

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan teori**

##### **1. Inflamasi**

Inflamasi adalah reaksi dalam jaringan ikat vascular akibat rangsangan eksogen maupun endogen. Inflamasi adalah respon normal guna melindungi cedera jaringan akibat bahan kimia toksik, trauma fisik, atau agen mikroba. Peradangan berfungsi menonaktifkan atau menghancurkan organisme asing serta menghilangkan iritasi yang menjadi tahap awal perbaikan jaringan (Sen et al., 2010)

Inflamasi dipicu oleh pelepasan mediator kimia dari jaringan luka disertai migrasi sel. Migrasi leukosit dan mediator inflamasi seperti Prostaglandin, Leukotrien, dan faktor antiplatelet yang diinduksi oleh fosfolipase A<sub>2</sub>, siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase mempunyai peran penting dalam inisiasi inflamasi. Tahapan inflamasi dimulai dari perubahan fosfolipid menjadi asam arakhidonat yang merupakan intermediet menjadi dua jalur metabolisme yaitu substrat bagi enzim prostaglandin endoperoxide synthase (PGHS; COX) menjadi PGG<sub>2</sub>, dan reduksi PGG<sub>2</sub> menjadi PGH<sub>2</sub>. Jalur yang kedua yaitu 5-lipooksigenase yang menghasilkan pembentukan leukotrien dan 5S-hydroxy-6E, 8Z, 11Z, 14z-

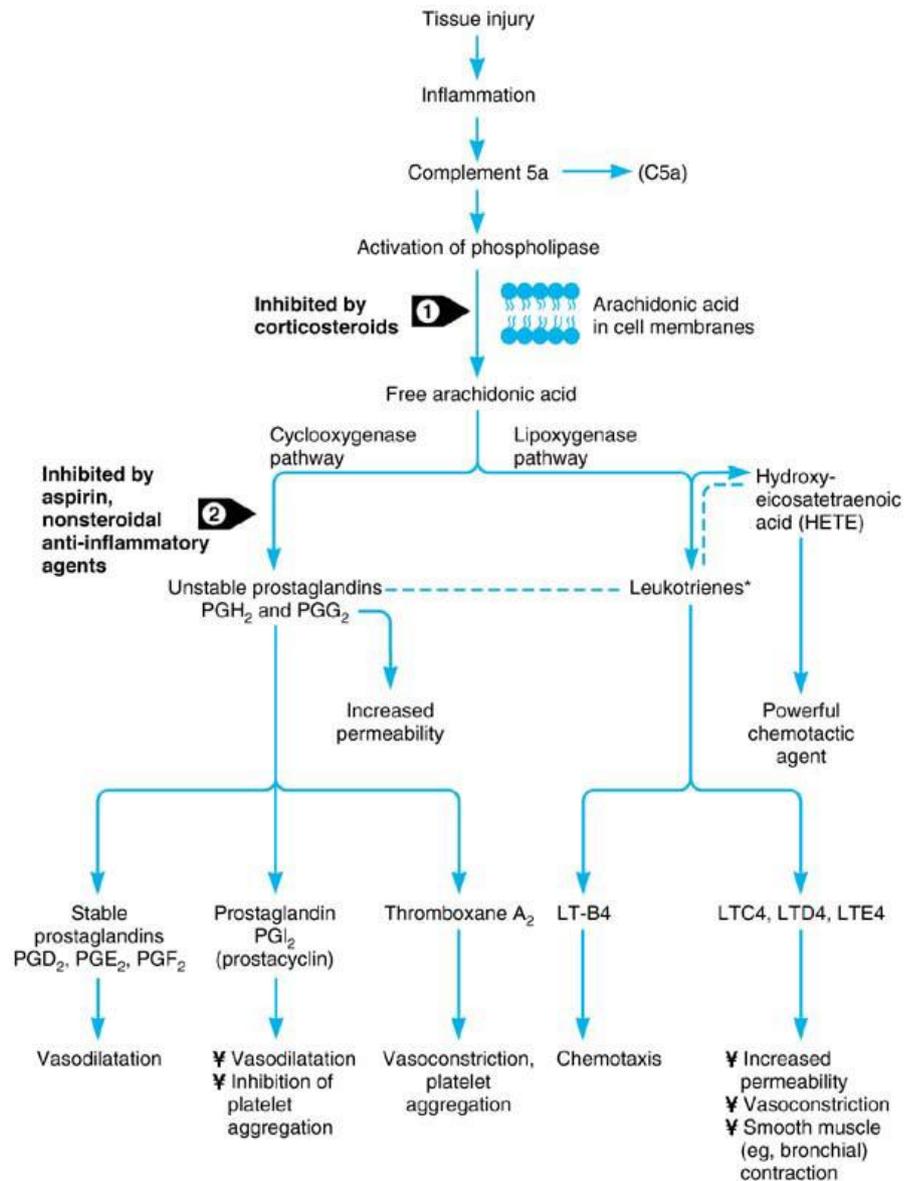
eicosatetraenoid acid (5-HETE). Disisi lain inflamasi juga disebabkan senyawa radikal bebas yang diawali pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS) oleh NADPH yang melepaskan sitokin sekunder seperti interleukin-1, tumor nekrosis faktor alpha, dan interferon-gamma (Mittal et al., 2014).

Umumnya inflamasi terbagi menjadi dua jenis yaitu inflamasi akut dan kronis. Peradangan akut adalah respon awal atau pertahanan tubuh terhadap infeksi, trauma, dll. Pada fase ini terjadi akumulasi cairan, aktivasi intravaskular, dan munculnya polimorfonuklear sebagai sel inflamasi (Sen et al., 2010). Inflamasi kronik dibedakan berdasarkan onset kejadian dan durasi yang lebih lama melibatkan limfosit serta makrofag dan menimbulkan pembentukan jaringan baru (Lima et al., 2011).

## **2. Antiinflamasi**

Antiinflamasi adalah antagonis mediator atau berfungsi menghambat ekspresi mediator inflamasi. *Non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) merupakan salah satu obat dengan prevalensi penggunaan mencapai 10% diseluruh dunia dan banyak digunakan oleh pasien geriatri (Wongrakpanich et al., 2018). NSAID bekerja melalui penghambatan prostaglandin (PG) dengan menghambat COX-1 maupun COX-2. COX-1 memiliki multifungsi seperti produksi tromboksan yang mengontrol mukosa pelindung pada saluran gastro, homeostasis renal, agregasi platelet fungsi fisiologis lainnya, sedangkan COX-2 menjadi peran utama dengan produksi PG yang menyebabkan radang, nyeri, serta demam.

Penghambatan COX-1 memungkinkan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan seperti toksisitas gastrointestinal, efek samping kardiovaskular, dan nefrotoksik.



**Gambar 1.** Mekanisme kerja agen antiinflamasi

Selain NSAID, juga terdapat antiinflamasi yang digolongkan menjadi kelas steroid. Steroid bekerja dengan cara menghambat aksi fosfolipase-A2 yang konsekuensinya menghambat pelepasan asam arakhidonat. Asam arakhidonat sendiri termetabolisasi menjadi leukotrien dan PG yang berfungsi dalam respon inflamasi (Vane and Botting, 1996). Sama dengan NSAID, penggunaan steroid jangka panjang memberikan efek samping yang tidak diinginkan seperti efek ekstrapiramidal dan *moon face*.

### 3. Tin

Pohon tin atau bisa disebut juga *Ficus carica Linn.* (Keluarga - Moraceae) adalah salah satu jenis spesies dari genus *Ficus* yang tersebar di negara tropis maupun subtropis. Pohon ini memiliki ukuran yang bervariasi, dengan tinggi sekitar 3 – 10 meter, dan daun agak bulat atau hampir menjari dengan sisi atas kasar dan sisi bawah agak lembut.

Bagian buah, akar, dan daun dari tin secara turun-temurun digunakan sebagai pengobatan dari berbagai gangguan seperti gangguan pencernaan (kolik, hilang nafsu makan, dan diare), pernafasan (tenggorokan serak, batuk, dan masalah pada bagian bronkial) inflamasi dan gangguan kardiovaskular (Angerhofer, 2004). Akar yang dapat digunakan sebagai tonik dan *leucoderma*. Bagian buah yang manis dapat digunakan sebagai antipiretik, tonik, dan purgatif yang berguna untuk inflamasi, dan penyakit hepar. Getah dari *fig* dapat digunakan sebagai antelmintika dan terakhir daunnya telah dilaporkan memperbaiki gejala hipoglikemi,

hepatoprotektif, immunomodulator, antipiretik, serta antiinflamasi (Patil dan Patil, 2011). Dari penelitian yang telah dilakukan mengenai antiinflamasi secara pemberian oral, ekstrak etanol 600 mg/kg memiliki efek yang paling signifikan dibandingkan dengan ekstrak petroleum dan ekstrak kloroform dengan persentasi inhibisi volume 75,9 % pada studi inflamasi akut (Patil dan Patil, 2011). Signifikansi dari ekstrak etanol dibandingkan ekstrak kloroform dan petroleum kemungkinan disebabkan oleh adanya kandungan flavonoid.

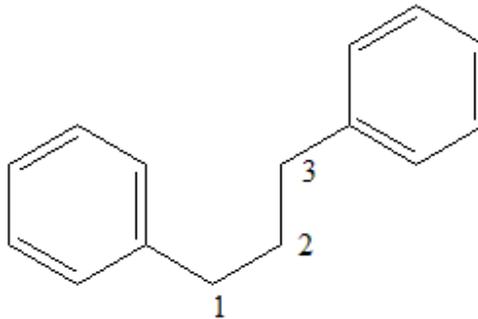
Taksonomi dari tin secara umum adalah :

- Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
- Subkingdom : Tracheobionta (Berpembuluh)
- Superdivisio : Spermathophyta (Menghasilkan biji)
- Divisio : Magnoliophyta (berbunga)
- Kelas : Magnolipsida (dikotil)
- Sub-kelas : Dilleniidae
- Ordo : Urticales
- Familia : Moraceae
- Genus : Ficus
- Spesies : *Ficus carica L.*



**Gambar 2.** Ficus carica Linn.

Senyawa yang terdapat dalam daun tin salah satunya adalah flavonoid. Dalam percobaan ini, digunakan flavonoid sebagai agen antiinflamasi. Senyawa flavonoid adalah senyawa yang mempunyai struktur  $C_6-C_3-C_6$ . Setiap cincin  $C_6$  merupakan cincin benzena terdistribusi dan dihubungkan oleh atom  $C_3$  yang merupakan rantai alifatik.



**Gambar 3.** Struktur umum flavonoid

#### 4. Bidara

Bidara termasuk kedalam keluarga Rhamnaceae yang secara umum juga bisa disebut *indian jujube*. Berasal dari genus *Ziziphus* yang banyak ditemukan di kontinen India, Asia Tenggara, Iran, dan beberapa regional Afrika. Banyak bagian tumbuhan dari bidara yang lazim digunakan sebagai obat, terkhususnya daun yang terbukti sebagai astringen, anti-tipoid, antibakteria, antioksidan, dan antiinflamasi (Abdallah et al., 2016).

Daun bidara mengandung berbagai senyawa protein, asam amino, flavonoid, alkaloid, glikosida, terpenoid, saponin, tanin, dan komponen fenol yang lain. Didalam daun bidara juga terdapat antaranya fagarin,  $\beta$ -sitosterol,  $\alpha$ -amyrin, lupeol, dan betulin (Hossain et al., 2015). Kandungan alkaloid dan saponin dalam bidara diketahui mampu membunuh berbagai macam bakteri, dan senyawa yang diduga berkhasiat sebagai antiinflamasi adalah epigallocatechin, gallic acid, spinosin, feruloylspinosin, sinapolyspinosin (Kadioglu et al., 2016).

Taksonomi dari bidara sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Berpembuluh)
Superdivisio	: Spermathophyta (Menghasilkan biji)
Divisio	: Magnoliophyta (berbunga)
Kelas	: Magnolipsida (dikotil)
Sub-kelas	: Rosidae
Ordo	: Rhamnales

Familia : Rhamnaceae  
Genus : Ziziphus Mill  
Spesies : *Ziziphus mauritania Lam.*

## 5. Krim

Istilah emulsi pada farmasi lebih banyak digunakan pada emulsi penggunaan internal, sedangkan emulsi yang digunakan secara eksternal lebih mengacu pada istilah lebih spesifik seperti krim, losion, atau gel. Emulsi terdiri dari sistem bifasik yang terdiri dari dua komposisi yang tidak menyatu, yang akhirnya ditambahkan emulsifier untuk menstabilisasi sistem, dimana fase terdispersi maupun atau fase gerak akan mempengaruhi konsistensi cairan. Perbedaan dari konsistensi dan viskositas inilah yang memvariasikan jenis sediaan dari yang viskositas rendah seperti losion, hingga yang viskositasnya tinggi seperti krim.

Sediaan emulsi biasanya terdiri dari campuran fase cair dengan berbagai minyak atau lilin. Jika droplet minyak terdispersi dalam fase cair, maka emulsi ini memiliki tipe M/A (minyak dalam air). Tipe ini memiliki sifat yang tidak berminyak di permukaan, mudah untuk dibersihkan, memberikan efek dingin dalam penggunaan eksternal, dan dapat menyamarkan rasa minyak dalam penggunaan internal. Obat larut air cenderung lebih cepat dilepas dengan emulsi tipe ini. Emulsi tipe A/M memiliki konduktivitas positif terhadap listrik (Syamsuni, 2006).

Sebuah sistem dengan air yang terdispersi sebagai globul dalam minyak berfungsi sebagai fase gerak diistilahkan dengan emulsi tipe A/M (Air dalam minyak). Emulsi A/M memiliki sifat oklusif atau dapat mencegah hilangya air sehingga akan menghidrasi lapisan stratum korneum dan menghambat evaporasi dari sekresi ektrin. Tipe ini cocok digunakan pada obat dengan kelarutan lemak tinggi, selain itu emulsi A/M juga berguna sebagai pembersih kulit dari pengotor yang larut lemak. Tipe ini terasa lebih berminyak dan susah untuk terhapus oleh air sehingga biasanya digunakan guna mencegah evaporasi permukaan kulit. Biasanya tipe ini lebih digunakan untuk penggunaan eksternal dan memiliki konduktivitas yang negatif terhadap listrik (Syamsuni, 2006).

## **6. Metode ekstraksi**

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan satu atau lebih komponen dengan cara penarikan komponen bahan tersebut dari sebuah sumber komponennya. Salah satu faktor yang mempengaruhi performa dari sebuah ekstraksi adalah luas permukaan, dimana semakin luas permukaan yang bersentuhan dengan zat penarik, maka akan semakin optimal ekstraksi yang dilakukan, oleh karena itu semakin halus suatu bahan maka akan semakin baik. Selain luas permukaan, performa dari ekstraksi dipengaruhi oleh sifat kimia dan sifat fisika suatu bahan.

Prinsip dari sebuah ekstraksi adalah kaidah *like dissolve like* menggunakan pelarut tertentu yang disesuaikan dengan zatnya. *Like dissolve like* mengacu pada kepolaran suatu bahan yang artinya suatu senyawa akan larut dengan pelarut yang

memiliki kepolaran yang sama. Selain kepolaran, beberapa aspek yang perlu diperhatikan dalam pelarut adalah :

1. Selektifitas, yaitu pelarut hanya melarutkan zat yang diinginkan dan bukan zat lain.
2. Kelarutan, jumlah pelarut minimum yang digunakan untuk melarutkan zat yang ditarget sebanyak-banyaknya.
3. Toksisitas, potensi dari zat pelarut untuk menjadi sebuah racun
4. Penguapan, yaitu pelarut yang digunakan mudah diuapkan
5. Ekonomis, harga pelarut relatif wajar

Beberapa jenis pelarut dan sifat fisiknya dapat dilihat di tabel 2.

**Tabel 2.** Jenis pelarut organik dan sifat fisiknya

Pelarut	Titik didih ( <sup>0</sup> C)	Titik beku ( <sup>0</sup> C)	Konstanta dielektrik	Indeks polaritas
Akuades	100	0	80,2	10,2
Methanol	64	-98	32,6	5,1
Ethanol	78,4	-117	24,3	5,2
Kloroform	61,2	-64	4,8	4,1
Etil asetat	77,1	-84	6,0	4,4
Dietil eter	35,0	-116	4,3	2,8
Aseton	56,0	-95	20,7	5,1

Terdapat berbagai macam metode ekstraksi tergantung dari tujuan ekstraksi, jenis pelarut yang digunakan, dan senyawa yang diinginkan. Jenis – jenis ekstraksi yang digunakan untuk bahan alam diantaranya :

## A. Maserasi

Maserasi merupakan salah satu ekstraksi cara dingin dengan cara penyarian sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk kedalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dengan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif didalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat akan didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan diluar sel dan didalam sel. Simplisia yang dihaluskan sesuai dengan syarat farmakope ( berbentuk serbuk kasar atau potongan kecil) direndam terlindung dari cahaya langsung (mencegah reaksi akbiat katalisis cahaya) dan dikocok secara periodik. Tujuan pengocokan adalah mengoptimalkan sirkulasi cairan penyari yang secara langsung ataupun tidak langsung mengalami kontak dengan simplisia. Semakin besar perbandingan simplisia dengan cairan penyari, semakin baik hasil yang diperoleh

Remaserasi merupakan salah satu modifikasi dari metode maserasi dimana terjadi penggantian pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya. Tambahan pelarut ditambahkan sebanyak jumlah pelarut awal (Depkes, 2000).

## B. Perkolasi

Perkolasi adalah proses penyarian simplisia dengan jalan melewatkan pelarut yang sesuai secara lambat pada sebuah simplisia dengan suatu percolator. Perkolasi bertujuan untuk menarik seluruhnya zat berkhasiat dan biasanya dilakukan untuk zat berkhasiat yang tahan ataupun tidak terhadap pemanasan. Cairan penyari dialirkan dari atas ke bawah melalui serbuk tersebut. Cairan penyari akan melarutkan zat aktif sel – sel yang dilalui sampai mencapai keadaan jenuh. Gerak kebawah disebabkan oleh kekuatan gaya beratnya sendiri dan cairan di atasnya, dikurangi dengan gaya kapiler yang cenderung untuk menahan.

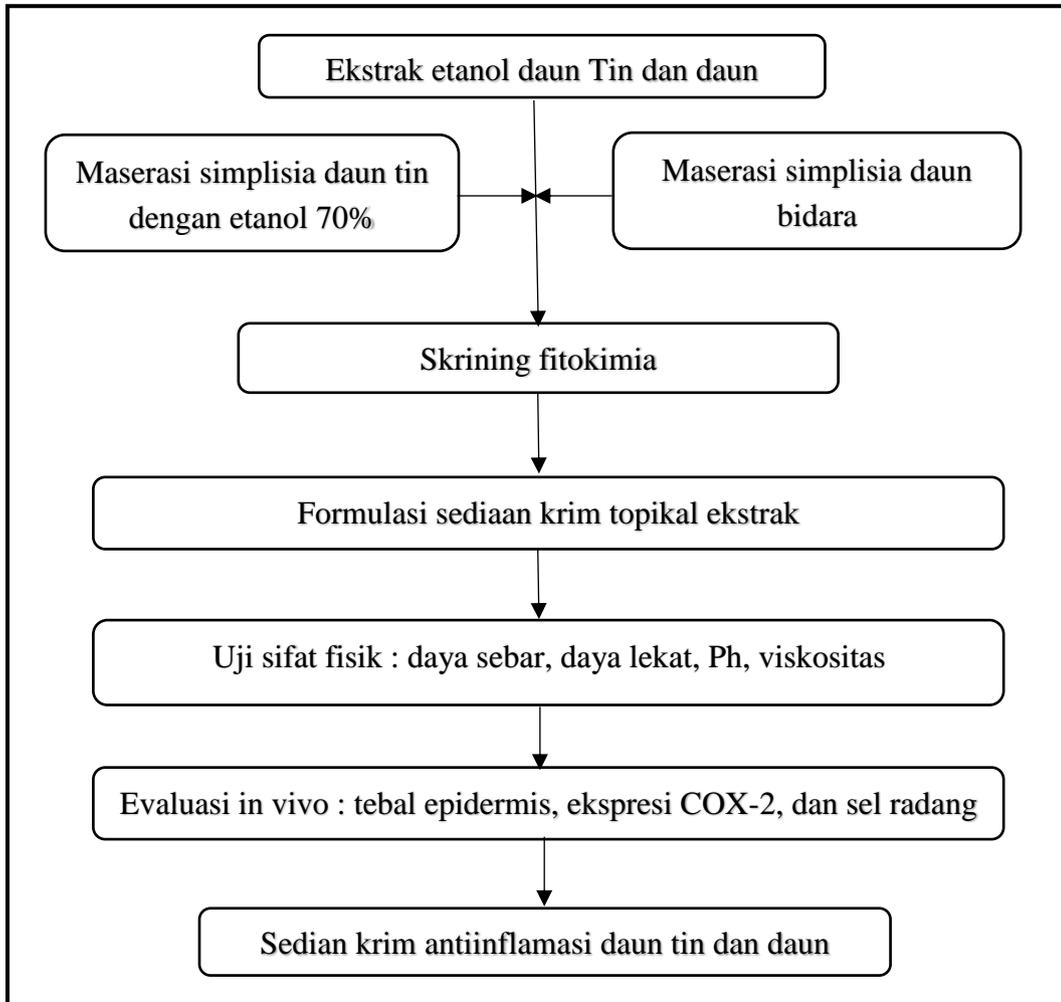
## C. Refluks

Metode *refluks* melibatkan panas dalam prosesnya. Dengan adanya panas secara otomatis akan mempercepat proses penyarian dibandingkan cara dingin. Metode ini digunakan apabila dalam sintesis tersebut menggunakan pelarut yang volatil. Pada kondisi ini jika dilakukan pemanasan biasa maka pelarut akan menguap sebelum reaksi berjalan hingga selesai. Prinsip dari metode *refluks* adalah pelarut volatil yang digunakan akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam wadah reaksi sehingga pelarut akan tetap ada selama reaksi berlangsung. Sedangkan aliran gas  $N_2$  diberikan agar tidak ada uap air atau gas oksigen yang masuk terutama pada senyawa organologam untuk senyawa anorganik karena sifatnya reaktif.

#### D. Sokletasi

Sokletasi adalah suatu metode atau proses pemisahan suatu komponen yang terdapat dalam zat padat dengan cara penyaringan berulang – ulang dengan menggunakan pelarut tertentu, sehingga semua komponen yang diinginkan akan terisolasi. Sokletasi digunakan pada pelarut organik tertentu. Dengan cara pemanasan, sehingga uap yang timbul setelah dingin secara kontinyu akan membasahi sampel, secara teratur pelarut tersebut dimasukkan kembali kedalam labu dengan membawa senyawa kimia yang akan diisolasi tersebut.

## B. KERANGKA KONSEP



**Gambar 4.** Kerangka konsep

## C. HIPOTESIS

Berdasarkan kerangka konsep di atas, dapat dirumuskan hipotesis:

1. Krim ekstrak etanol daun tin (*Ficus carica linn*) dan daun bidara (*Zizhipus mauritania linn*) memiliki karakteristik fisik yang baik.

2. Krim ekstrak etanol daun tin dan daun bidara mempengaruhi tebal epidermis dari kulit mencit yang diinduksi *croton oil*
3. Krim ekstrak etanol daun tin dan daun bidara mempengaruhi gambaran mikroskopis ekspresi COX-2 dari kulit mencit yang diinduksi *croton oil*
4. Krim ekstrak etanol daun tin dan daun bidara mempengaruhi gambaran mikroskopis sel radang dari kulit mencit yang diinduksi *croton oil*
5. Krim kombinasi ekstrak etanol daun tin dan daun bidara mempunyai efek antiinflamasi yang lebih baik daripada sediaan topikal antiinflamasi yang beredar di pasaran.