

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Radang**

##### Definisi

Radang atau inflamasi adalah respon fisiologis terhadap infeksi dan cedera jaringan, radang juga menginisiasi pembunuhan patogen, proses perbaikan jaringan dan membantu mengembalikan homeostasis pada tempat yang terinfeksi atau cedera. Jika respon antiinflamasi gagal beregulasi, dapat mengakibatkan cedera kronis dan membantu perkembangan penyakit yang terkait (Calder *et al.*, 2009). Inflamasi dapat dibedakan menjadi dua yaitu akut dan kronik. Inflamasi akut mempunyai onset dan durasi yang lebih cepat. Inflamasi akut terjadi dengan durasi waktu beberapa menit sampai beberapa hari, ditandai dengan adanya cairan eksudat protein plasma maupun akumulasi leukosit neutrofilik yang dominan. Inflamasi kronik memiliki durasi yang lebih lama yaitu dalam hitungan hari hingga tahun. Menurut Kumar *et al* (2007) dalam Utami *et al* (2011) tipe inflamasi kronik ditentukan oleh peningkatan jumlah limfosit dan makrofag yang berhubungan dengan proliferasi vaskular dan fibrosis.

##### Patofisiologi

Terjadinya inflamasi adalah reaksi lokal dari jaringan atau sel terhadap suatu rangsangan. Jika ada cedera, terjadi rangsangan untuk

melepaskan zat kimia tertentu yang menstimulasi terjadinya perubahan jaringan sebagai manifestasi dari radang, diantaranya yaitu histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (Lumbanraja, 2009).

*Cyclooxygenase (COX)* merupakan enzim yang terdapat pada jalur biosintetik dari prostaglandin, tromboksan dan prostasiklin. Menurut Kujubu *et al* (1991) dalam Multazar *et al* (2012) Enzim ini ditemukan tahun 1988 oleh Dr. Daniel Simmons, peneliti dari Harvard University. *Cyclooxygenase* terbagi dua yaitu *COX-1* dan *COX-2*. *COX-1* sebagai *housekeeping* gen pada hampir seluruh jaringan normal, sedangkan enzim *COX-2* bertanggung jawab terhadap mekanisme inflamasi dan rasa nyeri (Multazar *et al.*, 2012). *COX-2* membentuk PGE2 dan PGI2 yang dapat menyebabkan terjadinya beberapa proses biologis yaitu peningkatan permeabilitas kapiler, agen piretik dan hiperalgesia (Stables & Gilroy, 2010).

Beberapa tanda inflamasi (Muliati, 2014) :

a. Rubor atau kemerahan

Menurut Price & Wilson (1995) dalam Lumbanraja (2009) Kemerahan atau rubor biasanya merupakan hal pertama yang terlihat pada saat mengalami peradangan. Ketika reaksi peradangan mulai timbul maka arteri yang mensuplai darah ke daerah tersebut melebar, oleh karena itu darah mengalir lebih banyak ke dalam mikrosirkulasi lokal. Pembuluh darah yang sebelumnya kosong atau sebagian saja meregang dengan cepat dan terisi penuh oleh

darah. Keadaan ini dinamakan hiperemia atau kongesti menyebabkan warna merah lokal karena peradangan akut. Timbulnya hyperemia merupakan permulaan reaksi peradangan diatur oleh tubuh melalui pengeluaran zat mediator seperti histamin.

b. Kalor atau peningkatan suhu tubuh

Panas merupakan reaksi pada permukaan tubuh yakni kulit yang terjadi bersamaan dengan kemerahan akibat peradangan. Daerah peradangan pada kulit menjadi lebih panas dari sekelilingnya, hal ini terjadi karena darah dengan suhu  $37^{\circ}\text{C}$  lebih banyak disalurkan ke permukaan daerah yang terkena radang lebih banyak dibandingkan ke daerah normal.

c. Dolor atau nyeri

Rasa sakit atau dolor dari reaksi peradangan dihasilkan dengan berbagai mekanisme. Perubahan pH lokal atau konsentrasi ion-ion tertentu dapat merangsang ujung-ujung saraf untuk mengeluarkan zat kimia tertentu misalnya mediator histamin atau mediator lainnya yang menyebabkan pembengkakan dan peradangan pada jaringan sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan lokal dapat menimbulkan rasa sakit (Lumbanraja, 2009).

d. Tumor atau pembengkakan

Gejala dari peradangan akut adalah tumor atau pembengkakan. Hal ini terjadi akibat meningkatnya permeabilitas

dinding kapiler serta adanya penyaluran cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan yang cedera. Pada peradangan, dinding kapiler tersebut menjadi lebih permeabel dan lebih mudah dilalui oleh leukosit dan protein terutama albumin yang diikuti oleh molekul yang lebih besar sehingga plasma jaringan mengandung lebih banyak protein yang kemudian meninggalkan kapiler dan masuk ke dalam jaringan sehingga menyebabkan jaringan menjadi bengkak.

*e. Functio Laesa*

*Functio laesa* adalah reaksi peradangan yang ditandai dengan nyeri disertai adanya sirkulasi yang abnormal akibat penumpukan dan aliran darah yang meningkat sehingga menghasilkan lingkungan kimiawi lokal yang abnormal dan menjadikan jaringan yang terinflamasi tersebut tidak berfungsi normal (Dyaningsih, 2007).

**B. Siklooksigenase-2 (COX-2)**

Siklooksigenase atau prostaglandin H sintetase merupakan enzim utama dalam sintesis prostaglandin (PGE). Menurut Francon *et al* (2008) dalam Prasetya *et al* (2013) siklooksigenase-2 merupakan enzim yang diekspresikan sebagai respon terhadap agen proinflamasi seperti sitokin dan endotoksin. Enzim COX-2 berperan dalam pembentukan prostaglandin yang diikuti proses patofisiologis seperti edema dan hiperalgesia. Pembentukan COX-2 diawali dengan PGH sintase

mendonorkan dua molekul oksigen kepada asam arakhidonat untuk sintesis prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Perubahan ini akan membentuk prostaglandin terutama prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Prostaglandin E<sub>2</sub> memiliki peran dalam proses inflamasi yaitu seperti vasodilatasi pembuluh darah, edema dan nyeri (Prasetya, 2015).

### C. Obat Antiinflamasi

Menurut kamus *Oxford* antiinflamasi adalah segala sesuatu yang digunakan untuk mengurangi peradangan, utamanya obat. Mekanisme obat antiinflamasi terbagi menjadi dua yaitu:

#### 1. Antiinflamasi Steroid

Mekanisme kerja dari obat ini adalah dengan menghambat fosfolipase, suatu enzim yang berperan menghambat asam arakhidonat dari membran lipid. Katzung (2006) dalam Walidah (2014) Beberapa contoh obat golongan ini yaitu hidrokortison, prednison, betametason, deksametason.

#### 2. Antiinflamasi Non Steroid (AINS)

Mekanisme kerja dari golongan ini adalah menghambat enzim *COX* sehingga konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin terganggu.

AINS terbagi menjadi beberapa turunan diantaranya:

- a. Turunan Asam propionat : ibuprofen dan ketoprofen
- b. Turunan Indol : indometacin
- c. Turunan Asam pirolealkanoat : tolmetin
- d. Turunan Asam fenilasetat : diklofenak

- e. Turunan Pirazolon : fenilbutazon
- f. Klasfenamat : asam meklofenamat
- g. Oksikam : piroksikam
- h. Prodrug Asam naftilasetat : nabumeton (Katzung, 1998)

Natrium diklofenak digunakan sebagai senyawa pembanding dengan nama kimia asam benzenasetat, 2-[(2,6-diklorofenil)amino]-monosodium. Diklofenak adalah turunan asam fenilasetat yang secara kuat dapat menghambat siklooksigenase dengan efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Obat ini digunakan untuk peradangan kronis seperti artritis rematoid, osteoarthritis serta untuk pengobatan nyeri otot rangka yang akut (Katzung, 2004). Menurut Goodman & Gilmans (1991) dalam Ekawati (2011) efek antiinflamasi natrium diklofenak sangat kuat dan memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan obat lain seperti indometasin, piroksikam, sehingga obat ini sering digunakan untuk nyeri, *migrain* dan *gout*. Natrium diklofenak mempunyai waktu paruh 1-3 jam.

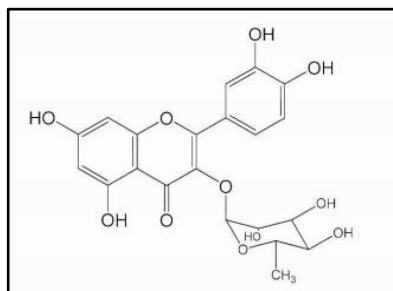
#### **D. Daun Salam (*Syzygium polyanthum wight*)**

Daun salam secara ilmiah bernama *Syzygium polyanthum wight* dan memiliki nama ilmiah lain yaitu *Eugenia polyantha wight* dan *Eugenia lucidula Miq.* Tanaman salam termasuk di dalam suku *myrtaceae* (Sudirman, 2014).

Tanaman salam berupa pohon yang memiliki tinggi sekitar 20 meter dan dapat dibudidayakan dengan sangat baik pada daerah berketinggian 5 - 1000 meter dari permukaan laut. Pemeliharaan tanaman

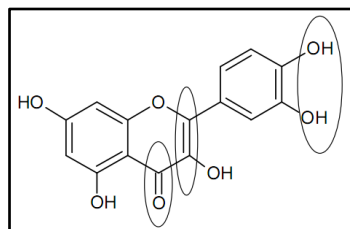
dapat dilakukan dengan lahan yang memiliki jumlah air di dalam tanah yang cukup serta dapat tumbuh di daerah terbuka dengan unsur hara yang seimbang (Winarto, 2004).

Farmakope Herbal Indonesia menyebutkan bahwa *Syzygium Polyanthum Wight* dari suku Myrtacea mengandung flavonoid total tidak kurang dari 0,40% dihitung sebagai kuersetin dengan senyawa identitas adalah kuersitrin. Kuersetin merupakan bentuk non glikosida (aglikon) dari kuersitrin.



**Gambar 1.** Struktur Kuersitrin

Kuersetin maupun kuersitrin berpotensi berperan mencegah kematian sel beta melalui jalur mitokondria dan mencegah translokasi dari NFkB (Xiaoqian *et al*, 2012). Umumnya aktifitas anti inflamasi dari flavonoid adalah ikatan rangkap tidak jenuh, gugus hidroksil, gugus karbonil (gambar 2).



**Gambar 2.** Struktur kuersetin (ikatan tidak jenuh pada cincin C, nomor dan posisi dari gugus hidroksil pada cincin B, gugus karbonil pada C-4 merupakan syarat aktifitas anti inflamasi dari flavonoid)

## E. Karagenan

Karagenan adalah polimer linear yang disusun oleh sekitar 25.000 turunan galaktosa yang strukturnya tergantung pada sumber dan kondisi ekstraksi. Karagenan dikelompokkan menjadi tiga yaitu karagenan *kappa*, karagenan *theta*, dan karagenan *lamda*. Karagenan diberi nama dari persentase kandungan ester sulfatnya, karagenan *kappa* mengandung 25-30%, karagenan *theta* mengandung 28-35% dan karagenan *lamda* 32-39% (Ekawati, 2011).

Karagenan akan menginduksi cedera pada sel kemudian sel yang cedera melepaskan mediator yang mengakibatkan terjadinya proses inflamasi. Penggunaan karagenan memiliki beberapa kelebihan yaitu tidak menimbulkan kerusakan jaringan, tidak menimbulkan bekas serta karagenan memberikan respon yang lebih peka terhadap antiinflamasi. Setelah pelepasan mediator inflamasi, terjadi edema yang akan bertahan selama 6 jam dan akan berkurang secara berangsur selama 24 jam setelah injeksi karagenan dilakukan. Setelah diinjeksikan karagenan, terjadi respon yang terbagi dalam dua fase, yaitu fase awal berhubungan dengan pelepasan histamin dan serotonin sedangkan fase kedua berhubungan dengan prostaglandin serta *Slow Reacting Substances* yang mencapai puncak pada 3 jam setelah perlakuan. Pemberian karagenan sublingual dapat meningkatkan kadar COX-2 (Hidayati *et al*, 2008).

Ada beberapa jenis iritan yang digunakan untuk pengujian efek antiinflamasi, diantaranya adalah karagenan. Karagenan dapat merangsang



fosfolipida membran sel mast yang terdapat pada jaringan ikat di telapak kaki tikus untuk mensekresikan asam arakidonat dengan bantuan enzim fosfolipase A2 sehingga menghasilkan berbagai mediator inflamasi (Walidah, 2014).

Karagenan yang digunakan pada penelitian ini adalah karagenan kappa karena jenis ini mudah untuk diperoleh. Karagenan juga dipilih karena dapat mempengaruhi obat antiinflamasi secara spesifik dan memiliki respon yang lebih sensitif terhadap obat-obat tersebut dibandingkan dengan iritan lain (Winter *et al*, 1962).

#### **F. Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)**

Penambatan molekul adalah proses komputasi pencarian ligan yang cocok secara geometris beserta energinya ke situs pengikatan protein. Tujuan penambatan molekul adalah untuk mendapatkan konformasi yang optimal untuk protein dan ligan sehingga energi bebas dari sistem secara keseluruhan dapat diminimalkan. Penambatan molekul membantu dalam mempelajari ligan atau interaksi reseptor dan protein dengan mengidentifikasi situs aktif yang cocok pada protein, menemukan posisi terbaik dari ligan-reseptor secara geometri dan mengkalkulasi energi interaksi dari ligan yang berbeda untuk mendapatkan ligan yang lebih efektif (Mukesh & Rakesh, 2011). *Docking* sering digunakan untuk memprediksi ikatan ligan terhadap target proteinnya untuk memperkirakan afinitas dan aktivitas molekulnya sehingga *docking* berperan penting dalam desain obat yang rasional (Mukesh & Rakesh, 2011).

Beberapa aplikasi yang umum digunakan untuk melakukan penapisan virtual dengan metode *molecular docking*, yaitu *Protein-Ligand Ant System*(PLANTS), GOLD, *Molegro Virtual Docking* (MVD), *Molecular Operating Environment* (MOE) dan Autodock (Korb *et al.*, 2006).

Autodock Vina merupakan salah satu perangkat lunak yang tersedia untuk penambatan molekul, penemuan obat dan *virtual screening*. *Software* ini dapat dioperasikan dengan bantuan Autodock Tools (Sandeep *et al.*, 2011). Autodock merupakan program penambatan molekuler yang efektif dalam memprediksi konformasi dan energi dari ikatan target dan ligan. Program utama Autodock terbagi dua yaitu Autodock dan Autodock *grid*. Autodock berfungsi melakukan penambatan molekuler protein target dan ligan dengan set grid yang telah ditetapkan. Menurut Morris *et al.* (2009) dalam Apriani (2015) untuk mencari informasi Autodock membutuhkan ruang atau area pencarian dalam sistem koordinat yang memprediksiposisi terikatnya ligan.

#### **G. Maserasi**

Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia dengan menggunakan pelarut serta beberapa kali pengadukan pada suhu ruangan. Maserasi bertujuan untuk menarik zat berkhasiat pada simplisia. Secara teknologi maserasi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan (Depkes RI, 2000).

Maserasi adalah ekstraksi yang palingsederhana. Dasar dari maserasi yaitu melarutnya bahan kandungan simplisia dari sel yang rusak pada saat penghalusan. Selama maserasi atau proses perendaman dilakukan pengadukan berulang, hal ini ditujukan agar terjadi keseimbangan konsentrasi bahan ekstraksi yang lebih cepat didalam cairan. Sedangkan keadaan diam selama maserasi menyebabkan difusi bahan aktif. Voigh (1994) dalam Istiqomah (2013) semakin besar perbandingan simplisia terhadap cairan penyari, maka akan semakin banyak hasil yang didapatkan.

#### **H. Senyawa Penanda**

Menurut Swatantra *et al* (2010) penanda atau *marker* dikategorikan menjadi dua yaitu:

##### **1. Penanda DNA**

Penanda DNA digunakan untuk mendapatkan informasi polimorfisme seperti komposisi gen yang berbeda pada setiap spesies. DNA dapat diperoleh dari ekstraksi jaringan kering atau basah dari tumbuhan.

##### **2. Penanda Kimia**

Penanda kimia adalah komponen biokimia yaitu senyawa hasil metabolit primer, metabolit sekunder dan makromolekul lain termasuk asam nukleat.

Senyawa hasil metabolit primer contohnya karbohidrat, protein, lemak, asam nukleat dan enzim. Senyawa metabolit sekunder contohnya terpenoid, alkaloid dan flavonoid (Widodo, 2007).

a. Alkaloid

Alkaloid adalah suatu golongan senyawa organik yang terbanyak ditemukan di alam. Sebagian besar alkaloid terdapat pada tumbuhan dikotil sedangkan untuk tumbuhan monokotil dan pteridofita mengandung alkaloid dengan kadar yang kecil. Alkaloid mampu meningkatkan daya tahan tubuh, alkaloid akan mengaktifkan dan memperbaiki struktur maupun fungsi dari sel tubuh (Haryani, 2012).

b. Terpenoid

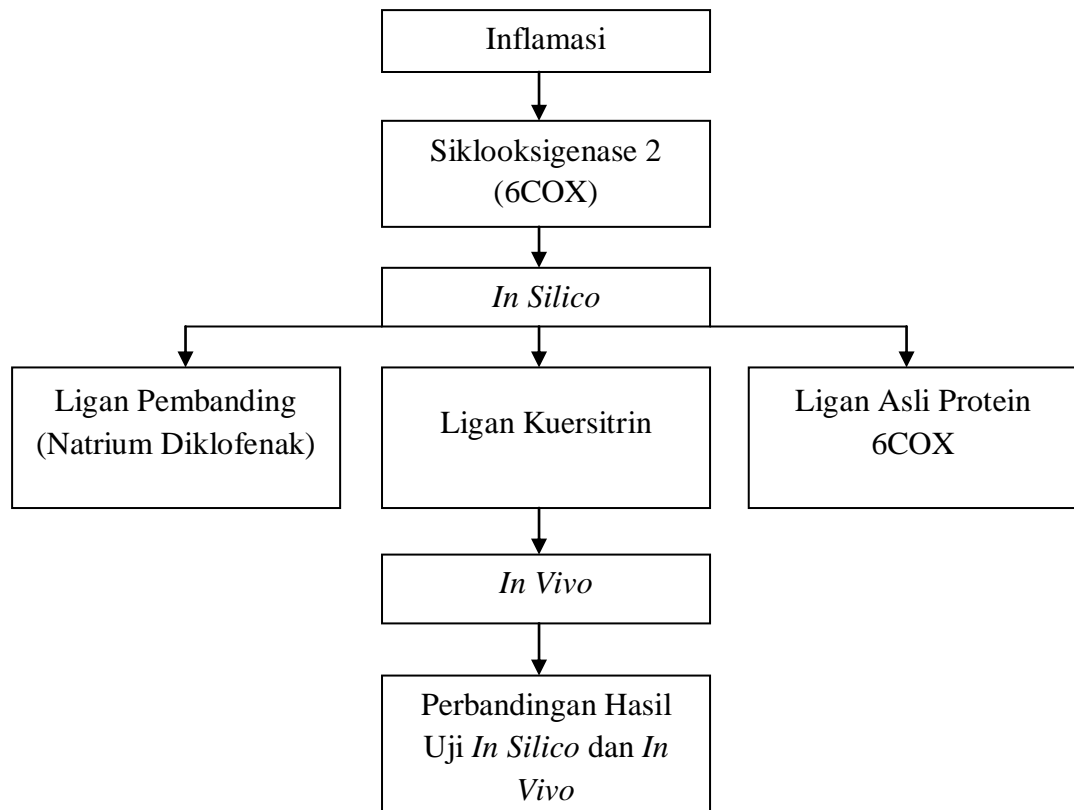
Terpenoid merupakan senyawa golongan hidrokarbon yang banyak ditemukan di tanaman obat. Terpenoid adalah metabolit sekunder pada tumbuhan yang memiliki efek farmakologis seperti antivirus, antibakteri, antimalaria, antiradang, serta penghambat sintesis kolesterol dan antikanker (Nassar *et al.*, 2011).

c. Flavonoid

Flavonoid adalah golongan polifenolik yang bersumber dari buah, sayur, dan bahan alam lainnya yang dapat digunakan sebagai bahan baku obat herbal. Dari berbagai penelitian diketahui flavonoid memiliki efek antioksidan, antiradang,

antimutagenik dan antikanker (Tapas *et al*, 2008). Flavonoid dalam tubuh dapat menghambat enzim lipooksigenase yang berperan dalam biosintesis prostaglandin. ekstrak etanol daun tempuyung yang mengandung steroid dan flavonoid diketahui mampu menghambat pembentukan radang (Lumbanraja, 2009). Kandungan flavonoid dalam bunga rosela dapat dimanfaatkan sebagai obat antiinflamasi topikal atau obat kumur yang sekaligus berperan sebagai antibiotik untuk penderita periotodontis (Pratiwi, 2012).

## I. Kerangka Konsep Penelitian



**J. Hipotesis**

Daun salam dengan senyawa penanda kuersitrin yang termasuk ke dalam golongan flavonoid berpotensi sebagai antiinflamasi, sehingga dapat diprediksi akan terdapat kesesuaian antara uji *in silico* dan *in vivo*.