

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tanaman Kencur

##### 1. Uraian Tanaman

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: Zingiber
Jenis	: <i>Kaempferia galanga</i> L. (Cronquist, 1981)



Gambar 1. Tanaman Kencur (*Kaempferia galanga* L.)

Kencur seperti tumbuhan pada umumnya yang memiliki daun, batang, dan akar. Daun kencur berbentuk lonjong dan lebar yang tumbuh di atas permukaan tanah. Warna daun kencur bagian atas hijau cerah sedangkan bagian bawahnya berwarna hijau lebih gelap. Satu tumbuhan kencur biasanya terdiri dari tiga hingga empat helai daun. Daun kencur

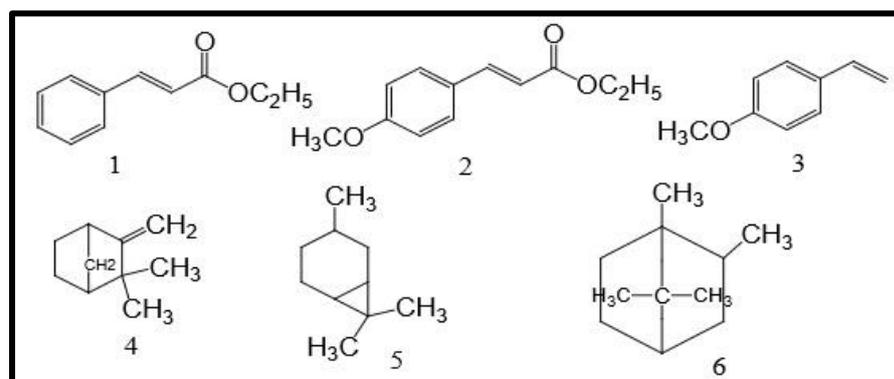
memiliki sirip daun yang terlihat samar dengan panjang sekitar 10-12 cm dengan lebar daun sekitar 8-10 cm (Backer, 1986).

Rimpang kencur memiliki kulit ari berwarna coklat dan bagian dalamnya berwarna putih. Kandungan air pada kencur yang muda lebih banyak dibandingkan kencur yang sudah tua. Rimpang ini tumbuh di dalam tanah dengan gerombolan mengikuti induk yang paling tengah serta tumbuh akar-akar di tiap bagian ruasnya (Backer, 1986).

Tanaman kencur dapat tumbuh di dataran tinggi maupun dataran rendah dengan tanah yang subur dan gembur. Tanaman kencur dapat digunakan sebagai tanaman budidaya layak jual maupun tanaman liar. Perkembangbiakan kencur dapat dilakukan dengan rimpang (Mursito, 2003).

## 2. Kandungan Kimia Kencur

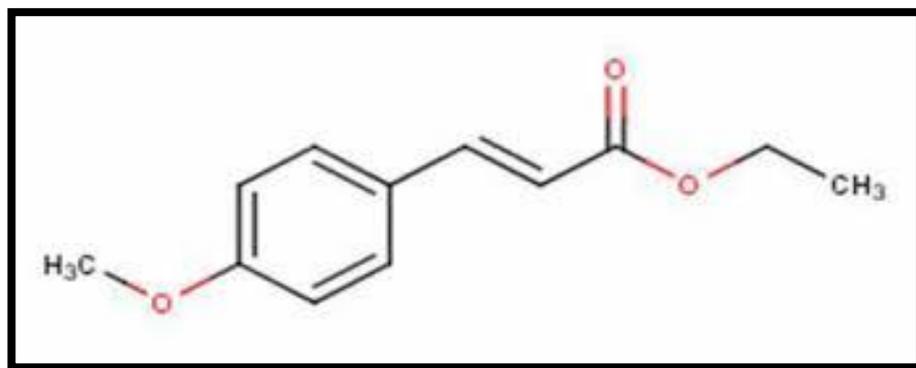
Rimpang kencur memiliki kandungan kimia yaitu (1) etil sinamat, (2) Ethyl p-methoxycinnamate, (3) p-metoksisitren, (4) karen, (5) borneol, dan (6) parafin (Gambar 2).



Gambar 2. Kandungan struktur dalam kencur

Kencur memiliki senyawa lain seperti kamfer, sineol, penta dekana, dan pinen (Afriastini, 1990). Dari kandungan kimia yang disebutkan, Ethyl p-methoxycinnamate merupakan komponen paling utama (Gambar 3). Kandungan Ethyl p-methoxycinnamate merupakan senyawa turunan sinamat (Inayatullah, 1997; Jani, 1993)

### B. Etil Para Metoksi Sinamat



Gambar 3. Struktur EPMC

Etil Para Metoksi Sinamat (EPMC) adalah produk alam yang ditemukan di ekstrak *Kaempferia galanga L.* dan *C. zedaria* dengan aktivitas anti-inflamasi, antiangiogenik, antijamur, antiaging, larvisidal, dan aktivitas analgesic (Umar, 2012). EPMC merupakan hasil isolasi terbesar metabolit sekunder rimpang kencur dengan variasi 1,28 % - 3% dari berat serbuk rimpang yang sudah kering (Sadono dan Hasmono, 2000).

Rumus molekul EPMC adalah  $C_{12}H_{14}O_3$  dengan berat molekul 206. Senyawa ini berwarna putih dalam bentuk kristal jarum, transparan, dan juga mengkilat. Titik leburnya berkisar diantara  $47^{\circ}C - 48^{\circ}C$ . Senyawa ini tidak dapat terlarut dalam air, namun mudah terlarut dalam metanol maupun etanol 96% (Barus, 2009).

### C. Ekstraksi dan Isolasi Senyawa Murni Ethyl p-mehoxy cinnamate

Metode yang umum digunakan untuk ekstraksi senyawa EPMC yaitu metode maserasi. Metode maserasi digunakan untuk merendam bahan ekstrak yang sudah diserbuk dan dikeringkan menggunakan pelarut organik seperti etanol (96%), etil asetat, methanol, air dan n-heksana (Barus, 2009). Selanjutnya isolasi dan pemurnian senyawa EPMC 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

Zat kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan kromatografi planar. Pada KLT, zat penyerap (fase diam) merupakan lapisan tipis serbuk halus yang dilapiskan pada lempeng kaca, plastik, atau logam secara merata, umumnya digunakan lempeng kaca (Farmakoterapi Herbal, 2009). Penyerap 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 (*descencing*) (Gandjar dan Rohman, 2007).

### E. Gas Chromatography Mass Spectrometri

Kromatografi gas-spektrometri massa atau GC-MS merupakan metode kombinasi antara kromatografi gas dan spektrometri massa guna menganalisis berbagai senyawa dalam suatu sampel. Kromatografi gas dan spektrometri massa memiliki prinsip kerja yang berbeda, namun keduanya dapat

digabungkan untuk mengidentifikasi suatu senyawa baik kualitatif maupun kuantitatif (Setyowati dkk., 2013).

Kromatografi gas dan spektrometri massa dalam banyak hal mempunyai banyak kesamaan dalam teknisnya. Untuk keduanya, sampel yang dibutuhkan dalam bentuk fase uap, dan sama-sama membutuhkan jumlah sampel umumnya kurang dari 1 ng. Di sisi lain, kedua teknik tersebut memiliki perbedaan yang berarti yaitu pada kondisi operasinya. Senyawa yang terdapat pada kromatografi gas digunakan sebagai gas pembawa dalam alat GC dengan tekanan  $\pm 760$  torr, sedangkan spektrometri massa beroperasi pada kondisi vakum dengan tekanan  $10^{-6}$  –  $10^{-5}$  torr (Setyowati dkk., 2013).

Kelebihan dari kromatografi gas yaitu kolom yang digunakan dapat lebih panjang, sehingga hasil efisiensi pemisahan lebih tinggi, analisis relatif singkat dan sensitivitas tinggi karena uap dan gas memiliki tingkat viskositas yang rendah, sehingga kesetimbangan partisi antara cairan dan gas berlangsung cepat. Reaktivitas fase gas terhadap zat-zat terlarut dan fase diam lebih rendah dari pada fase cair. Metode ini memiliki kekurangan yaitu terbatasnya jenis sampel yang dapat dianalisis, yaitu hanya zat yang mudah menguap yang dapat dianalisis menggunakan GC-MS (Khopkar, 2003).

#### **F. Reseptor Asetilkolin**

Asetilkolin (Ach) merupakan neurotransmitter yang berperan dalam fungsi sistem syaraf otonom dan merupakan sistem involunter (mengontrol aktivitas tubuh tanpa mempengaruhi kesadaran). Dalam sistem pencernaan, asetilkolin yang diproduksi baik melalui neuronal (saraf parasimpatik) ataupun

non neuronal (sel epitel dan endotel) bekerja melalui dua reseptor pra-fungsional yang berperan sebagai modulator pelepasan transmitter. Kedua reseptor ini adalah reseptor nikotinik yang aktivitasnya meningkatkan output Ach dan reseptor muskarinik yang aktivasiya dapat menghambat sekresi transmitter (Buels dkk., 2012).

Asetilkolin terdapat lima subtipe, yaitu  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ , dan  $M_5$ . Sedangkan subtipe asetilkolin yang bekerja secara langsung pada saluran gastrointestinal yaitu  $M_2$  dan  $M_3$ . Otot-otot halus pada saluran gastrointestinal menerima berbagai rangsangan dan penghambatan dari sistem saraf enterik. Saraf kolinergik memiliki peranan penting dalam regulasi sistem aktivitas otot polos dan gerakan peristaltik. Bukti terbaru menunjukkan sel-sel *Interstitial Cajal* (ICCS) yang ada di *myentric* dan *submucosal* terlibat dalam sel-sel kontraksi yang diinduksi oleh neurogenik Ach dengan mengintervensi saraf kolinergik dan otot polos. (Ward dkk., 2009). Syaraf utama yang mengatur sistem pencernaan adalah syaraf parasimpatis. Semua aktivitas rangsangan syaraf parasimpatis berawal dari aktivasi reseptor muskarinik yang terdapat di otot polos, sedangkan *ileum* terdiri dari kumpulan otot polos sehingga asetilkolin merupakan neurotransmitter utama syaraf parasimpatis yang mengatur system pencernaan (Wessler dan Kirkpatrick, 2001).

## **G. 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 (Katzung, 2011).

Obat antagonis berikatan dengan reseptor, bersaing dan mencegahnya berikatan dengan molekul yang bersangkutan. Sebagai contoh, mekanisme anti-asetilkolin menyekat reseptor asetilkolin sehingga tidak berikatan dengan asetilkolin. Zat-zat ini mengurangi efek asetilkolin 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 pA<sub>2</sub> (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 :

$$E = \frac{E_{max} \times C}{C + EC_{50}}$$

Keterangan :

E = efek yang dihasilkan pada konsentrasi

C = konsentrasi

E<sub>max</sub> = respon maksimal yang dihasilkan obat

EC<sub>50</sub> = 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).

#### H. Uji dengan Organ Terisolasi

Pengujian organ terisolasi metode klasik dalam uji farmakologi digunakan 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. Dapat menghindari efek yang tidak diinginkan jika dibandingkan dengan penggunaan organ utuh. Penggunaan organ terisolasi lebih memungkinkan menghindari efek kompensasi yang akan terjadi.
4. Memiliki kemampuan untuk memeriksa efek obat hingga batas intensitas maksimum (Lullmann, 2000).

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

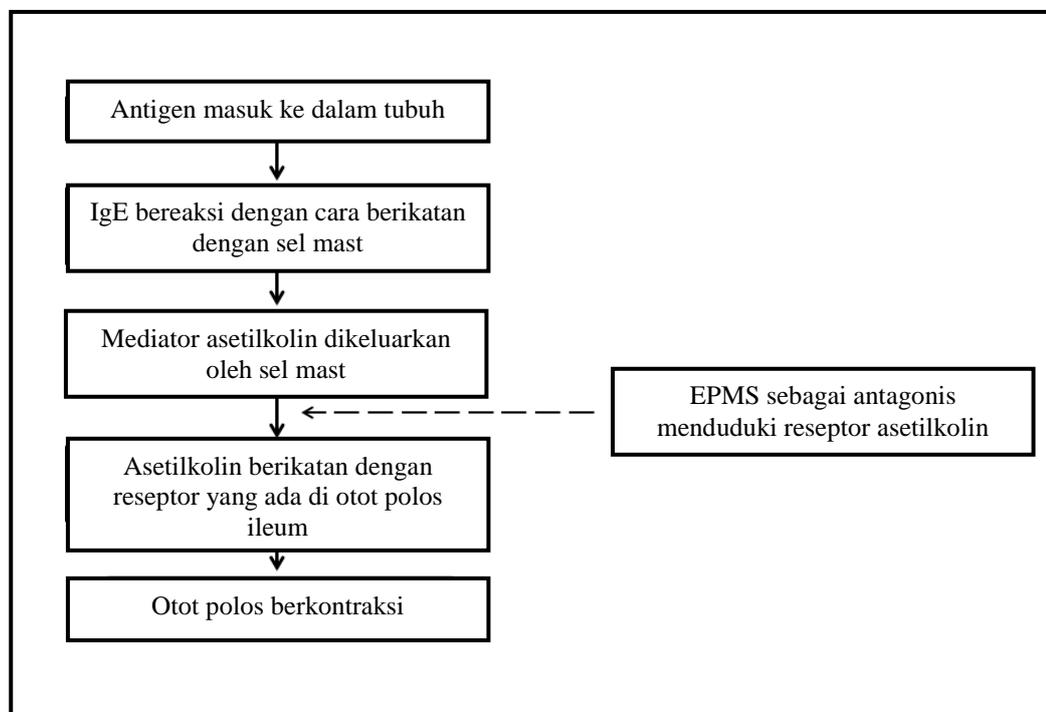
1. Tidak terhindarkannya kesalahan dalam pengambilan jaringan saat pembedahan.
2. Kehilangan fungsi regulasi fisiologis pada organ terisolasi.
3. Lingkungan fisiologis ditempatkannya organ terisolasi yang tidak sama dengan cairan fisiologis yang sesungguhnya.

#### **I. 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. Proses pengikatan molekul terhadap molekul target dipengaruhi oleh entropi dan entalpi (Alonsodkk., 2006).

Dalam proses *molecular docking* terdapat dua aspek, yaitu algoritma dan fungsi *scoring*. Algoritma digunakan untuk mengidentifikasi energi yang dihasilkan dari konformasi molekuler kemudian dicari konformasi yang memiliki energi bebas terendah di dalam sistem. Fungsi *scoring* digunakan sebagai penentu ikatan antara ligan dan reseptor (Krane dan Raynar, 2003)

#### J. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

#### K. Hipotesis

1. Rimpang kencur memiliki efek antagonisme terhadap otot polos *ileum cavia porcelus*.
2. Semakin kecil skor *docking* suatu senyawa berarti semakin kecil energi yang dibutuhkan senyawa untuk berikatan dengan reseptor, maka semakin besar afinitas senyawa tersebut.