

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Kencur

1. Uraian Tanaman

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Liliopsida

Bangsa : Zingiberales

Suku : Zingiberaceae

Marga : Kaempferia

Jenis : *Kaempferia galangal L.* (Cronquist,1981)



Gambar 1. Rimpang Kencur
(*Kaempferia galangal L.*)
(iptek.net.id, 2015)

Daun tanaman kencur berbentuk jorong, sedangkan pangkal daun berbentuk jantung serta berujung lancip. Tumbuh mendatar diatas permukaan tanah dengan jumlah daun tiga sampai empat helai. Permukaan daun sebelah atas berwarna hijau sedangkan sebelah bawah berwarna hijau pucat. Memiliki panjang daun 10-12 cm dengan lebar 8-10 cm (Backer, 1986)

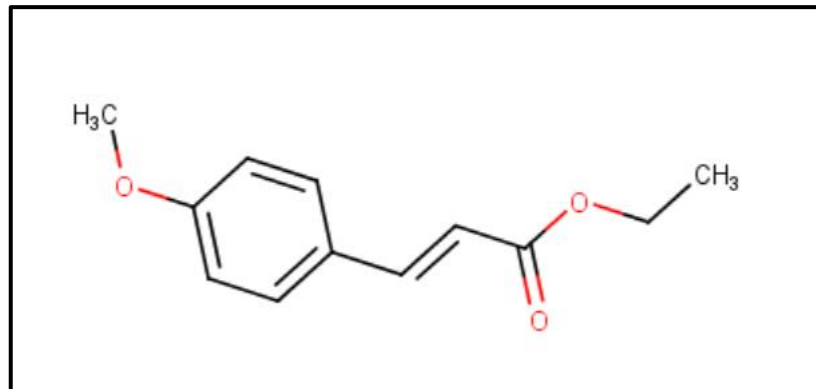
Rimpang kencur tumbuh didalam tanah bergerombol dan bercabang-cabang dengan induk rimpang ditengah kulit ari berwarna cokelat dan bagian daging rimpang berwarna putih berair dengan aroma khas (Backer, 1986).

Bunga kencur berwarna putih berbau harum terdiri dari empat helai mahkota. Tangkai bunga berdaun kecil sepanjang 2-3 cm, tidak bercabang, dapat tumbuh lebih dari satu tangkai, panjang tangkai 5-7 cm berbentuk bulat dan beruas-ruas. Putik menonjol keatas berukuran 1-1,5 cm, tangkai sari berbentuk corong pendek (Backer, 1986).

2. Kandungan Kimia Kencur

Rimpang kencur mengandung etil sinamat, etil p-metoksisinamat, p-metoksistiren, karen, borneol dan paraffin (Madathil, dkk, 1927). Diantara kandungan ini, etil p-metoksisinamat merupakan komponen utama dari kencur. Beberapa peneliti terdahulu berhasil mengisolasi etil p-metoksisinamat dari rimpang kencur sebanyak 0,8 – 1,26 %. Adanya kandungan etil p-metoksisinamat dalam kencur yang merupakan senyawa turunan sinamat (Imayatullah, 1997).

B. Etil P-Metoksi Sinamat



Gambar 2. Struktur EPMS

Etil p-metoksi sinamat (EPMS) adalah produk alam yang ditemukan di ekstrak *Kaempferia galanga L.* dan *C. zeodaria* dengan aktivitas anti-inflamasi, antiangiogenik, antijamur, larvisidal, dan aktivitas analgesic (Gupta, 1976 ; Umar, 2012 ; Suthanont, 2010). EPMS menghambat COX-1 dan COX-2 secara *in vitro* dan mengurangi produksi IL-1 dan TNF- α secara *in vivo* (Umar, 2012). EPMS merupakan senyawa yang diisolasi dari kencur yang merupakan komponen senyawa kedua paling banyak didalam kencur (Herbert, 2009). Rumus kimia EPMS adalah $C_{12}H_{14}O_3$. Struktur kimia EPMS dapat dilihat pada (Gambar 2). Kristal EPMS berwarna putih memiliki bau aromatik yang khas. Struktur kimia EPMS ini memiliki berat molekul 206.241 g/mol dan panjang gelombang maksimal 277,310 nm, serta stabil dalam kurun waktu 2 tahun (Sutthanont, 2010).

C. Ekstraksi dan Isolasi Senyawa Murni Etil P-Metoksi Sinamat

Metode umum yang digunakan untuk mengisolasi kristal EPMS adalah perkolasi dengan cara ekstraksi menggunakan pelarut organik seperti etanol (96%), etil asetat, methanol, air dan n-heksana (Barus, 2009). Selanjutnya isolasi dan pemurnian senyawa EPMS dapat dilihat dengan menggunakan KLT (kromatografi lapis tipis) dengan pelarut *n*-heksan dan etil asetat, uji titik lebur, dan spektrofotometer infra merah FTIR (Prabawati,2015).

D. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan kromatografi planar. Pada KLT, zat penjerap (fase diam) merupakan lapisan tipis serbuk halus yang dilapiskan pada lempeng kaca, plastik atau logam secara merata, umumnya digunakan lempeng kaca (Farmakope Herbal, 2009). Penjerap yang paling sering digunakan adalah silica dan serbuk selulosa. Fase gerak merupakan pelarut pengembang yang akan bergerak sepanjang fase diam karena pengaruh kapiler pada pengembangan secara mekanik (*ascending*) atau karena pengaruh gravitasi pada pengembangan secara menurun (*descending*) (Gandjar dan Rohman, 2007).

E. Reseptor Histamin

Histamin terbentuk dari histidin asam amino dan disimpan dalam konsentrasi tinggi dalam vesikula sel mast, sel-sel enterochromaffin di usus, beberapa neuron dan beberapa jenis sel lainnya. Histamin dimetabolisme oleh enzim *monoamine oxydase* dan *diamin oxydase*. Reseptor histamin tergolong ke dalam famili reseptor terkait oleh protein G (*G-protein coupled*

receptor/GPCR). Reseptor utama untuk histamin adalah H₁ yang berada di otot polos dan H₂ yang berada di sel-sel parietal lambung yang menyebabkan sekresi asam lambung, juga memberikan efek stimulant pada jantung. Sedangkan H₃ berada di sum-sum tulang belakang dan sistem saraf pusat dan H₄ berada pada leukosit (Katzung, 2012).

Histamin tidak memiliki efek terapeutik, tapi obat-obatan yang memblokir efek H₁ dan H₂ sangat penting dalam pengobatan klinis. Efek dari histamin dapat dihambat melalui obat-obatan antagonis fisiologis yang memiliki efek yang berlawanan dengan histamin. Penggunaan agen kompetitif histamin yang bekerja menduduki reseptor histamin serta mencegah pelepasan histamin melalui degranulasi sel mast (Katzung, 2012).

Histamin disimpan dalam basofil dan jaringan sel mast. Berperan dalam reaksi inflamasi, reaksi alergi dan menyebabkan bronkokonstriksi, meningkatkan peristaltik usus, meningkatkan permeabilitas dari pembuluh darah kecil. Dalam mukosa lambung, histamin dilepaskan dari sel-sel seperti enterochromaffin dan menstimulasi sekresi asam dari sel-sel parietal. Pada CNS, histamin beraksi sebagai neuromodulator (Lullmann, dkk, 2000).

F. Interaksi Obat Dengan Reseptor

1. Obat Agonis dan Antagonis

Obat agonis mengikat dan mengaktifkan reseptor dengan cara tertentu, yang secara langsung atau tidak langsung menghasilkan efek. Aktivasi reseptor melibatkan perubahan konformasi pada tingkat struktur molekul. Pada beberapa reseptor satu molekul yang berikatan dengan reseptor dapat

memberikan efek langsung. Sedangkan pada reseptor lainnya harus berikatan dengan satu atau lebih molekul berpasangan (*coupling molecules*) yang berikatan dengan reseptor, sehingga pengikatan obat menghasilkan efek langsung. Obat antagonis berikatan dengan reseptor, bersaing dan mencegahnya berikatan dengan molekul yang bersangkutan. Sebagai contoh, mekanisme anti-histamin menyekat reseptor histamin sehingga tidak berikatan dengan histamin. Zat-zat ini mengurangi efek histamin dan molekul serupa dalam tubuh (Katzung, 2011)

2. Hubungan Konsentrasi Obat Dengan Respon

Dalam percobaan pada organ dan jaringan yang terisolasi, perhitungan konstanta disosiasi (KB) dan nilai pA₂ (logaritma negatif dari KB) dari antagonis dianggap sebagai ukuran tidak langsung dari afinitas antagonis untuk reseptornya. Hal tersebut dapat dijelaskan secara matematik, hubungan antara konsentrasi dan efek obat dapat dijelaskan oleh suatu kurva dengan persamaan berikut :

$$E = \frac{(E_{\max}) \times C}{C + EC_{50}} \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

E = efek yang dihasilkan pada konsentrasi C

C = konsentrasi

E_{max} = respon maksimal yang dihasilkan obat

EC₅₀ = konsentrasi obat yang menghasilkan 50% efek maksimal

Persamaan tersebut dapat digunakan untuk mencari parameter afinitas agonis terhadap reseptor (pD_2). Nilai pD_2 merupakan minus logaritma dari EC_{50} . Semakin besar pD_2 maka semakin besar afinitas agonis terhadap reseptor. Kurva hubungan agonis dengan reseptor akan berubah dikarenakan adanya suatu antagonis pada sistem, sehingga pada antagonis kompetitif, kurva akan bergeser ke kanan. Sedangkan pada antagonis non-kompetitif kurva akan bergeser ke bawah (*Janković, 1999*).

G. Percobaan dengan Organ Terisolasi

Percobaan menggunakan menggunakan organ terisolasi metode klasik dalam percobaan farmakologi untuk mengetahui hubungan antara dosis dan respon suatu senyawa obat. Dengan mengisolasi organ atau sistem fisiologis kita dapat mempelajari perubahan-perubahan yang terjadi dengan akurasi yang lebih seperti pada agen vasokonstriktor dalam sediaan yang terisolasi dari berbagai bagian, seperti arteri basilar, coroner, vena portal atau vena *saphenous*. Organ-organ yang terisolasi mampu bertahan hidup selama beberapa jam jika ditempatkan dalam cairan fisiologis dengan media nutrisi yang tepat, mendapatkan oksigen yang cukup dan disimpan pada suhu yang tepat. Respons dari persiapan organ terisolasi untuk stimulus fisiologis atau farmakologis dapat ditentukan oleh alat perekam yang tepat. Efek kontraksi pembuluh darah akan tercatat dengan mengkondisikan pembuluh darah dengan bantuan dua klep dalam *bath* organ terisolasi dengan sedikit diberi tekanan (Lullmann, dkk, 2000).

Percobaan dalam organ terisolasi memiliki beberapa keuntungan :

1. Konsentrasi obat di jaringan dapat diketahui.
2. Mengurangi kompleksitas karena sifatnya yang sederhana, sehingga dalam mengamati hubungan antara rangsangan dan respon lebih mudah.
3. Memiliki kemampuan untuk memeriksa efek obat hingga batas intensitas maksimum. (Lullmann, 2000).

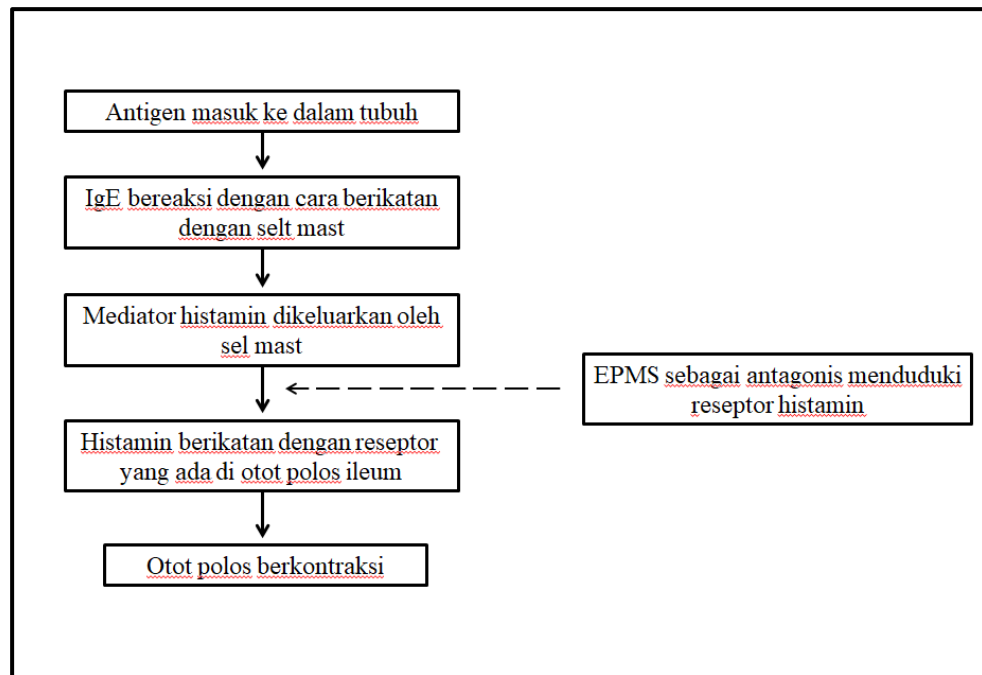
Kelemahan penggunaan organ terisolasi antara lain (Lullmann, 2000) :

1. Tidak terhindarkannya kesalahan dalam pengambilan jaringan saat pembedahan.
2. Kehilangan fungsi regulasi fisiologis pada organ terisolasi.
3. Lingkungan fisiologis yang tidak sama dengan cairan fisiologis sesungguhnya.

H. Uji *In silico* Dengan Metode *Docking*

Molecular *docking* memiliki tujuan untuk meniru interaksi suatu molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in vitro* (Motiejunas, 2006). Tujuan dari *docking* adalah untuk mencapai konformasi protein dan ligan yang optimal. *Docking* membantu mempelajari obat /ligan atau interaksi reseptor/protein.

I. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

J. Hipotesis

- a. Rimpang kencur memiliki efek antagonisme terhadap otot polos ileum *Cavia porcellus*.
- b. EPMS dalam rimpang kencur memiliki efek sebagai antagonisme histamin H₁ pada dosis 100 µM
- c. EPMS dapat berikatan dengan residu protein yang sama dengan difenhidramin dalam menduduki reseptor histamine H₁