

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tumbuhan Daun Sirih Merah

##### 1. Klasifikasi Tanaman Sirih Merah

Tanaman sirih merah ini merupakan famili Piperaceae. Kedudukan tanaman sirih merah dalam taksonomi tumbuhan adalah sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae*
- Sub Kingdom : *Tracheobionta*
- Super Divisio : *Spermatophyta*
- Divisio : *Magnoliophyta*
- Kelas : *Magnoliopsida*
- Sub Kelas : *Magnolidae*
- Ordo : *Piperales*
- Familia : *Piperaceae*
- Genus : *Piper*
- Species : *Piper crocatum* Ruiz & Pav.

(Sudewo 2010)



**Gambar 1. Tanaman Sirih Merah** (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) (Parfait & Windono 2016)

## 2. Morfologi Sirih Merah

Sirih merah merupakan tumbuhan merambat atau menjalar, panjangnya dapat mencapai sekitar 5-10 m, batang bulat, hijau merah keunguan, beruas dengan panjang ruas 3-8 cm, pada setiap buku tumbuh satu daun. Daun tunggal, kaku, duduk daun berseling, bentuk daun menjantung - membulat telur melonjong, permukaan helaian daun bagian atas rata - agak cembung, mengkilat, permukaan helaian daun bagian bawah meneekung dengan pertulangan daun yang menonjol, panjang daun 6, 1-14,6 cm, lebar daun 4-9,4 cm, warna dasar daun hijau pada kedua permukaannya, bagian atas hijau dengan garis-garis merah jambu kemerahan, permukaan bagian bawah hijau merah tua keunguan. Tangkai daun hijau merah keunguan, panjang 2,1-6,2 cm, pangkal tangkai daun pada helaian daun agak ketengah sekitar 0,7-1 cm dari tepi daun bagian bawah (Astuti & Munawaroh 2011).

## 3. Kandungan Senyawa Daun Sirih Merah

Tanin diketahui mempunyai aktifitas antiinflamasi, astringen, antidiare, diuretik dan antiseptik (Khanbabaee dan Ree 2001). Sirih merah memiliki kandungan senyawa aktif yang bersifat antioksidan. Senyawa antioksidan dapat berupa golongan flavonoid, alkaloid, tanin, dan glikosida. Golongan flavonoid, tanin, dan alkaloid merupakan kandungan terbesar dari metabolit sekunder daun sirih merah. Berdasarkan penelitian Safithri dan Fahma (2008) menyebutkan bahwa daun sirih merah memiliki kandungan flavonoid, tanin dan alkaloid.

**3.1 Tanin** merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai adsringent, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkandan sukar mengkristal, mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut (Liberty 2012).

**3.2 Flavonoid** dikenal sebagai antioksidan dan memberikan daya tarik sejumlah peneliti untuk meneliti flavonoid sebagai obat yang berpotensi mengobati penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas. Aktivitas sebagai

antioksidan dimiliki oleh sebagian besar flavonoid disebabkan adanya gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya. Ketika senyawa-senyawa ini bereaksi dengan radikal bebas, mereka membentuk radikal baru yang distabilisasi oleh efek resonansi inti aromatik (Rohyami 2008). Kinerja flavonoid juga dijelaskan dalam penelitian Lafuente (2009) bahwa jika flavonoid masuk ke dalam tubuh akan memiliki kemampuan untuk memodulasi inflamasi sel, memodulasi enzim, memodulasi gen, sebagai antioksidan untuk menangkap radikal bebas, menghambat produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan menghambat enzim pro-oksidan. Sedangkan aktivitas farmakologi saponin yang telah dilaporkan antara lain sebagai antiinflamasi, antibiotik, antifungi, antivirus, hepatoprotektor serta antiulcer (Soetan 2006).

**3.3 Alkaloid** dari sudut pandang biologi alkaloid adalah senyawa kimia biologis aktif dan berbentuk heterosiklik yang mengandung nitrogen dan sebagian dapat memiliki aktivitas farmakologi pada manusia dan hewan. Dalam banyak kasus digunakan sebagai pengobatan dan ekologi (Azzahra *et al.* 2015).

**3.4 Minyak atsiri** komponen minyak atsiri daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) mengandung berbagai macam senyawa organik yang terdapat dalam metabolit sekundernya berupa terpena. Komponen terpena dikelompokkan menjadi dua golongan yaitu monoterpen dan sesquiterpen. Golongan monoterpen terdiri dari senyawa sabinen,  $\beta$ -mirsen, dan phenol, sedangkan sesquiterpen terdiri dari senyawa trans-caryophyllene (Dewick, 2009). Komponen minyak atsiri sirih merah hampir sama dengan sirih (*Piper betle* L.), bedanya pada sirih ditemukan adanya senyawa monoterpen (champene), dan senyawa fenil propanoid (chavicol dan eugenol) yang tidak terdeteksi dalam sirih merah (Batubara *et al* 2011)

#### **4. Aktivitas Farmakologi**

**4.1 Antinflamasi.** Berdasarkan penelitian Fitriyani *et al.*(2011) dengan metode induksi karagenin pada kaki tikus telah melakukan percobaan, menggunakan tiga dosis ekstrak metanol kering daun sirih merah, masing-masing 25, 50 dan 100 mg/kgBB dan pembanding suspensi asetosal 1%. Hasil percobaan

menunjukkan bahwa ekstrak dengan dosis 50 mg/kgBB mempunyai aktifitas antiinflamasi (berdasarkan daya reduksi bengkak) terbesar (85,60%), lebih besar dibanding dosis 25 mg/kgBB (72,3%); dosis 100 mg/kgBB (81,02%) dan suspensi asetosal 1% (77,58%). Terdapat perbedaan yang bermakna aktifitas antiinflamasi antara ekstrak dosis 25 dan 50 mg/kgBB dengan asetosal 1%, tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekstrak dosis 100 mg/kgBB dengan asetosal 1%.

Aktivitas antiinflamasi oleh flavonoid yaitu penghambatan COX atau lipooksigenase. Mekanisme flavonoid dalam menghambat terjadinya radang melalui dua cara yaitu menghambat asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari endothelial sehingga menghambat proliferasi dan eksudasi dari proses radang. Terhambatnya pelepasan asam arakhidonat dari sel inflamasi akan menyebabkan kurang tersedianya substrat arakhidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase (Maat 2001). Mekanisme kerja antiinflamasi flavonoid melalui penghambatan pelepasan sitokin proinflamasi flavonoid yang juga merupakan pencetus terjadinya aktivasi sistem imun (Scheett & Ian 2011).

**4.2 Analgesik.** Dari hasil kromatogram diketahui bahwa daun sirih merah mengandung senyawa fitokimia berupa minyak atsiri, tanin, polevenolad, dan flavonoid (Sudewo 2010). Senyawa flavonoid merupakan suatu senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam (Lenny 2006). Senyawa flavonoid sendiri menunjukkan lebih dari 100 jenis bioaktivitas, salah satunya ialah efek analgesik (Wijayakusuma 2000). Flavonoid bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase, yang merupakan langkah pertama terbentuknya prostaglandin dan tromboksan (Middleton *et al.* 2000)

**4.3 Antioksidan.** Flavonoid sebagai antioksidan juga dapat menyebabkan peningkatan sintesis enzim antioksidan yaitu enzim *Superoxide Dismutase* (SOD). Enzim superoksida dismutase merupakan enzim antioksidan intrasel yang diproduksi dalam tubuh yang berfungsi penting bagi tubuh untuk meredam radikal bebas sehingga dapat mencegah kerusakan sel. Enzim superoksida dismutase sebagai salah satu enzim antioksidan intrasel bekerja dengan cara membersihkan radikal bebas atau spesies oksigen reaktif dengan reaksi enzimatik dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. SOD

mengkatalisis reaksi dismutasi radikal bebas anion superoksida ( $O_2^-$ ) menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen sehingga tidak berbahaya bagi sel (Bykerk *et al.* 2011).

Dengan menggunakan metode DPPH (1,1-diphenyl- 2-picrylhydrazyl), Rachmawati dan Ciptati membuktikan bahwa ekstrak n-heksana, etil asetat dan etanol daun Sirih merah bersifat antioksidan, masing-masing dengan harga  $IC_{50}$  sebesar 94,63; 127,74 dan 134,29 ppm, sedangkan vitamin C pembanding menunjukkan harga  $IC_{50}$  sebesar 3,61 ppm. Di samping itu fraksi yang mengandung alkaloid mempunyai harga  $IC_{50}$  sebesar 50,91 ppm, sedangkan isolat neolignan daun sirih merah tidak aktif sebagai antioksidan (Rahmawati & Ciptati 2011).

## B. Simplisia

### 1. Pengertian Simplisia

**1.1 Simplisia** adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan. Kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan simplisia tidak lebih dari  $60^\circ C$ . Simplisia segar adalah bahan alam segar yang belum dikeringkan.

**1.2 Simplisia Nabati** adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan atau dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya atau zat nabati lain yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya.

**1.3 Serbuk Simplisia Nabati** adalah bentuk serbuk dari simplisia nabati, dengan ukuran derajat kehalusan tertentu. Sesuai dengan derajat kehalusannya, dapat berupa serbuk sangat kasar, kasar, agak kasar, halus dan sangat halus. Serbuk simplisia nabati tidak boleh mengandung fragmen jaringan dan benda asing yang bukan merupakan komponen asli dari simplisia yang bersangkutan antara lain telur nematoda, bagian dari serangga dan hama serta sisa tanah. (FHI 2008).

## **2. Pembuatan Serbuk Simplisia**

Pembuatan serbuk simplisia merupakan proses awal pembuatan ekstrak. Serbuk simplisia dibuat dari simplisia utuh atau potongan-potongan halus simplisia yang sudah dikeringkan melalui proses pembuatan serbuk dengan suatu alat tanpa menyebabkan kerusakan atau kehilangan kandungan kimia yang dibutuhkan dan diayak hingga diperoleh serbuk dengan derajat kehalusan tertentu. Kecuali dinyatakan lain, derajat kehalusan serbuk simplisia untuk pembuatan ekstrak merupakan serbuk simplisia halus seperti tertera pada Pengayak dan derajul halus serbuk <121 > (FHI 2008).

### **C. Metode Ekstraksi**

#### **1. Pengertian Ekstraksi**

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung. Ekstraksi merupakan suatu cara untuk mengambil atau menarik komponen kimia yang terkandung dalam sampel menggunakan pelarut yang sesuai. Ekstraksi yang benar dan tepat tergantung dari jenis senyawa, tekstur dan kandungan air bahan tumbuhan yang akan diekstraksi. Dalam mengekstraksi suatu tumbuhan sebaiknya menggunakan jaringan tumbuhan yang masih segar, namun kadang –kadang, tumbuhan yang akan dianalisis tidak tersedia di tempat sehingga untuk itu jaringan tumbuhan yang akan diekstraksi dapat dikeringkan terlebih dahulu (Kristanti 2008)

#### **2. Metode Ekstraksi**

Ekstraksi serbuk kering jaringan tumbuhan dapat di lakukan secara maserasi, perkolasi, refluks atau sokletasi dengan menggunakan pelarut yang tingkat kepolarannya berbeda-beda (Kristanti 2008).

**2.1 Maserasi** adalah proses perendaman sampel untuk menarik komponen yang kita inginkan, dengan kondisi dingin diskontinyu. Keuntungan dari maserasi adalah lebih praktis, pelarut yang digunakan lebih sedikit dibandingkan perkolasi dan tidak memerlukan pemanasan. Sedangkan kekurangannya adalah waktu yang dibutuhkan lebih lama filtrat yang diperoleh dari

proses tersebut diuapkan dengan *vacum rotary evaporator* hingga menghasilkan ekstrak pekat (Kristanti 2008).

Maserasi merupakan salah satu proses ekstraksi simplisia yang menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu kamar. Metode maserasi digunakan untuk memperoleh komponen yang diinginkan dengan mengekstrak simplisia menggunakan pelarut tanpa suhu tinggi, Maserasi ini cocok untuk mengekstrak komponen-komponen yang tidak tahan akan suhu tinggi (Pratiwi 2010). Pada perendaman sampel tumbuhan akan terjadi pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel, sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut. Pelarut yang mengalir ke dalam sel dapat menyebabkan protoplasma membengkak dan bahan kandungan sel akan larut sesuai dengan kelarutannya. Lamanya waktu ekstraksi menyebabkan terjadinya kontak antara sampel dan pelarut lebih intensif sehingga hasilnya juga bertambah sampai titik jenuh larutan. Kontak antara sampel dan pelarut dapat ditingkatkan apabila didukung dengan adanya pengocokan agar kontak antara sampel dan pelarut semakin sering terjadi, sehingga proses ekstraksi lebih sempurna (Koirewoa *et al.* 2008). Metode maserasi dapat di modifikasi misalnya dengan digesti (pemanasan suhu rendah  $40^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ ), maserasi menggunakan mesin pengaduk, maserasi melingkar dan remaserasi, remaserasi dilakukan dengan cara membagi cairan penyari menjadi dua bagian kemudian seluruh serbuk simplisia dimaserasi dengan cairan penyari pertama., sesudah diendapkan dan diperas, ampas dimaserasi lagi dengan cairan penyari yang kedua (pratiwi 2014).

**2.2 Perkolasi** adalah ekstraksi dengan cara mengalirkan pelarut untuk melewati bahan padat yang akan diekstraksi. Pada proses ini pelarut yang memiliki kemampuan melarutkan bahan yang baik dapat lolos dengan mudah melewati bahan padat. Kerugiannya adalah kontak antara sampel padat tidak merata atau terbatas dibandingkan dengan metode refluks, dan pelarut menjadi dingin selama proses perkolasi sehingga tidak melarutkan komponen secara efisien (Gamse 2004).

**2.3 Sokletasi** merupakan ekstraksi secara berkesinambungan, dimana pelarut dipanaskan hingga menguap dan uap pelarut akan terkondensasi menjadi molekul-molekul air oleh pendingin balik dan turun melarutkan bahan dalam slongsong dan selanjutnya masuk kembali ke dalam labu alas bulat setelah melewati pipa. Keuntungan metode ini adalah dapat digunakan untuk sampel dengan tekstur yang lunak dan tidak tahan terhadap pemanasan secara langsung, memerlukan sedikit pelarut serta pemanasannya dapat diatur. Sedangkan kerugian dari metode ini adalah karena pelarut didaur ulang, ekstrak yang terkumpul pada wadah di sebelah bawah terus-menerus dipanaskan sehingga dapat menyebabkan reaksi peruraian oleh panas (Jensen 2007).

**2.4 Refluks** yaitu ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dengan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dan adanya pendingin balik. Ekstraksi dapat berlangsung dengan efisien dan senyawa dalam sampel secara lebih efektif dapat ditarik oleh pelarut (Susanty & Fairus 2016).

#### **D. Inflamasi**

Inflamasi merupakan respon alami dari jaringan yang masih hidup terhadap kerusakan yang terjadi pada jaringan yang dapat menimbulkan efek baik secara sistemik maupun lokal. Inflamasi dapat disebabkan oleh infeksi mikroba, reaksi hipersensitifitas, agen-agen kimia, dan nekrosis jaringan (Hochberg *et al.* 2012). 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 keduanya dapat mengisolasi, menghancurkan atau menginaktifkan agen yang masuk dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Corwin 2008).

Tanda klasik umum yang terjadi pada proses inflamasi yaitu rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (panas setempat yang berlebihan), dolor (rasa nyeri), dan *functio laesa* (gangguan fungsi/kehilangan fungsi jaringan yang terkena).

Rubor terjadi pada tahap pertama dari proses inflamasi yang terjadi karena darah terkumpul di daerah jaringan yang cedera akibat dari pelepasan



mediator kimia tubuh (*kinin, prostaglandin, histamin*). Ketika reaksi radang timbul maka pembuluh darah melebar (vasodilatasi pembuluh darah) sehingga lebih banyak darah yang mengalir ke dalam jaringan yang cedera.

Tumor (pembengkakan) merupakan tahap kedua dari inflamasi yang ditandai adanya aliran plasma ke daerah jaringan yang cedera. Kalor (panas) berjalan sejajar dengan kemerahan karena disebabkan oleh bertambahnya pengumpulan darah (banyaknya darah yang disalurkan), atau mungkin karena pirogen yang mengganggu pusat pengaturan panas pada hipotalamus.

Dolor (nyeri) disebabkan banyak cara, perubahan lokal ion-ion tertentu dapat merangsang ujung saraf, timbulnya keadaan hiperalgesia akibat pengeluaran zat kimia tertentu seperti histamin atau zat kimia bioaktif lainnya dapat merangsang saraf, pembengkakan jaringan yang meradang mengakibatkan peningkatan tekanan lokal juga dapat merangsang saraf.

*Functiolaesa*, kenyataan adanya perubahan, gangguan, kegagalan fungsi telah diketahui, pada daerah yang bengkak dan sakit disertai adanya sirkulasi yang abnormal akibat penumpukan dan aliran darah yang meningkat juga menghasilkan lingkungan lokal yang abnormal sehingga tentu saja jaringan yang terinflamasi tersebut tidak berfungsi secara normal (Price & Wilson 2005).

## **E. Terapi Peradangan**

### **1. Terapi Non Farmakologi**

Dalam menangani nyeri sendi pada lanjut usia, perlu diberikan penanganan yang tepat baik secara farmakologi maupun non farmakologi. Penanganan farmakologi akan diberikan obat anti inflamasi non steroid (NSAID) dalam menghalangi proses produksi mediator peradangan (Arya & Jain 2013). Pemberian terapi farmakologi terus-menerus menyebabkan ketergantungan mengganggu kerja beberapa organ pada tubuh lanjut usia (Brashers 2007). Adapun manajemen nyeri non farmakologi bisa dilakukan dengan *massage* punggung dan kompres hangat. Pijatan dan tekanan yang kuat selain memberikan blok pada transmisi nyeri, juga dapat mengaktifkan *endorphine* atau senyawa

penawar alamiah dalam sistem kontrol desenden dan membuat relaksasi otot sehingga nyeri pun berkurang (Maryunani 2010).

Kompres hangat menimbulkan efek vasodilatasi pembuluh darah sehingga meningkatkan aliran darah. Peningkatan aliran darah dapat menyingkirkan produk inflamasi seperti bradikinin, histamin, dan prostaglandin yang menimbulkan nyeri lokal. Selain itu kompres hangat dapat merangsang seraf yang menutup gerbang sehingga transmisi impuls nyeri ke medula spinalis dan otak dapat dihambat (Price & Wilson 2006).

## **2. Obat – Obat Antiinflamasi**

**2.1 Antiinflamasi Nonsteroid** di banyak negara termasuk juga Indonesia, obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) terutama digunakan untuk gejala yang berhubungan dengan artritis. Artritis merupakan peradangan pada satu atau lebih persendian disertai dengan rasa sakit, kebengkakan, kekakuan, dan keterbatasan bergerak. Indikasi lain meliputi sindroma nyeri miofasial, gout, demam, dismenore, migrain, nyeri perioperatif, profilaksis *stroke* dan infark miokard. Data Riskesdas (2013), menunjukkan prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 11,9% dan sebesar 24,7% berdasarkan diagnosis atau gejala (Riskesdas 2013)

OAINS merupakan obat anti-inflamasi yang memiliki struktur molekular yang berbeda dari steroid. Secara kimiawi, OAINS merupakan senyawa turunan dari asam asetat, asam propionat, pirazol, dan zat kimia lainnya (Stollberger & Finsterer 2003). OAINS bekerja dengan menghambat kerja dari enzim siklooksigenase. Enzim ini berperan penting dalam jalur metabolisme asam arakhidonat, yaitu bekerja untuk mengkatalis perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan. (Stollberger & Finsterer 2003 ; Pawlosky 2013) Terdapat dua isoform enzim siklooksigenase yaitu siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Kedua enzim ini memiliki struktur yang serupa, namun pada bagian *substrate binding channel* enzim siklooksigenase-2 memiliki sisi samping yang berbeda dengan enzim siklooksigenase-1. Hal inilah yang mendasari selektivitas inhibisi enzim ini oleh OAINS (White & Cruz 2011).

Enzim siklooksigenase-1 terdapat di platelet, endotelium vaskular, epitelium gastrointestinal, otak, tulang belakang, dan ginjal. Enzim ini berfungsi untuk meregulasi fungsi trombosit, proteksi mukosa gastrointestinal, dan proteksi terhadap fungsi ginjal jika mengalami gangguan perfusi. Enzim siklooksigenase-2 diaktivasi oleh beberapa sitokin dan menginduksi kaskade inflamasi. Enzim ini banyak ditemukan di plak aterosklerotik, makula densa, dan interstisial medula ginjal. Enzim ini berperan dalam persepsi nyeri serta metabolisme air dan garam. Spektrum kerja OAINS terbagi menjadi dua yaitu OAINS konvensional yang menghambat kerja kedua isoform enzim siklooksigenase dan OAINS selektif yang hanya bekerja pada siklooksigenase-2 ( Stollberger & Finsterer 2003; White & Cruz 2011; Freenstra *et al.* 2002).

AINS dikontraindikasi untuk pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap asetosal atau AINS lainnya, termasuk mereka yang serangan asma, angiodema, urtikaria, atau rinitisnya dipicu oleh asetosal dan AINS lainnya. AINS sebaiknya tidak diberikan kepada pasien yang mengidap tukak lambung aktif. Pasien yang sebelumnya, atau sedang, mengidap tukak atau pendarahan saluran cerna, lebih baik menghindarinya dan menghentikannya jika muncul lesi saluran cerna, efek samping AINS beragam tingkat keparahan dan kekerapannya, kadang timbul rasa tidak nyaman pada saluran cerna, mual, diare, dan kadang pendarahan dan tukak, dispepsia bisa ditekan dengan meminum obat ini bersama makanan atau susu. Efek samping lain termasuk reaksi hipersensitivitas (terutama ruam kulit, angiodema, dan bronkospasme), sakit kepala, pusing dan vertigo (Adnyana *et al.* 2008)

Didasarkan pada selektifitasnya terhadap COX, NSAID dapat diklasifikasikan menjadi beberapa golongan yaitu nonselektif COX inhibitor meliputi aspirin, indometasin, diklofenak, piroksikam, ibuprofen, naproxen, dan asam mefenamat, selektif COX-2 inhibitor meliputi niemsulid, meloksikam, nabumeton, dan aseklufenak, sangat selektif COX-2 inhibitor meliputi celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib dan lumiracoxib (Derle dkk. 2006).



**Gambar 2. Struktur Kimia Natrium Diklofenak (Takahashi *et al.* 2001).**

Natrium diklofenak termasuk ke dalam obat antiinflamasi non steroid turunan asam fenilasetat yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik yang tinggi (Paul *et.al.* 2003). Natrium diklofenak berbentuk kristal, berwarna putih atau agak kekuningan dan sedikit higroskopis, sedikit larut dalam air, mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol 96% dan sedikit larut dalam aseton (Sweetman 2015)

Mekanisme kerja obat yaitu dengan menghambat biosintesi prostaglandin yang merupakan salah satu mediator inflamasi melalui penghambatan aktivitas siklooksigenase (Kartasmita 2002). Natrium diklofenak memiliki potensial jauh lebih besar dari indometasin, naproksen atau beberapa senyawa lain (Hardman 2012). Absorpsi obat melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat terikat 99% pada protein plasma dan mengalami metabolisme lintas pertama (*first pass*) sebesar 40 -50% (Goodman & Gilman 2003; Wilmana dan Sulistia 2007).

Efek analgetisnya dimulai setelah 1 jam, konsentrasi puncak dalam plasma tercapai dalam 2 sampai 3 jam. Dan memiliki waktu paruh singkat yakni 1-3 jam. Pemberian bersama makanan dapat memperlambat laju absorpsi tetapi tidak mengubah jumlah yang di absorpsi. Efek samping yang lazim terjadi ialah mual, gastritis, eritema kulit, sakit kepala, dan pendarahan lambun (Goodman & Gilman 2003; Wilmana dan Sulistia 2007).

**2.2 Kortikosteroid.** Golongan steroid bekerja dengan cara menghambat pelepasan prostaglandin melalui penghambatan metabolisme asam rakhidonat. Dalam klinik umumnya kortikosteroid dibedakan menjadi 2 golongan besar, yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid. Efek terapeutik glukokortikoid yang paling penting adalah kemampuannya untuk mengurangi respon peradangan secara

dramatis. Efek ini didapat dari proses penurunan dan penghambatan limfosit serta makrofag perifer A2 secara tidak langsung yang menghambat pelepasan asam arakidonat, prekursor prostaglandin dan leukotrien (Mycek 2001).

Setelah pemberian dosis tunggal glukokortikoid bekerja singkat dengan konsentrasi neutrofil meningkat yang menyebabkan pengurangan jumlah sel pada daerah peradangan (Katzung 2002).

## **F. Uji Antiinflamasi**

### **1. Metode Antiinflamasi Akut**

**1.1 Induksi asam asetat.** Metode ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas inhibisi obat terhadap peningkatan permeabilitas vaskular yang diinduksi oleh asam asetat secara intraperitoneal. Kemudian sejumlah pewarna (Evan's Blue 10%) disuntukkan 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 visible, lalu dibandingkan dengan kelompok kontrol (Suralkar 2008).

**1.2 Induksi karagenan.** Volume telapak kaki kiri tikus diukur dengan plestismometer. 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).

**1.3 Induksi histamin.** Metode yang digunakan hampir sam dengan metode induksi karagenin namun penginduksi yang digunakan adalah 0,1 ml larutan histamin 1% (Suralkar 2008).

**1.4 Induksi xilena pada 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 daridaun telinga mencit. Ketebalan daun telinga mencit yang telah diinduksi diukur 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).

## 2. Karagenan

Karagenan adalah sulfat polisakarida bermolekul besar sebagai induktor inflamasi (Corsini *et al.* 2005). Penggunaan karagen sebagai penginduksi radang memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi dibanding senyawa iritan lainnya (Siswanto & Nurulita 2005) Pada proses pembentukan edema, karagen akan menginduksi cedera sel dengan dilepaskannya mediator yang mengawali proses inflamasi. Edema yang disebabkan induksi karagen dapat bertahan selama 6 jam dan berangsur – angsur berkurang dalam waktu 24 jam. Edema yang disebabkan oleh injeksi karagen diperkuat oleh mediator inflamasi terutama PGE1 dan PGE2 dengan cara menurunkan permeabilitas vaskuler. Apabila permeabilitas vaskuler turun maka protein-protein plasma dapat menuju ke jaringan yang luka sehingga terjadi edema (Corsini *et al.* 2005).

Berdasarkan kandungan sulfat dan potensi pembentukan gelnnya, karagenin dapat dibagi menjadi tiga jenis yaitu lamda karagenin, iota karagenin dan kappa karagenin. Ketiga karagenan ini memiliki sifat larut dalam air suhu 80<sup>0</sup>C (Rowe, *et al.* 2009).

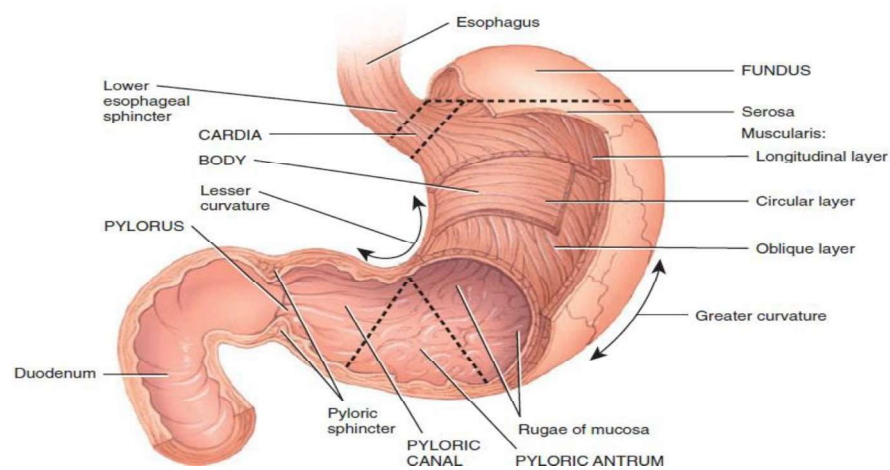
## G. Lambung

### 1. Anatomi

*Gaster* (lambung) adalah bagian yang mengembang pada saluran pencernaan diantara esophagus dan *intestenum tenue*, terletak oblik dari kiri kekanan menyilang di abdomen atas tepat tepat dibawah diafragma (Moore *et al.* 2013). Secara anatomis lambung dibagi menjadi empat bagian yaitu *pars cardiac*, *fundus*, *corpus*, dan *pars pylorus*. Saluran sempit jalan masuk ke lambung yang disebut *pars cardiaca* (kardia), tempat esofagus berakhir. Bagian kubah atas lambung adalah *fundus* yang di bawahnya terdapat *corpus* (badan) *gastricum*. Bagian bawah lambung yang berbentuk corong disebut *pars pyloric* tempat keluar dari lambung yang berlanjut sebagai *antrum pyloricum*, *canalis pyloricum* dan

*pylorus* yang berhubungan langsung dengan duodenum (Gambar 3). Pylorus berhubungan dengan duodenum melalui *sphincter* otot polos disebut sfingter *pylorus* (Tortora *et al.* 2012; Paulsen 2012; Snell 2012; Eroschenko 2016).

Bentuk *gaster* pada keadaan kosong menyerupai huruf J namun bentuk dan posisi *gaster* berbeda secara nyata pada orang dengan bentuk tubuh yang berbeda. Bentuk *gaster* pada keadaan penuh berbentuk seperti buah pir (Moore *et al.* 2013; Price & Wilson 2013).



**Gambar 3. Penampang anterior empat bagian lambung : *parcardiaca*, *fundus*, *corpus gastrica*, dan *pars pyloric* (Tortora *et al.* 2012).**

## 2. Fungsi Lambung

Fungsi terpenting lambung adalah menyimpan makanan yang masuk sampai makanan tersalurkan ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk penyerapan dan pencernaan yang optimal. Diperlukan waktu beberapa jam untuk mencerna dan menyerap suatu porsi makanan hanya dalam bilangan menit. karena usus halus adalah tempat utama pencernaan dan penyerapan, maka lambung perlu menyimpan makanan dan menyalurkan secara mencicil ke duodenum dengan kecepatan yang tidak melebihi kapasitas usus halus (Sherwood 2012).

## 3. Histologi

Tiga bagian histologi lambung adalah kardia, fundus dan korpus (struktur fundus dan korpus identik secara mikroskopis), dan pilorus. Fundus dan korpus membentuk region yang paling luas di lambung. Dinding lambung tersusun atas empat lapisan dasar utama, sama halnya dengan lapisan saluran pencernaan pada

umumnya dengan modifikasi tertentu, yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna dan serosa (Tortora *et al.* 2012; Mescher 2015; Eroschenko 2016).

**3.1 Lapisan mukosa.** Terdiri atas epitel permukaan, lamina propia, dan muskularis mukosa. Permukaan lambung dilapisi oleh epitel kolumnar selapis. Pada bagian bawah epitel terdapat jaringan ikat longgar lamina propia yang mengisi ruang antara kelenjar-kelenjar lambung. Epitel permukaan yang berlekuk ke dalam lamina propia dengan kedalaman yang bervariasi akan membentuk sumur-sumur lambung (*foveola gastrica*). Di dalam *foveola gastrica* ini terdapat kelenjar tubular bercabang yang khas pada setiap bagian lambung (kardiak, fundus dan korpus, dan pilorus). Batas luar mukosa adalah otot polos muskularis mukosa yang terdiri dari lapisan sirkular (dalam) dan longitudinal (luar). Berkas otot polos pada muskularis mukosa ini meluas ke lamina propia antara kelenjar lambung menuju epitel permukaan (Mescher 2015; Eroschenko 2016).

**3.2 Lapisan submukosa.** Terletak dibawah muskularis mukosa. Submukosa mengandung jaringan ikat padat irregular dan lebih banyak serat kolagen daripada lamina propia. Selain itu, submukosa mengandung pembuluh limfe, kapiler, arteriol besar, dan venula. Pada bagian dalam submukosa, dapat ditemukan kelompok-kelompok ganglion parasimpatis pleksus saraf submukosa (*Meissner*) (Eroschenko 2016).

**3.3 Lapisan muskularis eksterna.** Terdiri atas tiga lapisan otot polos, masing-masing dengan orientasi berbeda: oblik di bagian dalam, sirkular di tengah, dan longitudinal di luar. Lapisan oblik tidak komplit dan tidak selalu terlihat dalam potongan dinding lambung, terbatas pada bagian korpus lambung. Diantara lapisan otot polos sirkular dan longitudinal terapat pleksus saraf mienterikus (*Auerbach*) (Eroschenko 2016).

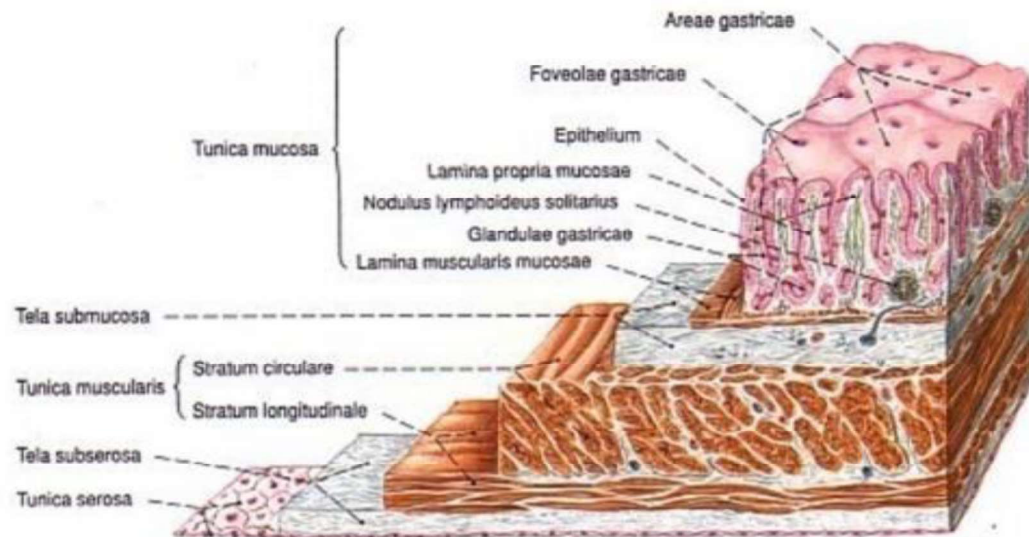
**3.4 Lapisan serosa.** Terdiri atas lapisan tipis jaringan ikat yang menutupi muskularis eksterna (Eroschenko 2016).

#### **4. Proteksi Mukosa Lambung**

Mukosa lambung dan duodenum dapat menghasilkan prostaglandin yang penting untuk proteksi mukosa (efek sitoprotektif) dengan peningkatan sekresi



mukus dan bikarbonat, mempertahankan pompa natrium, stabilitas membran sel dan meningkatkan aliran darah mukosa. Komponen lain yang akan memelihara ketahanan mukosa adalah *epidermal growth factor* (EGF) dan *transforming growth factor alpha* (TGF- $\alpha$ ). Kedua peptida ini pada lambung akan meningkatkan produksi mukus dan menghambat produksi asam (Phillipson *et al.* 2008).



Gambar 4. Histologi Gaster (Paulsen & Waschke 2011).

## H. Histopatologi

### 1. Pengertian histologi

Histologi adalah ilmu tentang jaringan tubuh dan cara jaringan ini menyusun organ-organ. Akar kata Yunani *histo* dapat diterjemahkan sebagai 'jaringan' atau 'jaring' karena kebanyakan jaringan merupakan jaring filamen dan serat yang saling terjalin, baik selular maupun non-selular, dengan lapisan membranosa. Histologi mencakup semua aspek biologi jaringan, yang berfokus pada mekanisme susunan dan struktur sel dalam mengoptimalkan fungsi yang spesifik untuk setiap organ (Mescher & Anthony 2010).

### 2. Histoteknik

Histoteknik adalah metode, cara atau proses untuk membuat sajian histologi dari spesimen tertentu melalui suatu rangkaian proses hingga menjadi

sajian yang siap untuk diamati atau dianalisa (Jusuf 2009). Dasar dari pembuatan sajian histologi yang baik adalah melakukan fiksasi yang benar. Kesalahan yang dilakukan pada tahap fiksasi tidak akan pernah dapat diperbaiki lagi pada tahapan selanjutnya. Jadi hasil akhir sajian histologi yang baik sangat tergantung pada cara melakukan fiksasi dengan baik (Jusuf 2009).

**2.1 Fiksasi.** adalah proses kimia pengawetan jaringan biologis sehingga mencegah autolisis atau proses pembusukan (Ganjali & Ganjali 2013). Fiksasi bertujuan untuk mengawetkan jaringan sehingga jaringan secara permanen mirip sedekat mungkin dengan keadaan saat hidup serta untuk mengeraskan sehingga memudahkan pembuatan jaringan irisan yang tipis (Jusuf 2009).

**2.2 Pemilihan jaringan (Trimming).** Jaringan terfiksasi dipotong menggunakan pisau bedah yang tajam dan steril agar jaringan tidak mengalami kerusakan dalam proses pengerjaan. Setelah dilakukan proses *trimming* kemudian jaringan yang telah dipotong dimasukkan ke dalam *casette*. *Casette* yang berisi jaringan kemudian direndam dalam akuades selama satu menit dengan tujuan untuk menghindari terjadinya pengkerutan pada jaringan akibat terlalu lama terkena udara.

**2.3 Tahap dehidrasi.** Dehidrasi jaringan dilakukan dengan tujuan untuk mengeluarkan seluruh cairan yang terdapat dalam jaringan yang telah difiksasi sehingga nantinya dapat diisi dengan parafin atau zat lainnya yang dipakai untuk membuat blok preparat. Hal ini perlu dilakukan karena air tidak dapat bercampur dengan cairan parafin atau zat lainnya yang dipakai untuk membuat blok preparat. Penarikan air keluar dari sel/jaringan dilakukan dengan cara merendam jaringan dalam bahan kimia yang berfungsi sebagai dehidrator (penarik air) yang secara progresif konsentrasinya meningkat, yakni alkohol (Pratiwi & Manan 2015).

**2.4 Pembuatan blok jaringan.** pembuatan blok jaringan dilakukan untuk menjaga masing- masing bagian dari jaringan agar tidak berubah seperti pada kondisi tahap awal pemotongan dengan menggunakan alat yang disebut *tissue embedding* (Kurniasih 2008).

**2.5 Pewarnaan hematoksilin.** Pewarnaan adalah proses pemberian warna pada jaringan yang telah dipotong sehingga jaringan dapat dikenali dan

memudahkan dalam pengamatan jaringan dengan mikroskop. Pulasan (pewarna) yang sering digunakan secara rutin adalah pewarnaan yang dapat digunakan untuk memulas inti dan sitoplasma serta jaringan penyambungannya yaitu pulasan hematoksilin-eosin (HE) (Jusuf 2009).

## I. Hewan Uji

### 1. Tikus

Tikus (*Rattus sp*) termasuk binatang pengerat yang merugikan dan termasuk hama terhadap tanaman petani. Selain menjadi hama yang merugikan, hewan ini juga membahayakan kehidupan manusia. Sebagai pembawa penyakit yang berbahaya, hewan ini dapat menular kan penyakit seperti wabah pes dan leptospirosis. Hewan ini, hidup bergerombol dalam sebuah lubang. Satu gerombol dapat mencapai 200 ekor. Di alam tikus ini dijumpai di perkebunan kelapa, selokan dan padang rumput. Tikus ini mempunyai indera pembau yang sangat tajam Perkembangbiakan tikus sangat luar biasa. Sekali beranak tikus dapat menghasilkan sampai 15 ekor, namun rata-rata 9 ekor. Nama lain hewan ini di berbagai daerah di Indonesia, antara lain di Minangkabau orang menyebutnya mencit, sedangkan orang Sunda menyebutnya beurit. Tikus albino (tikus putih) banyak digunakan sebagai hewan percobaan di laboratorium (Akbar 2010). Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Animalia*  
 Filum : *Chordata*  
 Kelas : *Mammalia*  
 Ordo : *Rodentia*  
 Subordo : *Odontoceti*  
 Familia : *Muridae*  
 Genus : *Rattus*  
 Spesies : *Rattus norvegicus*  
 (Akbar 2010)

Karakteristik tikus Wistar adalah kepala tikus yang lebar, telinga panjang, dan memiliki panjang ekor yang kurang dari panjang tubuhnya. Tikus

Wistar lebih aktif (agresif) dari pada jenis lain seperti tikus Sprague-Dawley (Sirois 2005). Perkawinan antara tikus dilakukan secara acak atau dengan cara menerapkan skema rancangan perkawinan. Hal ini dilakukan untuk menghindari akibat dari *inbreeding* yaitu menjaga keragaman genetik dan mencegah terjadinya stres. Beberapa keuntungan dari penggunaan *outbred stocks* antara lain rentang hidup yang panjang, resistensi terhadap penyakit yang tinggi, ukuran yang besar, pertumbuhan dan fertilitas yang cepat (Suckow *et al.* 2006).

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, temperamennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap arsenik tiroksid.

#### **J. Landasan Teori**

Inflamasi merupakan respon alami dari jaringan yang masih hidup terhadap kerusakan yang terjadi pada jaringan yang dapat menimbulkan efek baik secara sistemik maupun lokal. Inflamasi dapat disebabkan oleh infeksi mikroba, reaksi hipersensitifitas, agen-agen kimia, dan nekrosis jaringan (Hochberg *et al.* 2012). 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 keduanya dapat mengisolasi, menghancurkan atau menginaktifkan agen yang masuk dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Corwin 2008).

Golongan OAINS dan kortikosteroid memiliki khasiat terapi yang baik dan cepat dalam proses penyembuhan peradangan tetapi juga memiliki efek samping yang tinggi efek sampingnya antara lain gangguan pada saluran cerna, darah, pernafasan, proses metabolik, hipersensitivitas, dan sindrom reye (Mycek 2001). Sementara itu antiinflamasi golongan nonsteroid dapat menyebabkan tukak lambung hingga pendarahan, gangguan ginjal, dan anemia (Dugowson & Gnanashanmugam 2006).

Berdasarkan penelitian Fitriyani *et al.* (2011) dengan metode induksi karagenin pada kaki tikus telah melakukan percobaan, menggunakan tiga dosis ekstrak metanol daun sirih merah, masing-masing 25, 50 dan 100 mg/kgBB dan pembanding suspensi asetosal 1%. Hasil percobaan menunjukkan bahwa ekstrak dengan dosis 50 mg/kgBB mempunyai aktifitas antiinflamasi. Kandungan flavonoid daun sirih merah juga memiliki beberapa khasiat diantaranya sebagai antioksidan dapat menyebabkan peningkatan sintesis enzim antioksidan yaitu enzim *Superoxide Dismutase* (SOD) (Bykerk *et al.* 2011). Senyawa flavonoid sendiri menunjukkan lebih dari 100 jenis bioaktivitas, salah satunya ialah efek analgesik (Wijayakusuma 2000).

Pengujian toksisitas akut ekstrak etanol sirih merah dilakukan terhadap mencit *Swiss Webster* jantan dan betina. Dosis yang digunakan merujuk pada OECD (*Organization of Economic Cooperation and Development*) 420 yaitu 5, 50, 300, 2000 dan 5000 mg/kg bb. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol sirih merah tidak menyebabkan gejala toksik terhadap mencit percobaan. Meskipun terdapat kematian mencit betina pada dosis 5000 mg/kg bb dan dosis 300 mg/kg bb serta dosis 5000 mg/kg bb pada mencit jantan, tetapi persentase kematian mencit tidak mencapai 50% sehingga kesimpulannya adalah ekstrak etanol sirih merah aman digunakan sampai dosis 5000 mg/kg bb pada penelitian ini (Dewi *et al.* 2018).

### **K. Hipotesis**

Berdasarkan landasan teori diatas maka dapat diperoleh hipotesis sebagai berikut :

1. Ekstrak etanol daun sirih merah dosis 50 dan 100 mg/kgBB memiliki aktivitas antiinflamasi.
2. Dosis 100 mg/kgBB ekstrak etanol daun sirih merah memiliki efek antiinflamasi yang lebih baik dari dosis 50 mg/kgBB
3. Penggunaan ekstrak etanol daun sirih merah lebih aman pada lambung dibandingkan penggunaan obat NSAID ( Natrium Diklofenak ).