ekstraksi adalah:

1. jangka waktu sampel kontak dengan cairan pengekstraksi (waktu ekstraksi)
2. perbandingan antara jumlah sampel terhadap jumlah cairan pengekstraksi (jumlah bahan pengekstraksi)
3. ukuran bahan dan suhu ekstraksi (Voight, 1994).

Semakin lama waktu ekstraksi, kesempatan untuk bersentuhan makin besar sehingga hasilnya juga bertambah sampai titik jenuh larutan. Perbandingan jumlah pelarut dengan jumlah bahan berpengaruh terhadap efisiensi ekstraksi, jumlah pelarut yang berlebihan tidak akan mengekstrak lebih banyak, namun dalam jumlah tertentu pelarut dapat bekerja optimal. Ekstraksi akan lebih cepat dilakukan pada suhu tinggi, tetapi hal ini dapat mengakibatkan beberapa komponen mengalami kerusakan. Penggunaan suhu 50° C menghasilkan ekstrak yang optimum dibandingkan suhu 40°C dan 60° C (Voight, 1994).

Salah satu metode ekstraksi bahan alam, yaitu metode maserasi. Maserasi adalah metode perendaman. Penekanan utama pada maserasi adalah

tersedianya waktu kontak yang cukup antara pelarut dan jaringan yang diekstraksi (Guenter, 1987).

Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam pelarut. Pelarut akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat-zat aktif sehingga zat aktif akan larut. Karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel, maka larutan yang pekat didesak keluar. Pelarut yang digunakan dapat berupa air, etanol, air-etanol atau pelarut lain. Untuk mendapatkan ekstrak dalam waktu yang relatif cepat dapat dilakukan pengadukan dengan menggunakan *shaker* berkekuatan 120 rpm selama 24 jam (Yustina *et al.*, 2008).

Pelarut merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses ekstraksi, sehingga banyak faktor yang harus diperhatikan dalam pemilihan pelarut (Guenther, 2006). Terdapat dua pertimbangan utama dalam memilih jenis pelarut, yaitu pelarut harus mempunyai daya larut yang tinggi dan pelarut tidak berbahaya atau tidak beracun. 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 (Bernasconi, 1995).

## 2.5. Tikus (*Rattus norvegicus*)

Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus. Tikus (*Rattus norvegicus*) telah diketahui sifat-sifatnya secara sempurna, mudah dipelihara, dan merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai penelitian. Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki berat 150-600 gram, hidung tumpul dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm (Depkes, 2013).

*Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley umumnya digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian karena memiliki hubungan kekerabatan yang dekat dengan manusia, yakni termasuk ke dalam kelas mamalia. Oleh karena itu, tikus sering dijadikan model penelitian aplikasi kesehatan manusia karena terdapat persamaan fisiologis. Selain itu, sifat-sifat *Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley telah diketahui dengan jelas, antara lain: mudah dipelihara dalam jumlah besar, cepat berkembang biak dan tidak rentan terhadap infeksi bakteri dan virus (UW AOTP, 2009)

Tikus yang digunakan dalam penelitian adalah galur *Sprague Dawley* berjenis kelamin jantan dewasa, yaitu berumur minimal kurang lebih 2 bulan. Tikus *Sprague Dawley* dengan jenis kelamin betina tidak digunakan karena kondisi hormonal yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa, sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian. Tikus putih galur ini

mempunyai daya tahan terhadap penyakit dan cukup agresif dibandingkan dengan galur lainnya (Harkness dan Wagner, 1983).

Klasifikasi tikus (*Rattus novergicus*) dalam taksonomi adalah (Depkes, 2013) :

Dunia	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Sub Filum	: <i>Vertebrata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Subklas	: <i>Theria</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Sub ordo	: <i>Myomorpha</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Sub famili	: <i>Murinae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus novergicus</i>

## 2.6. Karagenin

Iritan yang digunakan untuk pengujian efek antiinflamasi beragam jenisnya, satu diantaranya adalah karagenin. Karagenin merupakan polisakarida hasil ekstraksi rumput laut dari family *Eucheuma*, *Chondrus*, dan *Gigartina*. Bentuknya berupa serbuk berwarna putih hingga kuning kecoklatan, ada yang berbentuk butiran kasar hingga serbuk halus, tidak

berbau, serta memberi rasa berlendir di lidah. Karagenin juga memiliki sifat larut dalam air bersuhu 80°C (Rowe *et al.*, 2009).

Karagenin berperan dalam pembentukan edema dalam model inflamasi akut (Singh *et al.*, 2008). Karagenin dipilih karena dapat menstimulasi pelepasan prostaglandin setelah disuntikkan ke hewan uji. Oleh karena itu, karagenin dapat digunakan sebagai iritan dalam metode uji yang bertujuan untuk mencari obat-obat antiinflamasi, tepatnya yang bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin (Winter *et al.*, 1962).

Ada tiga fase pembentukan edema yang diinduksi oleh karagenin. Fase pertama adalah pelepasan histamin dan serotonin yang berlangsung hingga 90 menit. Fase kedua adalah pelepasan bradikinin yang terjadi pada 1,5 hingga 2,5 jam setelah induksi. Pada fase ketiga, terjadi pelepasan prostaglandin pada 3 jam setelah induksi, kemudian edema berkembang cepat dan bertahan pada volume maksimal sekitar 5 jam setelah induksi (Morris, 2003). Berdasarkan penelitian terdahulu, yang berperan dalam proses pembentukan edema adalah prostaglandin yang terbentuk melalui proses biosintesis prostaglandin. Senyawa ini dilepaskan lalu bereaksi dengan jaringan di sekitarnya dan menyebabkan perubahan pada pembuluh darah yang merupakan awal mula terjadinya edema (Vinegar *et al.*, 1976).