

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Inflamasi terjadi di dalam tubuh dimediasi oleh berbagai macam mekanisme molekular. Salah satunya yang sangat populer adalah karena produksi *nitrit oksida* (NO) yang diinduksi oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan mekanisme efek dari terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif menstimuli terbentuknya oksigen radikal bebas (superoksida) yang dilepaskan dari *neutrofil* dan *makrofag*. Superoksida di antaranya terdiri dari H_2O_2 , $\bullet OH$, dan radikal derivat - derivat NO yang bersifat toksik. Ketidakseimbangan antara produksi superoksida tersebut dengan sistem detoksifikasi normal menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang mengawali terjadinya kerusakan jaringan selular. Kerusakan jaringan tersebut menimbulkan terjadinya inflamasi (Diab *et al.*, 2011). Oksidan atau radikal bebas adalah molekul yang sangat tidak stabil dan sangat reaktif karena salah satu elektron di lingkungan orbitnya tidak berpasangan. Antioksidan adalah kelompok senyawa yang diproduksi oleh tubuh dan juga terdapat secara alami pada banyak makanan dan berfungsi untuk menghentikan reaksi oksidan yang reaktif terhadap senyawa disekitarnya. Dalam keadaan sehat terdapat keseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Pada keadaan tidak sehat seperti pada keadaan hiperglikemia pada penderita *diabetes mellitus* (DM) dijumpai produksi oksidan yang berlebihan dibandingkan produksi antioksidan yang dihasilkan

tubuh sehingga menimbulkan keadaan stres oksidatif (Hidayati, 2011).

Inflamasi merupakan suatu respons protektif normal tubuh terhadap gangguan jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologik dan merupakan respons awal dari sistem imun terhadap infeksi oleh kuman yang menyebabkan jaringan yang mengalami gangguan atau kerusakan. Meskipun ada kecenderungan untuk menganggap bahwa respons inflamasi sebagai reaksi yang merugikan tubuh, namun sebenarnya inflamasi merupakan respons protektif yang sangat diperlukan tubuh dalam upaya untuk mengembalikan keadaan jaringan yang mengalami kerusakan ke keadaan semula seperti sebelum cedera (Bellanti, 1993).

Respon inflamasi dapat terjadi dalam tiga macam fase yaitu (1) fase akut yang dikarakterisasi oleh vasodilatasi lokal sementara dan peningkatan permeabilitas kapiler; (2) fase sub akut dikarakterisasi oleh infiltrasi leukosit dan fagositosis sel; dan (3) fase kronik proliferasi di mana terjadi degradasi dan fibrosis pada jaringan. Gejalanya yaitu *kalor* (panas), *dolor* (nyeri), *rubor* (merah), *tumor* (bengkak) dan *functio laesa* (kehilangan fungsi). Beberapa mediator penyebab terjadinya inflamasi antara lain histamin, serotonin, 5-HT, leukotrien, bradikinin dan prostaglandin. Selain itu inflamasi juga dapat diinduksi oleh mediator lainnya yaitu *Tumor Necrotic Factor alfa* (TNF- α) dan *Nitric Oxide* (NO) (Cunnick *et al.*, 2009). Antiinflamasi didefinisikan sebagai obat – obat yang memiliki aktivitas mengurangi atau menekan terjadinya

peradangan dengan menginhibisi mediator-mediator inflamasi. Obat – obat yang bertindak sebagai antiinflamasi yaitu obat – obat golongan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) (Katzung, 2009).

Selain obat golongan NSAIDs, adapun bahan dari alam yang mempunyai aktivitas antiinflamasi salah satunya yaitu tanaman salam. Salam (*Syzygium polyanthum*, Myrtaceae) merupakan tanaman obat Indonesia yang memiliki kandungan minyak atsiri dan flavonoid (Dalimartha, 2002). Komponen fenoliknya telah diidentifikasi memiliki kemampuan mereduksi sehingga berperan penting dalam menetralkan radikal bebas (Javanmardi *et al.*, 2003). Bagian yang banyak digunakan adalah daunnya. Selain itu kulit batang, akar dan buahnya juga dapat digunakan sebagai bahan obat. Daunnya memiliki rasa kelat dan berbau aromatis. Khasiat daun salam yaitu dapat digunakan untuk mengobati diabetes, hipertensi, diare dan kolesterol (Sumono dan Wulan, 2008).

Penelitian terhadap kandungan dan khasiat daun salam telah banyak dilakukan salah satunya yang dilakukan oleh Giri (2008). Dalam penelitiannya, Giri melakukan pengujian efek antioksidan ekstrak daun salam yang diujikan pada tikus hiperglikemia dan hiperglikemia-hiperkolesterolemia dengan dosis setara dengan serbuk daun salam (*Polyanthi Folium*) kering sebanyak 2,04 g/kg BB. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa efek antioksidan daun salam terjadi pada tikus yang mengalami hiperglikemia-hiperkolesterolemia. Efek antioksidan tersebut diduga karena adanya kandungan 5 macam golongan senyawa yaitu

saponin, terpen, steroid, tanin dan flavonoid sebagai hasil uji fitokimia dari ekstrak daun salam (Giri, 2008). Flavonoid telah terbukti merupakan antioksidan yang berpotensi untuk mencegah pembentukan radikal bebas (Sunarni *et al.*, 2007).

Selain daun salam tanaman lain yang juga sering digunakan sebagai obat yaitu sambiloto (*Andrographis paniculata*, Acanthaceae). Tanaman ini banyak dibudidayakan di daerah selatan benua Asia. Di beberapa negara di Asia dan Eropa kebanyakan daun dan akarnya telah digunakan untuk pengobatan secara tradisional dengan tujuan pengobatan yang berbeda seperti sebagai obat tradisional dengan spektrum luas atau sebagai suplemen herbal untuk promosi kesehatan. Dalam pengobatan tradisional China sambiloto digunakan sebagai penurun panas pada saat demam dan membuang toksin yang ada di dalam tubuh. Di Skandinavia digunakan untuk mencegah demam. Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya ternyata *Andrographis paniculata* mempunyai banyak efek farmakologi dan beberapa diantaranya yaitu antiinflamasi, antimalaria, antikanker, dan immunostimulan (Jarukamjorn dan Nemoto, 2008).

Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.* (2007) yang menyimpulkan bahwa di dalam herba sambiloto (*Andrographis Herba*) terdapat senyawa neoandrografolida yang merupakan salah satu jenis dari golongan diterpen lakton. Dalam penelitiannya digunakan tikus putih yang diberikan neoandrografolida dengan dosis 150 mg/kg. Dari penelitiannya disimpulkan bahwa ekstrak herba sambiloto mempunyai efek

sebagai antiinflamasi (Liu *et al.*, 2007). Dari penelitian lain yang dilakukan oleh Inamdar dan Dandu juga menunjukkan bahwa herba sambiloto berpotensi sebagai antioksidan dan antidiabetes tanpa menyebabkan terjadinya hipoglikemia. Dalam penelitiannya digunakan tikus putih yang diberikan ekstrak air sambiloto dengan dosis 400 mg/kg. Sifat tersebut memberikan manfaat yang besar dalam manajemen *diabetes mellitus* (DM) dengan cara menghambat peningkatan terjadinya stres oksidatif (Inamdar dan Dandu, 2009).

Penelitian terhadap daun salam dan herba sambiloto juga telah dilakukan oleh Hadisoewignyo *et al.* (2012). Pada penelitiannya, Hadisoewignyo melakukan pengujian efek antiinflamasi fraksi air daun salam tunggal dan herba sambiloto tunggal dengan dosis 200 mg/kg BB yang diujikan pada tikus putih. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa fraksi air daun salam dan herba sambiloto mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi dengan menginhibisi edema pada telapak kaki tikus putih dengan persen daya antiinflamasi 54,76% untuk daun salam dan 65,48% untuk herba sambiloto. Selain itu beliau juga melakukan penelitian aktivitas antioksidan daun salam tunggal dan herba sambiloto tunggal dengan hasil nilai IC_{50} 18,74 μ g/ml daun salam dan 42,49 μ g/ml untuk herba sambiloto (Hadisoewignyo *et al.*, 2012)

Penelitian mengenai khasiat dari kombinasi campuran ekstrak daun salam dan herba sambiloto sebagai antidiabetes sebelumnya sudah pernah dilakukan oleh Widjajakusuma *et al.*

(2011). Pada penelitian tersebut digunakan kombinasi ekstrak daun salam dan herba sambiloto dengan perbandingan (6:1, 2:1, 1:6, 1:2). Dari penelitian tersebut dinyatakan bahwa kombinasi ekstrak daun salam dan herba sambiloto mempunyai efek sebagai antidiabetes terutama pada kombinasi daun salam dan herba sambiloto dengan perbandingan 1:2 dan 1:6 yang memberikan efek antidiabetes yang sebanding dengan metformin (Widjajakusuma *et al.*, 2011).

Berdasarkan penelitian terhadap kombinasi campuran ekstrak daun salam dan herba sambiloto sebagai antidiabetes yang dilakukan oleh Widjajakusuma *et al.* (2011) dalam hal ini akan dilakukan penelitian lanjutan yaitu untuk menguji efek kombinasi fraksi daun salam dan herba sambiloto (6:1, 2:1, 1:6, 1:2) sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Untuk mengetahui efek antioksidan digunakan uji KLT autografi yang kemudian dilanjutkan dengan uji IC_{50} dan untuk menguji efek antiinflamasi dari kombinasi daun salam dan herba sambiloto, digunakan model metode edema karagenan sebanyak 1% pada telapak kaki tikus putih. Dipilih tikus putih sebagai hewan coba karena tikus merupakan hewan yang mewakili kelas mamalia, manusia juga termasuk dalam kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimia, sistem reproduksi, pernafasan peredaran darah serta sistem ekskresi menyerupai manusia (Smith dan Mangkowijojo, 1988). Pada metode ini sebagai bahan penginduksi edema akan digunakan karagenan. Pengukuran edemanya akan dilakukan dengan menggunakan *plethysmometer*. Metode ini sudah umum digunakan pada penelitian antiinflamasi dan pengukurannya

lebih sederhana karena dengan melakukan pengamatan edema pada telapak kaki tikus tiap jam. Perbandingan dalam penelitian ini menggunakan ibuprofen karena ibuprofen merupakan obat golongan NSAIDs turunan asam propionat yang terbukti memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat pembentukan COX-1 dan COX-2 (Katzung, 2009). Dipilih ibuprofen sebagai obat perbandingan antiinflamasi karena berdasarkan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan bahwa pada dosis 400 mg/70kgBB ibuprofen memberikan efek antiinflamasi yang baik selain itu efek samping yang ditimbulkan terhadap lambung tikus sangat kecil (Hadisoewignyo, 2010).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan di atas, maka permasalahan yang timbul pada penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah kombinasi fraksi *Polyanthi Folium* dan *Andrographidis Herba* mempunyai aktivitas antioksidan dan antiinflamasi ?
2. Adakah perbedaan aktivitas antiinflamasi berbagai kombinasi fraksi *Polyanthi Folium* dan *Andrographidis Herba* yang beraktivitas antioksidan ?
3. Pada kombinasi berapakah fraksi *Polyanthi Folium* dan *Andrographidis Herba* dapat memberikan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi terbaik ?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka dapat dirumuskan tujuan dari penelitian ini yaitu:

- Menentukan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi kombinasi fraksi.
- Menentukan ada atau tidaknya perbedaan aktivitas antiinflamasi berbagai kombinasi fraksi Polyanthi Folium dan Andrographidis Herba yang memiliki aktivitas antioksidan.
- Menentukan kombinasi fraksi Polyanthi Folium dan Andrographidis Herba yang terbaik sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah:

- Kombinasi fraksi Polyanthi Folium dan Andrographidis Herba memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi.
- Ada perbedaan aktivitas antiinflamasi berbagai kombinasi fraksi Polyanthi Folium dan Andrographidis Herba yang memiliki aktivitas antioksidan.
- Aktivitas antioksidan terbaik dihasilkan oleh kombinasi yang mengandung lebih banyak Polyanthi Folium sedangkan aktivitas antiinflamasi terbaik dihasilkan oleh kombinasi yang mengandung lebih banyak Andrographidis Herba.

1.5. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan data mengenai aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dari kombinasi fraksi Polyanthi Folium dan Andrographidis Herba bermanfaat untuk memperkaya referensi ilmiah khususnya di bidang obat tradisional. Selain itu dari penelitian ini diharapkan adanya penelitian lanjutan sampai pada isolasi senyawa aktif murni yang selain dapat bermanfaat sebagai antioksidan juga sebagai antiinflamasi.