

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Duwet

1. Klasifikasi tanaman

Tanaman duwet dalam Bhowmik *et al.* (2013) dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Myrtales
Familia	: Myrtaceae
Genus	: Syzygium
Spesies	: <i>Syzygium cumini</i> (L.)

2. Nama lokal

Tanaman duwet di Indonesia biasa dikenal dengan nama jambulan, jamblang (Jawa Barat), juwet dan duwet (Jawa Timur), dan jambu kaliang (Sumatra Barat) (Arifin 2006). Tanaman *Syzygium cumini* (L.) yang merupakan nama baru dari nama sebelumnya yaitu *Eugenia cumini* memiliki beberapa nama daerah, yaitu jambe kleng (Aceh), jambe kling (Gayo), jambu kalang (Minangkabau), jambelang (Melayu), jamblang (Sunda), duwet (Jawa), juwet (Jakarta), jambulang (Ternate), dan jambura (Gorontalo) (Dalimartha 2004).

3. Morfologi tanaman

Pohon duwet tumbuh kokoh dengan tinggi 10-20 m dengan diameter batang 40-90 cm, berdinding tebal, tumbuhnya bengkok dan bercabang banyak (Dalimartha 2003). Kulit kayu yang berada dibagian bawah tanaman memiliki permukaan kasar dan berwarna kelabu tua, sedangkan semakin keatas akan semakin licin dan berwarna kelabu muda (Verheij dan Cornel 1997).

Daun duwet merupakan daun tunggal dan tebal dengan tangkai daun 1-3,5 cm. Helaian daun lebar bulat memanjang atau bulat terbalik dengan pangkal lebar

berbentuk baji, tepi rata, pertulangan menyirip, panjang 7-16 cm, lebar 5-9 cm dan berwarna hijau. Tanaman duwet memiliki bunga majemuk berbentuk malai dengan cabang yang berjauhan, tumbuh di ketiak daun dan di ujung percabangan, kelopak bentuk lonceng berwarna hijau muda, mahkota bentuk bulat telur, benang sari banyak, berwarna putih dan baunya harum. Buahnya berupa buah buni, lonjong dengan panjang 2-3 cm, ketika masih muda warnanya hijau, setelah masak warnanya merah tua keunguan, rasanya agak asam dan sepat. Berbiji satu dengan bentuk lonjong keras dan warnanya putih. Tanaman duwet berakar tunggang, bercabang-cabang dan berwarna coklat muda (Dalimartha 2003).



Gambar 1. Tanaman Duwet (*Syzygium cumini* (L.))
(Leimena 2008).

4. Kandungan tanaman

Tanaman duwet diketahui memiliki fitokimia yang beragam dan sebagian besar telah diamati manfaat kesehatannya. Duwet yang termasuk ke dalam suku Myrtaceae ini mengandung senyawa kimia antara lain suatu alkaloid, flavonoid, tanin, triterpenoid, monoterpen, minyak atsiri. Daun duwet ini juga mengandung β -sitosterol, kuarsetin, myresetin, myrisetin, flavonol glikosid, asilasi flavonol glikosida, triterpenoid dan tanin. Daun duwet ini juga kaya akan minyak essential seperti myrtenol serta mengandung asam ellagik, isoquarsetin, quarsetin dan kampferol (Baliga *et al.* 2011).

Arifin (2006) melaporkan bahwa tanaman duwet mengandung senyawa kimia antara lain suatu alkaloid, flavonoid, resin, tannin, dan minyak atsiri.

Berdasarkan hasil penelitiannya bahwa ekstrak etanol daun duwet mengandung alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, fenolik, dan saponin. Ekstrak etanol daun duwet menunjukkan adanya tanin, alkaloid, flavonoid, sterol, glikosida, dan karbohidrat. Ekstrak metanol daun duwet menunjukkan adanya flavonoid. Data *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) menunjukkan bahwa adanya asam ferulat dan katekin dalam ekstrak daun duwet (Sharma *et al.* 2012).

5. Kegunaan tanaman

Ekstrak buah dan biji duwet memiliki khasiat sebagai antidiabetes, anti-inflamasi, aktivitas hepatoprotektif, antihiperlipidemia, diuretik dan antibakteri (Sowjanya *et al.* 2013). Daun duwet digunakan untuk demam, dermatopati, sakit perut, keputihan, sembelit, dan untuk menghambat pengeluaran darah dalam tinja. Buah duwet di Siddha, Ayurveda, dan Unani digunakan untuk stomachic astringen, diuretik, antidiabetes, dan diare kronis (Ramya *et al.* 2012).

B. Inflamasi

1. Pengertian inflamasi

Inflamasi (peradangan) merupakan reaksi kompleks pada jaringan ikat yang memiliki vaskularisasi akibat stimulus eksogen maupun endogen. 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).

2. Klasifikasi inflamasi

Inflamasi (radang) biasanya dibagi dalam 3 fase, yaitu inflamasi akut, respon imun, dan inflamasi kronis. Inflamasi akut merupakan respon awal terhadap cedera jaringan, pada umumnya didahului oleh pembentukan respon imun. Respon imun terjadi bila sejumlah sel yang mampu menimbulkan kekebalan diaktifkan

untuk merespon organisme asing atau substansi antigenik yang terlepas selama respon terhadap inflamasi akut serta kronis. Inflamasi kronis melibatkan keluarnya sejumlah mediator yang tidak menonjol dalam respon akut. Salah satu dari kondisi yang paling penting yang melibatkan mediator-mediator ini ialah reumatoid arthritis, dimana inflamasi kronis menyebabkan sakit dan kerusakan pada tulang dan tulang rawan yang bisa menjurus kepada ketidakmampuan untuk bergerak, sehingga terjadi perubahan-perubahan sistematik yang bisa memperpendek umur (Katzung dan Trevor 2002).

3. Tanda inflamasi

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

3.1 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).

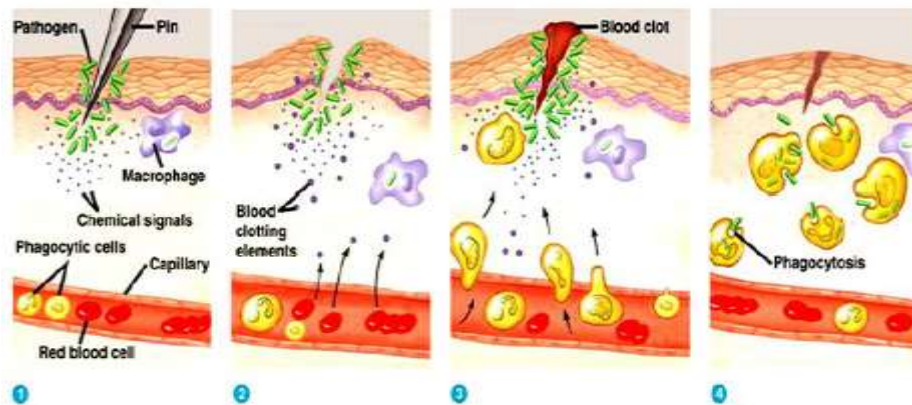
3.2 Rasa panas (*kalor*). Rasa panas dan warna kemerahan terjadi secara bersamaan. Dimana rasa panas disebabkan karena jumlah darah lebih banyak di tempat radang daripada di daerah lain disekitar radang. Fenomena panas ini terjadi bila terjadi di permukaan kulit. Sedangkan bila terjadi jauh di dalam tubuh tidak dapat kita lihat dan rasakan (Wilmana 2007).

3.3 Rasa sakit (*dolor*). Rasa sakit akibat radang dapat disebabkan beberapa hal yaitu adanya peregangan jaringan akibat adanya edema sehingga terjadi peningkatan tekanan lokal yang dapat menimbulkan rasa nyeri, dan 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).

3.4 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).

3.5 Fungsi laesa. Fungsi laesa merupakan gangguan fungsi dari jaringan yang terkena inflamasi dan sekitarnya akibat proses inflamasi (Wilmana 2007).

4. Mediator-mediator inflamasi



Gambar 2. Proses terjadinya inflamasi (Kumar *et al.* 2014).

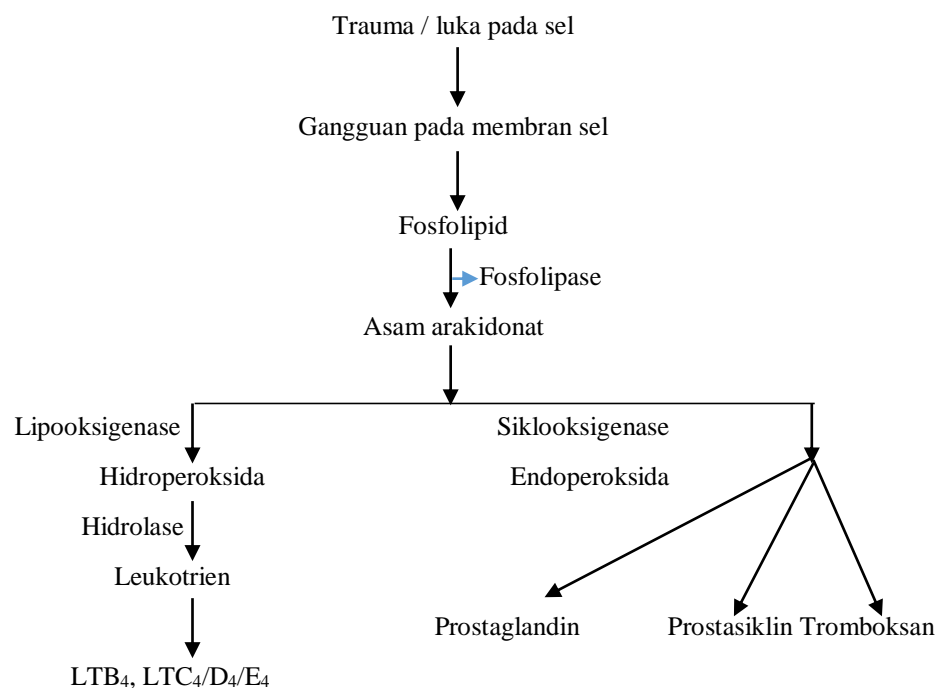
Inflamasi merupakan respon kompleks biologi dari jaringan pembuluh darah terhadap stimulus berbahaya seperti patogen, sel-sel tubuh yang rusak, atau iritan (Egesie *et al.* 2011). Proses inflamasi dimediasi oleh histamin, prostaglandin, eicosanoid, leukotrien, sitokin, nitrit oksida, dan lain-lain. Menurut Roman (2009), proses terjadinya inflamasi dimulai dengan kerusakan jaringan akibat stimulus yang menyebabkan pecahnya sel mast diikuti dengan pelepasan mediator inflamasi, dilanjutkan dengan terjadinya vasodilatasi yang kemudian menyebabkan migrasi sel leukosit. Respon inflamasi dalam tubuh ditandai dengan adanya berbagai mediator, seperti pro-inflamasi sitokin berupa IL-1, Tumor Nekrosis Faktor (TNF), Interferon (INF)- γ , IL-6, IL-12, dan IL-18. Selain itu Nitric Oxidase dan COX-2 menstimulasi produksi dari mediator pro-inflamasi. Antiinflamasi sitokin seperti IL-4, IL-10, IL-13, dan IFN- α bekerja secara antagonis terhadap pro-inflamasi sitokin (Muller *et al.* 2010)

5. Mekanisme inflamasi

Membran sel mengandung lemak yang disebut fosfolipid. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimia fisika, atau mekanik, maka enzim fosfolipase diaktifkan dengan mengubah fosfolipida menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat menjadi dua yaitu endoperoksida yang dipengaruhi oleh enzim siklooksigenase dan asam hidroperoksida dipengaruhi oleh enzim

lipooksigenase. Endoperoksida yang dipengaruhi oleh enzim siklooksigenase menghasilkan tromboksan, prostaglandin dan prostasiklin. Tromboxan berfungsi sebagai vasokonstriksi, brokokonstriksi dan agregasi. Prostaglandin ada pada semua jaringan. Prostaglandin pada COX-1 yang berfungsi sebagai proteksi lambung. Asam hidroperoksida akan mejadi leukotrien dipengaruhi oleh enzim hidrolase. Leukotrien (LTA) akan menjadi LTE₄, LTC₄, LTD₄, LTB₄ dipengaruhi oleh enzim sintetase (Brunton *et al.* 2008). Endoperoksida dan asam hiperoksida melepaskan radikal bebas oksigen yang juga memegang peranan pada timbulnya rasa nyeri (Tjay dan Raharja 2002).

Terdapat dua bentuk COX, yaitu 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, sehingga dilakukan penelitian untuk mengembangkan penghambat COX-2 yang diekspresikan dalam ginjal dan otak (Brunton *et al.* 2008).



Gambar 3. Mekanisme pembentukan mediator inflamasi (Tan dan Rahardja 2007).

6. Tinjauan fitokimia

6.1 Flavonoid. Flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, dan biru, dan sebagian zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzene (C₆) terikat pada suatu rantai propan (C₃) sehingga membentuk suatu susunan C₆-C₃-C₆. Susunan ini dapat menghasilkan tiga jenis struktur, yakni 1,3-diarilpropan atau neoflavonoid (Ahmad 1986). Flavonoid mampu mengurangi inflamasi dengan menghambat metabolisme asam arakidonat dan menghambat permeabilitas kapiler (Kurniawati 2005). Pada radang terjadi kerusakan pembuluh darah kapiler yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler. Flavonoid bekerja pada endothelium mikrovaskular untuk mengurangi hipermeabilitas dan peradangan (Bellik *et al.* 2013). Melalui mekanisme antiinflamasi flavonoid juga dapat sebagai gastroprotektif dengan menekan pembentukan netrofil atau sitokin dalam saluran cerna dan memicu perbaikan jaringan melalui ekspresi berbagai faktor pertumbuhan (Kim *et al.* 2004).

6.2 Saponin. Saponin merupakan glikosida yang aglikonnya berupa sapogenin, tersebar luas di tanaman tinggi. Saponin dapat dideteksi dengan pembentukan larutan koloidal dengan air yang apabila digojog menimbulkan buih yang stabil (Gunawan dan Mulyani 2007). Saponin dapat dikelompokkan berdasarkan struktur aglikonnya yaitu saponin triterpenoid dan saponin steroid. Kedua senyawa tersebut mempunyai efek antiinflamasi, analgesik, dan sitotoksik (Gotama *et al.* 1999). Saponin menghambat peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang disebabkan oleh asam asetat, yang merupakan model khas untuk tahap pertama reaksi peradangan (Wang 2008).

6.3 Tanin. Tanin adalah senyawa polifenol yang memiliki berat molekul cukup tinggi (>1000) dan dapat membentuk kompleks dengan protein. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan pembuluh. Tanin adalah golongan bahan yang memberikan rasa kesat dan pahit. Sifat utama tanin adalah mampu berikatan dengan protein (Heinrich 2009). Senyawa polifenol yang terkandung dalam tanin memiliki mekanisme yaitu dengan cara merusak permeabilitas barrier mikroorganisme dan

dapat sebagai antibakteri (Harborne 1987). Senyawa katekin yang merupakan salah satu senyawa penyusun tanin, epikatekin dan asam galat juga dapat bekerja sebagai antiinflamasi. Katekin sebagai antioksidan bekerja mendorong aktivitas enzim antioksidan. Epikatekin memiliki efek penghambatan pada aktivitas enzim prooksidan yang bekerja dengan menghambat 5-lipooksigenase, 12-lipooksigenase, dan 15-lipooksigenase. Asam galat menghambat *tirosinase* dan *xantin oksidase* (Bellik *et al.* 2013).

6.4 Steroid. Steroid adalah senyawa yang kerangka karbonilnya berasal dari enam satuan isoprene. Senyawa berstruktur siklik, kebanyakan berupa alkohol, aldehid, atau asam karboksilat. Umumnya berupa senyawa tidak berwarna, berbentuk kristal, bertitik leleh tinggi dan optik aktif. Steroid merupakan senyawa triterpen yang terdapat dalam bentuk glikosida (Harborne 1987). Mekanisme steroid pada antiinflamasi adalah menghambat pembentukan enzim fosfolipase dalam pembentukan fosfolipid menjadi asam arakidonat (Katzung 2002).

6.5 Alkaloid. Alkaloid adalah senyawa organik yang ada di alam, bersifat basa atau alkali. Sifat basa ini karena adanya atom N dalam molekul senyawa tersebut dalam struktur lingkaran heterosiklik atau aromatis, dan dalam dosis kecil dapat memberikan efek farmakologis pada manusia dan hewan. Metabolit sekunder alkaloid mempunyai aktivitas analgetik dan antiinflamasi, dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dalam jalur metabolisme asam arakidonat terlebih dahulu dan menjadi leukotrien oleh enzim lipooksigenase. Kemudian asam arakidonat akan dipecah oleh enzim siklooksigenase menjadi endoperoksida (Shang 2010).

7. Obat antiinflamasi

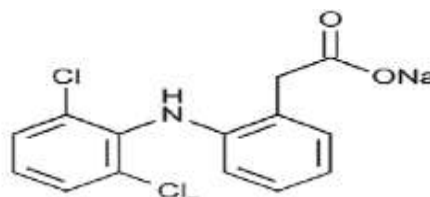
Obat antiinflamasi dibagi menjadi dua golongan, yaitu :

7.1 NSAID. NSAID bertindak sebagai inhibitor non-spesifik *enzim cyclooxygenase* (COX), yang merupakan bagian dari jalur asam arakidonat. Karena itu selain mengurangi sintesis prostaglandin (PGH₂, PGE₂, PGF₂), produksi leukotrien, prostacyclins dan thromboxanes adalah juga berkurang. Prostaglandin (PG) bertindak secara lokal menghasilkan banyak efek beragam melalui G-protein

digabungkan reseptor membran dan disintesis disebagian besar sel dari tubuh (Goodman & Gilman 2008).

Enzim COX memiliki dua isoform yang berbeda yang disebut COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 digambarkan sebagai "konstitutif" dan diekspresikan terus menerus dibanyak jaringan, misalnya ginjal, perut, paru-paru hati dan trombosit. Itu terlibat dalam berbagai pelindung mekanisme homeostasis, misalnya aliran darah ginjal, integritas mukosa gaster dan agregasi trombosit. Efek samping NSAID terjadi pada mukosa lambung. Prostaglandin memiliki efek proteksi gastro dalam hal itu mereka bertindak untuk menyebabkan penurunan produksi asam lambung, peningkatan produksi penghalang mukosa lambung, pelindung dan peningkatan aliran darah mukosa lambung lokal. NSAID juga bisa menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung. NSAID selektif COX-2 tidak menimbulkan iritasi lambung (Goodman dan Gilman 2008).

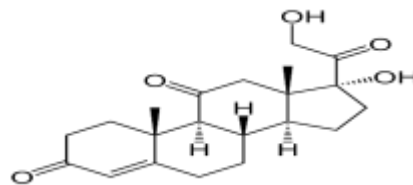
7.1.1 Natrium diklofenak. Diklofenak adalah derivat sederhana dari asam fenilasetat yang memiliki aktivitas analgetik, antiinflamasi dan antipiretik. Natrium diklofenak sering digunakan untuk segala macam nyeri, juga pada migrain dan encok (Tjay dan Rahardja 2002). Diklofenak merupakan penghambat siklooksigenase yang relatif nonselektif dan kuat, juga mengurangi bioavailabilitas asam arakidonat. Obat ini cepat diserap sesudah pemberian secara oral, tetapi bioavailabilitas sistemiknya hanya antara 30-70% karena metabolisme lintas pertama. Diklofenak mempunyai waktu paruh 1-2 jam. Metabolisme berlangsung dengan hepar oleh enzim CYP3A4 dan CYP2C9 menjadi metabolit tidak aktif. Ekskresi obat ini dan metabolitnya bersama urin. Toksisitas yang ditimbulkan adalah masalah saluran pencernaan dan kadar enzim hepar yang meningkat (Katzung dan Trevor 2002).



Gambar 4. Struktur kimia diklofenak.

7.2 Kortikosteroid. Kortikosteroid bekerja menghambat aktivitas fosfolipase, sehingga menghambat pelepasan asam arakidonat yang diperlukan untuk mengaktifasi jalur enzim berikutnya. Penghambatan ini menyebabkan sintesis prostaglandin, prostasiklin, maupun leukotrien menjadi terganggu. Contoh kortikosteroid yaitu prednison, metilprednisolon, deksametason dan betametason (Katzung 2010).

7.2.1 Metilprednisolon. Metilprednisolon adalah obat golongan kortikosteroid. Khasiatnya antara lain sebagai antiinflamasi, menekan sistem imun dalam proses alergi, mengatur metabolisme protein dan karbohidrat, dan mempengaruhi kadar natrium dalam tubuh. Mekanisme kerja metilprednisolon sebagai antiinflamasi yaitu dengan cara induksi limfositopenia dan menghambat diferensiasi dan proliferasi limfosit. Obat ini akan mengganggu komunikasi intraseluler antara leukosit dengan produksi limfokin (IL-1, IL-2 dan TNF) sehingga fungsi makrofag akan terganggu (Novia 2015). Efek samping metilprednisolon jika digunakan dalam waktu yang lama yaitu moon face, osteoporosis, gangguan reabsorpsi Na^+ dan H^+ di ginjal, gangguan neuropsikiatri dan gangguan absorpsi Ca^{2+} di usus (Sudir 2007). Metilprednisolon tampaknya memiliki efek yang lebih baik untuk batuk dan dalam kasus sputum yang menonjol, deksametason lebih unggul (Kravitz 2011).



Gambar 5. Struktur kimia metilprednisolon.

C. Metode Uji Inflamasi

1. Uji inflamasi model akut

Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk uji inflamasi model akut secara *in vivo* diantaranya :

1.1 Induksi asetat. Metode uji ini bertujuan untuk mengevaluasi inhibisi obat terhadap peningkatan permeabilitas vaskular yang diinduksi oleh asam asetat secara intraperitoneal. Kemudian sejumlah pewarna (*Evan's Blue 10%*) disuntikkan

secara intravena. Aktivitas inhibisi obat uji terhadap peningkatan permeabilitas vaskular ditunjukkan oleh kemampuan obat uji dalam mengurangi konsentrasi pewarna yang menempel dalam ruang abdomen dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang visibel, lalu dibandingkan dengan kelompok kontrol (Suralkar 2008).

1.2 Induksi histamin. Metode yang digunakan hampir sama dengan metode induksi karagenan, namun penginduksi yang digunakan adalah 0,1 ml larutan histamin 1% (Suralkar 2008).

1.3 Induksi xilena pada udem daun telinga. Hewan uji diinduksi xilena dengan mikropipet pada kedua permukaan daun telinga kanannya. Telinga kiri digunakan sebagai kontrol. Terdapat dua parameter yang diukur dalam metode ini, yaitu ketebalan dan bobot dari daun telinga mencit. Ketebalan daun telinga mencit yang telah diinduksi diukur dengan menggunakan jangka sorong digital, lalu dibandingkan dengan telinga kiri. Jika menggunakan parameter bobot daun telinga, maka daun telinga mencit dipotong dan ditimbang. Kemudian beratnya dibandingkan dengan telinga kirinya (Suralkar 2008).

1.4 Induksi karagenan. Volume telapak kaki kiri tikus diukur dengan plestimometer. Kemudian tikus diberikan larutan uji setelah 1 jam, tikus tersebut diinduksi oleh 0,1 ml injeksi karagenan 1% secara subplantar. Selanjutnya dilakukan pengukuran volume udem pada jam ke-1,2,3,4 dan 5 setelah induksi (Suralkar 2008).

1.5 Induksi asam arakidonat pada udem daun telinga. Metode yang digunakan hampir sama dengan metode induksi xilena, hanya saja penginduksi yang digunakan adalah asam arakidonat yang diberikan secara topikal pada ledia permukaan daun telinga kanan hewan uji (Suralkar 2008).

1.6 Metode edema pada kaki tikus. Metode ini berdasarkan pengukuran volume dari edema buatan. Volume edema diukur sebelum dan sesudah pemberian zat yang diuji. Beberapa iritan yang dipakai sebagai penginduksi edema antara lain formalin, kaolin, ragi, dekstran, telur (albumin), dan polisakarida sulfat seperti karagenan. Karagenan memiliki kepekaan yang paling tinggi (Vogel 2002).

2. Inflamasi model kronik

Model ini didesain untuk menemukan suatu obat yang dapat memodulasi proses penyakit, termasuk didalamnya implantasi pellet dan sponge serta granuloma pouches yang terdeposit pada jaringan granulasi, *adjuvant induced arthritis* merupakan model inflamasi kronik (Baheti *et al.* 2011).

D. Simplisia

1. Pengertian

Simplisia adalah bahan alami yang digunakan sebagai bahan obat dan belum mengalami perubahan proses apapun, kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia terdiri atas tiga golongan yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia pelikan atau mineral. Simplisia nabati adalah simplisia yang dapat berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan dari ketiganya. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan tidak berupa bahan kimia murni (Gunawan dan Mulyani 2004).

2. Pengumpulan

Bagian simplisia yang diambil dari tanaman, misalnya daun, bunga, buah, akar atau rimpang karena zat berkhasiat tidak terdapat pada seluruh bagian dari tanaman. Kadangkala ada bagian dari tanaman justru beracun dan tidak dikehendaki. Bila yang dikumpulkan daun sebaiknya tidak tercampur dengan bagian lain dari tanaman seperti biji, bunga, atau tangkai. Pengumpulan simplisia juga perlu memperhatikan kondisi khusus, misalnya pemanenan daun yang dilakukan sewaktu daun masih muda atau ketika masih tunas (Dalimartha 2008).

3. Pencucian dan pengeringan

Pencucian simplisia bertujuan untuk melepaskan kotoran (tanah, debu, dan kotoran lainnya) yang melekat pada tanaman obat sehingga mikroba atau kotoran yang dapat merusak dan mengubah komposisi zat pada tanaman dapat dihilangkan. Proses pencucian dilakukan dengan cara mengalirkan air bersih pada simplisia

sehingga kotoran dapat terlarut dan terbuang. Kualitas air yang digunakan untuk membersihkan simplisia harus air bersih yang tidak mengandung mikroba atau logam, air yang digunakan disarankan dengan air tanah yang bersih (Dalimartha 2008).

Pengeringan simplisia bertujuan mengurangi kadar air simplisia, sehingga simplisia tidak mudah rusak, berjamur, atau kandungan bahan aktif berubah jika disimpan dalam waktu cukup lama. Sebelum proses pengeringan, simplisia seperti rimpang, batang, atau kulit kayu dipotong kecil-kecil untuk mempercepat proses pengeringan. Pengeringan dilakukan secara alami, dilakukan dengan menjemur di bawah sinar matahari langsung. Simplisia ini dihamparkan merata setipis mungkin dengan alas tikar atau plastik dengan sambil sering dibalik agar keringnya merata (Dalimartha 2008).

E. Ekstraksi

1. Pengertian

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan zat yang dapat larut dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Simplisia yang disari mengandung zat aktif yang dapat larut dan zat yang tidak larut seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain (Depkes 1986).

Pemilihan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor. Cairan penyari yang baik harus memenuhi kriteria-kriteria : murah, stabil secara fisika dan kimia, netral dan tidak mudah terbakar, selektif, tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Anonim 1993).

2. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 1995).

Menurut Farmakope Indonesia edisi III, ekstrak terdiri dari tiga macam yaitu ekstrak cair, ekstrak kental dan ekstrak kering. Ekstrak cair adalah ekstrak yang diperoleh dari hasil penyarian bahan alam masih mengandung larutan penyari. Ekstrak kental adalah ekstrak yang telah mengalami proses penguapan, dan tidak mengandung cairan penyari lagi, tetapi konsistensinya tetap cair pada suhu kamar. Ekstrak kering adalah ekstrak yang telah mengalami proses penguapan dan tidak mengandung pelarut lagi dan mempunyai konsistensi padat (berwujud kering).

3. Metode ekstraksi

3.1 Maserasi. Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang. Selain itu, beberapa senyawa akan sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun di sisi lain, metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Mukhriani 2014).

3.2 Ultrasound - Assisted solvent extraction ultrasound. Ultrasound - Assisted Solvent Extraction Ultrasound merupakan metode maserasi yang dimodifikasi dengan menggunakan bantuan *ultrasound* (sinyal dengan frekuensi tinggi, 20 kHz). Wadah yang berisi serbuk sampel ditempatkan dalam wadah *ultrasonic* dan *ultrasound*. Hal ini dilakukan untuk memberikan tekanan mekanik pada sel hingga menghasilkan rongga pada sampel. Kerusakan sel dapat menyebabkan peningkatan kelarutan senyawa dalam pelarut dan meningkatkan hasil ekstraksi.

3.3 Perkolasi. Pada metode perkolasi, serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Sedangkan kerugiannya adalah jika

sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu.

3.4 Soxhlet. Metode ini dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa (dapat digunakan kertas saring) dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu reflux. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu. Kerugiannya adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus-menerus berada pada titik didih. Destilasi uap memiliki proses yang sama dan biasanya digunakan untuk mengekstraksi minyak esensial (campuran berbagai senyawa menguap). Selama pemanasan, uap terkondensasi dan destilat (terpisah menjadi 2 bagian yang tidak saling bercampur) ditampung dalam wadah yang terhubung dengan kondensor. Kerugian dari kedua metode ini adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi (Seidel V 2006).

3.5 Reflux dan destilasi uap. Pada metode reflux, sampel dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih. Uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu.

4. Pelarut

Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimum dari zat aktif dan seminim mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan. Pelarut yang biasa digunakan adalah air, eter, etanol atau campuran etanol dan air. Pelarut yang digunakan pada penelitian ini adalah etanol 96%. Keuntungan penggunaan etanol 96% adalah tidak beracun dan tidak berbahaya. Robinson (2005) menyatakan suatu senyawa fenol dengan gugus hidroksil yang memiliki sifat polar dapat diekstraksi menggunakan pelarut polar yaitu etanol 96%.

F. Hewan Uji

Hewan uji adalah setiap hewan yang dipergunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan syarat atau standar dasar yang diperlukan dalam penelitian tersebut. Dalam memperlakukan hewan uji untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai berbagai aspek tentang sarana biologis, dalam hal penggunaan hewan percobaan laboratorium.

1. Sistematika

Sistematika tikus menurut Depkes (2009), sebagai berikut :

Dunia	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Classis	: Mamalia
Sub classis	: Plasentalia
Order	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> .

2. Karakteristik utama

Tikus merupakan hewan yang cerdas dan relatif resisten terhadap infeksi. Tikus putih umumnya tenang dan mudah ditangani, tidak begitu fotophobia. Tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) memiliki berat antara 150-600 g, hidung tumpul dan panjang badannya antara 18-25 cm. Kepala dan badan tikus galur wistar lebih pendek dibandingkan ekornya, serta ukuran telinganya tidak lebih dari 20-33 mm (Anonim 1993).

3. Jenis kelamin

Penelitian ini menggunakan tikus jantan sebab kondisi hormonalnya dinilai lebih stabil dibanding tikus betina yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa, sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian (Anonim 1993).

G. 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 subplantar 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).

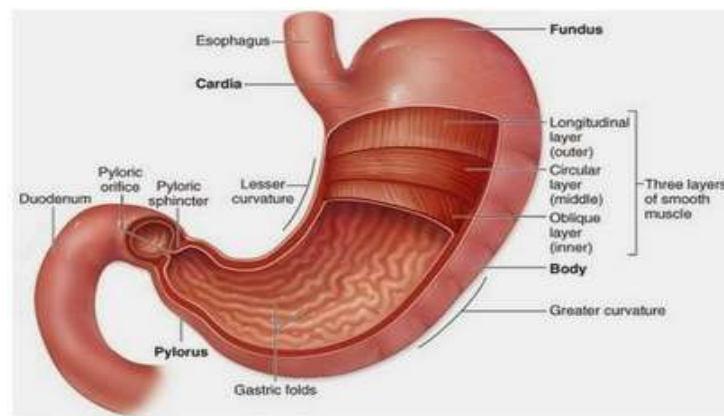
H. Morfologi Lambung

Berikut ini adalah morfologi dari lambung:

1. Histologi lambung

Lambung adalah organ endokrin-eksokrin campuran yang mencerna makanan dan mensekresi hormon. Lambung adalah bagian saluran cerna yang

melebar dengan fungsi utama menambahkan cairan asam pada makanan yang masuk, mengubahnya melalui aktifitas otot menjadi massa kental (khimus) dan melanjutkan proses pencernaan yang telah dimulai dalam rongga mulut dengan menghasilkan enzim proteolitik pepsin. Lambung juga membentuk lipase lambung yang menguraikan trigliserida dengan bantuan lipase lingual (Junqueira *et al.* 2007).



Gambar 6. Anatomi lambung.

Pada pemeriksaan mikroskopis dapat dibedakan menjadi empat daerah : kardia, fundus, korpus dan pilorus. Bagian fundus dan korpus memiliki struktur mikroskopis yang identik, sehingga secara histologi hanya ada tiga daerah. Mukosa dan submukosa lambung yang tidak diregangkan tanpa makanan, maka lipatan ini akan merata (Junqueira *et al.* 2007).

1.1 Mukosa. Mukosa lambung terdiri atas epitel permukaan, lamina propria, dan mukosa muskularis. Permukaan lumen mukosa ditutupi epitel selapis silindris. Epitel ini juga meluas ke dalam dan melapisi foveola gastrica yang merupakan invaginasi epitel permukaan. Di daerah fundus lambung, foveola ini tidak dalam dan masuk kedalam mukosa sampai kedalaman seperempat tebalnya. Di bawah epitel permukaan terdapat lapisan jaringan ikat longgar, yaitu lamina propia, yang mengisi celah diantara kelenjar gastrika. Lapisan luar mukosa dibatasi selapis tipis otot polos yaitu mukosa muskularis yang terdiri atas lapisan sirkuler di dalam dan longitudinal di luar. Berkas serat otot polos dan mukosa muskularis

meluas dan terjulur ke dalam lamina propria diantara kelenjar lambung ke arah epitel permukaan (Junqueira *et al.* 2007).

1.2 Kardia. Kardia adalah sabuk melingkar sempit selebar 1,5-3cm pada peralihan antara esofagus dan lambung. Lamina proprianya mengandung kelenjar kardia tubular simpleks atau bercabang. Bagian terminal kelenjar ini banyak sekali bergelung dan sering dengan lumen lebar. Hampir semua sel sekresi menghasilkan mucus dan lisozim, tetapi terlihat beberapa sel parietal (yang menghasilkan HCl). Struktur kelenjar ini serupa dengan kelenjar kardia bagian akhir esofagus (Junqueira *et al.* 2007).

1.3 Fundus dan korpus. Lamina propria di daerah ini terisi kelenjar lambung. Penyebaran sel-sel epitel pada kelenjar lambung tidak merata. Bagian leher terdiri atas sel-sel pra kembang dan sel mukosa leher, sedangkan bagian dasar kelenjar mengandung sel parietal (*oksitik*), sel zimogen (*chief cell*) dan sel enteroendokrin. Sel parietal berupa sel bulat atau berbentuk piramid, dengan satu inti bulat di tengah, dengan sitoplasma yang sangat eosinofilik dan membentuk kanalikulus intraseluler (Junqueira *et al.* 2007).

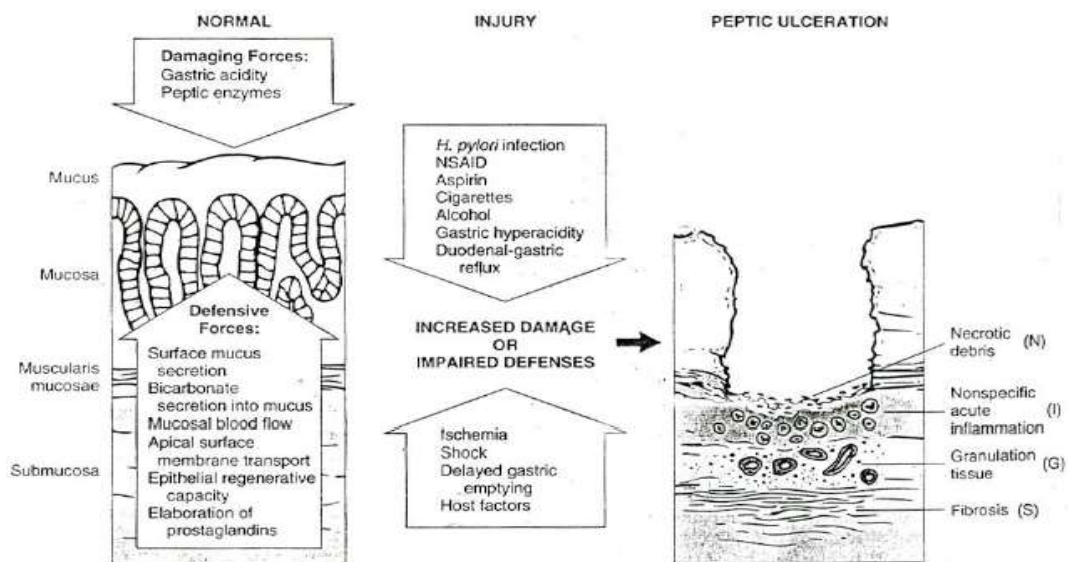
1.4 Pylorus. Kelenjar pylorus lambung adalah kelenjar mukosa tubular bercabang atau bergelung. Kelenjar ini mengeluarkan mukus dan cukup banyak lisozim. Sel gastrin (G) yang melepaskan gastrin, tersebar diantara sel-sel mukosa dari kelenjar pylorus. Gastrin yang merangsang pengeluaran asam oleh sel parietal dari kelenjar lambung. Sel enteroendokrin lain (sel D) mengeluarkan somatostatin yang menghambat pelepasan hormon lain termasuk gastrin (Eroschenko 2003).

1.5 Lapisan lain dari lambung. Submukosa adalah lapisan tepat di bawah mukosa muskularis. Pada lambung kosong, lapisan ini meluas sampai ke dalam lipatan atau rugae. Submukosa mengandung jaringan ikat tidak teratur yang lebih padat dengan lebih banyak serat kolagen dibandingkan dengan lamina propria. Muskularis mukosa tampak jelas pada sediaan lambung, terdiri atas dua lapis otot polos yaitu lapisan sirkular dalam dan longitudinal luar (Junqueira *et al.* 2007).

2. Kerusakan lambung

Pada keadaan normal, asam lambung dan pepsin tidak akan menyebabkan kerusakan mukosa lambung dan duodenum. Apabila karena sesuatu sebab, ketahanan mukosa rusak (misalnya karena salisilat, empedu, iskemia mukosa) maka akan terjadi difusi balik H^+ dari lumen masuk ke dalam mukosa. Difusi balik H^+ akan menyebabkan reaksi berantai yang dapat merusak mukosa lambung dan menyebabkan pepsin dilepas dalam jumlah besar (Enaganti 2006).

Na^+ dan protein plasma banyak yang masuk ke dalam lumen dan terjadi pelepasan histamin. Selanjutnya terjadi peningkatan sekresi asam lambung oleh sel parietal, peningkatan permeabilitas kapiler, oedema dan perdarahan. Disamping itu akan merangsang parasimpatik lokal akibat sekresi asam lambung makin meningkat dan tonus muskularis mukosa meninggi, sehingga kongesti vena makin hebat dan menyebabkan perdarahan. Keadaan ini merupakan lingkaran setan yang menyebabkan kerusakan mukosa makin berlanjut, dapat terjadi erosi superfisial atau ulserasi (Tarnawski 2005).



Gambar 7. Penyebab dan pertahanan kerusakan mukosa lambung (Robbins *et al.* 2007).

2.1 Gastritis akut. Gastritis akut merupakan peradangan mukosa lambung yang disebabkan oleh iritan lokal seperti NSAID, kafein, alkohol, endotoksin bakteri. Bahan-bahan tersebut melekat pada epitel lambung dan menghancurkan lapisan mukosa pelindung, meninggalkan daerah epitel yang gundul (Price &

Wilson 2006). Peradangan mungkin disertai perdarahan ke dalam mukosa, terdapat edema mukosa, infiltrat peradangan neutrofil dan terlepasnya epitel mukosa superfisialis (erosi) (Robbins *et al.* 2007).

2.2 Gastritis kronis. Gastritis kronis didefinisikan sebagai peradangan mukosa kronis yang akhirnya menyebabkan atrofi mukosa dan metaplasia epitel (Robbins 2007). Dinding lambung menjadi tipis dan mukosa mempunyai permukaan yang rata (Price & Wilson 2006).

2.3 Ulkus gaster. Ulkus gaster adalah defek pada mukosa lambung yang meluas melalui mukosa muskularis hingga submukosa atau lebih dalam. Keadaan tersebut dapat terjadi disebabkan oleh ketidakseimbangan antara pertahanan mukosa lambung dan faktor agresif (Price & Wilson 2006).

I. Landasan Teori

Inflamasi merupakan bentuk respon protektif normal tubuh terhadap luka jaringan. Obat AINS umumnya digunakan sebagai antiinflamasi. Namun, penggunaan obat AINS dalam jangka panjang memiliki efek samping seperti induksi ulkus pada lambung, sehingga masih diperlukan penemuan obat antiinflamasi baru yang mempunyai efek terapeutik dan tolerabilitas yang lebih baik. Tanaman duwet diketahui memiliki fitokimia yang beragam dan sebagian besar telah diamati manfaat kesehatannya. Daun duwet memiliki khasiat sebagai antiinflamasi. Daun duwet mengandung senyawa kimia antara lain suatu alkaloid, flavonoid, tanin, triterpenoid, saponin, steroid dan alkaloid.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonoid, tanin dan steroid memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Flavonoid dapat menghambat jalur 5-lipooksigenase dan jalur COX-2 yang memproduksi mediator nyeri (Paval 2009). Selain flavonoid, saponin dapat berinteraksi dengan banyak membran lipid dan dapat menurunkan fosfolipase A_2 yang menyebabkan menurunnya hidrolisis membran fosfolipid (De Oliveira *et al.* 2001).

Saponin juga memiliki efek proteksi lambung dengan kerjanya yang dapat mencegah beberapa reaksi imun nonspesifik. Tanin mengandung zat astringen yang bekerja lokal dengan mengendapkan protein darah sehingga pendarahan dapat

dihentikan. Tanin juga sebagai vasokonstriktor. Vasokonstriktor maka dapat mengurangi pendarahan dan kerusakan mukosa lambung (Gan 2007). Steroid bekerja melalui penghambatan enzim fosfolipase melalui jalur arakidonat serta menghambat produksi faktor inflamasi seperti interleukin, sitokin dan agen kemotaksis sehingga terjadi penurunan sekresi dari enzim proteolitik dan lipolitik (Grover *et al.* 2007).

Karagenan digunakan untuk memberikan efek inflamasi pada kaki tikus. Hal ini karena karagenan akan menginduksi cedera pada sel kemudian sel yang cedera melepaskan mediator yang mengakibatkan terjadinya proses inflamasi. Pemberian karagenan melalui injeksi subplantar dapat meningkatkan kadar COX-2 (Hidayati *et al.* 2008). Cairan penyari yang digunakan yaitu etanol 96%. Hal ini karena dapat melarutkan senyawa polar dan non polar dan tidak bersifat toksik.

Dosis efektif untuk uji efek antiinflamasi pada ekstrak metanol daun duwet (*Syzygium cumini* (L.)) yaitu dosis 400 mg/kg BB tikus (Jain *et al.* 2010). Kontrol yang digunakan sebagai kontrol positif yaitu natrium diklofenak (AINS). Mekanisme kerja dari natrium diklofenak yaitu menghambat COX-1 dan COX-2. Karena enzim ini mengkatalisis reaksi pembentukan prostaglandin (PGE₂), tromboxan dan asam arakidonat. Keamanan pada lambung tikus galur wistar diamati secara makroskopik dengan menggunakan skoring keparahan tukak lambung.

J. Hipotesis

Berdasarkan uraian sebelumnya, dapat disusun hipotesis sebagai berikut :

Pertama, ekstrak etanol daun duwet dapat memberikan aktivitas antiinflamasi pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi karagenan 1%.

Kedua, ekstrak etanol daun duwet dosis 300 mg/kg BB tikus memiliki aktivitas antiinflamasi yang paling efektif.

Ketiga, ekstrak etanol daun duwet aman pada lambung tikus setelah pemberian oral selama 5 hari.

