

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uraian Tanaman Adas

2.1.1 Deskripsi Tanaman Adas

Adas (*Foeniculum vulgare Mill.*) merupakan suatu tanaman yang termasuk dalam familia Apiaceae. Tanaman adas banyak dibudidayakan di daerah yang tropis seperti Indonesia. Adas banyak digunakan sebagai rempah-rempah di dapur. Kandungan kimia yang terdapat dalam adas diantaranya adalah minyak essensial, asam lemak, tanin, flavonoid, glikosida jantung, saponin, dan senyawa lainnya (Aamir *et al.*, 2018).

Sistematika tanaman adas (*Foeniculum vulgare Mill.*):

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Subkelas : Rosidae
Ordo : Apiales
Famili : Apiaceae
Genus Z : *Foeniculum*
Species : *Foeniculum vulgare Mill.* (Plantamor, 2011)

Tanaman adas dicirikan sebagai bentuk herba tahunan, tinggi tanaman dapat mencapai 1-2 m dengan percabangan yang banyak, batang beralur. Daun berbagi menyirip, berbentuk bulat telur sampai segi tiga dengan panjang 3 cm, bunga berwarna kuning membentuk kumpulan payung yang besar. Dalam satu payung besar terdapat 15 - 40 payung kecil, dengan panjang tangkai payung 1 - 6 cm. Bunga berbentuk oblong dengan panjang 3,5 - 4 mm. Dalam masing-masing biji terdapat tabung minyak yang letaknya berselang-seling. Buahnya adalah biji kering dengan panjang 4 hingga 9 mm dan lebar separuh panjangnya, serta mempunyai alur (Setiawan, 2010).

Tanaman adas dapat tumbuh pada daerah dengan ketinggian 10 – 2500 m di atas permukaan laut dan memerlukan cuaca sejuk dan cerah untuk menunjang pertumbuhannya dengan curah hujan sekitar 2.500 mm/tahun (Puspitawati, 2010).

2.1.2 Kandungan kimia

Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak etanol daun adas mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol, tanin, antraquinon, steroid (Ahwan & Qonitah, 2020). Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai aktivitas sebagai obat. Pigmen atau zat warna yang terdapat dalam tumbuh-tumbuhan seperti zat warna merah, ungu, biru, kuning, dan hijau tergolong dari senyawa flavonoid. Flavonoid dalam tubuh manusia berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan merupakan suatu

senyawa yang dapat menetralkan, merendam radikal bebas, dan menghambat terjadinya oksidasi pada sel sehingga mengurangi terjadinya kerusakan sel. Flavonoid memiliki potensi sebagai antiinflamasi. 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 (Septiani, 2018).

Analisis kandungan kimia tanaman adas menunjukkan kandungan minyak sebesar 6,3%, protein 9,5%, lemak 10%, mineral 13,4%, serat 18,5% dan karbohidrat 42,3%. Mineral dan vitamin yang terkandung dalam buah adas terdiri dari kalsium, fosfor, besi, sodium, potasium, tiamin, riboflavin, niasin dan vitamin C (Puspitawati, 2010). Hasil identifikasi sampel dari spektra UV-Vis memberi panjang gelombang 241,80 nm berasal dari ikatan rangkap dua. Data spektra IR menunjukkan adanya gugus -OH, C=C alkena, C-H alifatik, dan C-O alkohol (Nuraini dan Arty, 2018). Berdasarkan penelitian dari (Rather et al., 2016) menunjukkan bahwa senyawa fenil propanoid yang terdapat dalam adas adalah trans-anethole dan estragol. Kadar flavonoid total daun adas adalah 0,097 % b/v dan kadar flavonoid buah adas adalah 0,0538 % b/v (Ahwan & Qonitah, 2020).

2.2 Ekstrak dan Metode Ekstraksi

2.2.1 Pengertian ekstrak

Ekstrak adalah suatu produk hasil pengambilan zat aktif melalui proses ekstraksi menggunakan pelarut, dimana pelarut yang digunakan diuapkan kembali sehingga zat aktif pada ekstrak menjadi pekat. Bentuk dari ekstrak yang dihasilkan dapat berupa ekstrak kental atau ekstrak kering tergantung jumlah pelarut yang diuapkan (Marjoni, 2016). Menurut (Marjoni, 2016) jenis ekstrak berdasarkan kandungan senyawa aktif, dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu:

a) Standarisasi Ekstrak.

Standarisasi ekstrak merupakan ekstrak yang diperoleh dengan cara menambahkan zat aktif yang aktifitas terapeutiknya telah diketahui untuk mencapai komposisi yang dipersyaratkan. Selain itu standarisasi ekstrak juga dapat diperoleh dengan cara menambahkan bahan pembantu atau mencampur antara ekstrak yang mengandung senyawa aktif tinggi dengan ekstrak yang mengandung senyawa aktif rendah sehingga kandungan senyawa aktifnya dapat memenuhi persyaratan baku yang telah ditetapkan.

b) Kuantitas Ekstrak.

Kuantitas ekstrak merupakan ekstrak yang diperoleh dengan cara mengatur kadar senyawa yang telah diketahui aktivitas farmakologisnya agar memiliki khasiat yang sama. Kuantitas ekstrak memiliki kandungan zat aktif yang mempunyai aktivitas yang sudah diketahui, tetapi senyawa yang bertanggung

jawab terhadap aktivitas tersebut tidak diketahui. Pengaturan kadar senyawa diperoleh dengan cara mencampur 2 jenis ekstrak yang memiliki spesifikasi sama dan dalam jumlah konstan.

c) Keseluruhan Ekstrak.

Keseluruhan ekstrak merupakan ekstrak yang diperoleh dengan cara mengatur proses produksi serta spesifikasinya. Dalam hal ini kandungan senyawa yang bertanggung jawab terhadap efek farmakologinya belum diketahui.

2.2.2 Metode ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses penyarian zat aktif dari bagian tanaman yang bertujuan untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada tanaman dengan menggunakan pelarut tertentu. Massa dari komponen zat padat pada simplisia akan berpindah kedalam pelarut organik. Pelarut organik akan menembus dinding sel dan selanjutnya akan masuk kedalam rongga sel tumbuhan yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut kedalam pelarut organik pada bagian luar sel untuk selanjutnya akan berdifusi masuk kedalam pelarut. Proses ini terus berlangsung berulang sampai terjadi keseimbangan konsentrasi zat aktif antara di dalam sel dengan konsentrasi zat aktif diluar sel (Marjoni, 2016).

Ekstraksi dapat dilakukan dengan berbagai metode dan cara yang sesuai dengan sifat dan tujuan ekstraksi itu sendiri. Sampel yang akan diekstraksi dapat berbentuk sampel segar ataupun sampel yang telah

dikeringkan. Sampel yang umum digunakan adalah sampel segar karena penetrasi pelarut akan berlangsung lebih cepat. Selain itu penggunaan sampel segar dapat mengurangi kemungkinan terbentuknya polimer resin atau artefak lain yang dapat terbentuk selama proses pengeringan. Penggunaan sampel kering juga memiliki kelebihan yaitu dapat mengurangi kadar air yang terdapat di dalam sampel, sehingga dapat mencegah kemungkinan rusaknya senyawa akibat aktivitas antimikroba (Marjoni, 2016). Adapun beberapa jenis-jenis ekstraksi antara lain:

a) Berdasarkan bentuk substansi dalam campuran

1) Ekstraksi padat - cair

Proses ekstraksi padat-cair ini merupakan proses ekstraksi yang paling banyak ditemukan dalam mengisolasi suatu substansi yang terkandung di dalam suatu bahan alam. Proses ini melibatkan substansi yang berbentuk padat di dalam campurannya dan memerlukan kontak yang sangat lama antara pelarut dan zat padat. Kesempurnaan proses ekstraksi sangat ditentukan oleh sifat dari bahan alam dan sifat dari bahan yang akan diekstraksi (Marjoni, 2016).

2) Ekstraksi cair – cair

Ekstraksi ini dilakukan apabila substansi yang akan diekstraksi berbentuk cairan di dalam campurannya (Marjoni, 2016).

b) Berdasarkan penggunaan panas yaitu ekstraksi secara dingin

Metode ekstraksi dengan cara dingin bertujuan untuk mengekstrak senyawa - senyawa yang terdapat dalam simplisia yang tidak tahan terhadap panas atau bersifat thermo labil. Ekstraksi secara dingin dapat dilakukan dengan cara maserasi. Maserasi adalah proses ekstraksi yang dilakukan dengan cara merendam simplisia dalam satu atau campuran pelarut selama waktu tertentu pada temperatur kamar dan terlindung dari cahaya. Prinsip kerja dari maserasi adalah proses melarutnya zat aktif berdasarkan sifat kelarutannya dalam suatu pelarut (*like dissolved like*) (Marjoni, 2016).

Proses ekstraksi dari sampel biasanya menggunakan pelarut metanol atau etanol. Kelebihan pelarut metanol adalah memiliki titik didih yang lebih rendah sehingga mudah diuapkan pada suhu yang lebih rendah, tetapi bersifat lebih toksik. Sedangkan etanol memiliki kelemahan memiliki titik didih yang relatif tinggi sehingga lebih sulit diuapkan, tetapi relatif tidak toksik dibanding metanol (Atun, 2014).

Pelarut yang digunakan, akan menembus dinding sel dan kemudian masuk kedalam sel tanaman yang penuh dengan zat

aktif. Pertemuan antara zat aktif dengan pelarut akan mengakibatkan terjadinya proses pelarutan dimana zat aktif dan pelarut akan terlarut kedalam pelarut. Pelarut yang berada didalam sel mengandung zat aktif sementara yang berada diluar sel tidak mengandung zat aktif, sehingga terjadi ketidakseimbangan antara konsentrasi zat aktif didalam dengan diluar sel. Perbedaan konsentrasi ini akan mengakibatkan terjadinya proses difusi, dimana larutan dengan konsentrasi tinggi akan terdesak keluar sel dan digantikan oleh pelarut dengan konsentrasi rendah. Proses ini terjadi berulang sampai diperoleh kesetimbangan konsentrasi larutan antara didalam sel dengan konsentrasi larutan di luar sel (Marjoni, 2016).

Maserasi adalah cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi. Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan

penyari. Pada penyarian dengan cara maserasi, perlu dilakukan pengadukan. Pengadukan diperlukan untuk meratakan konsentrasi larutan di luar butir serbuk simplisia, sehingga dengan pengadukan tersebut tetap terjaga adanya derajat perbedaan konsentrasi yang sekecil-kecilnya antara larutan di dalam sel dengan larutan di luar sel. Hasil maserasi (maserat) diuapkan pada tekanan rendah pada suhu tidak lebih dari 50°C hingga konsistensi yang dikehendaki (Amalia, 2016).

Proses maserasi dilakukan selama waktu tertentu dengan sesekali diaduk, biasanya dibutuhkan waktu 1 - 6 hari. Selain metanol atau etanol pelarut yang lain yang biasa digunakan antara lain aseton, kloroform, atau sesuai dengan kebutuhan. Setelah waktu tertentu ekstrak yang disebut maserat dipisahkan dengan cara penyaringan. Maserasi biasanya dilakukan pengulangan dengan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat yang pertama yang disebut remaserasi. Remaserasi biasanya dilakukan tiga kali atau sampai senyawa yang diinginkan dalam sampel benar-benar sudah habis. Apabila dalam proses maserasi dilakukan pengadukan terus menerus maka disebut juga dengan maserasi kinetik (Atun, 2014). Menurut (Marjoni, 2016) metode maserasi memiliki kelebihan dan kekurangan.

- (a) Adapun kelebihan dari metode maserasi adalah sebagai berikut:
 - (1) Peralatan yang digunakan sangat sederhana
 - (2) Teknik pengerjaan relative sederhana dan mudah dilakukan
 - (3) Biaya operasionalnya relative rendah
 - (4) Dapat digunakan untuk mengekstraksi senyawa yang bersifat termolabil karena maserasi dilakukan tanpa pemanasan
 - (5) Proses ekstraksi lebih hemat penyari
- (b) Adapun kekurangan dari metode ini adalah
 - (1) Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memerlukan banyak waktu
 - (2) Proses penyariannya tidak sempurna, karena zat aktif hanya mampu terekstraksi sebesar 50%
 - (3) Pelarut yang digunakan cukup banyak
 - (4) Kemungkinan besar ada beberapa senyawa yang hilang saat diekstraksi
 - (5) Beberapa senyawa sulit diekstraksi pada suhu kamar

2.2.3 Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam melakukan ekstraksi

Menurut (Marjoni, 2016) terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan dalam suatu proses ekstraksi yaitu:

- a) Jumlah simplisia yang akan diekstrak

Jumlah simplisia yang akan diekstrak sangat erat kaitannya dengan jumlah pelarut yang akan digunakan. Semakin banyak simplisia yang digunakan, maka jumlah pelarut yang digunakan juga semakin banyak.

b) Derajat kehalusan simplisia

Semakin halus suatu simplisia, maka luas kontak permukaan dengan pelarut juga akan semakin besar sehingga proses ekstraksi akan dapat berjalan lebih optimal.

c) Jenis pelarut yang digunakan

Pemilihan pelarut yang digunakan dalam ekstraksi sangat dipengaruhi oleh kepolaran dari pelarut itu sendiri. Senyawa dengan kepolaran yang sama akan lebih mudah larut dalam pelarut yang memiliki tingkat kepolaran yang sama.

d) Waktu ekstraksi

Waktu yang digunakan selama proses ekstraksi akan sangat menentukan banyaknya senyawa-senyawa yang terekstrak.

e) Metode ekstraksi

Berbagai metode dapat digunakan untuk menarik senyawa kimia dari simplisia.

2.3 Hewan Percobaan

Menurut (Pujiatiningsih, 2014) penggunaan tikus putih jantan sebagai binatang percobaan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina. Tikus Wistar merupakan salah satu galur tikus paling populer yang digunakan untuk penelitian laboratorium yaitu sebagai model dalam penelitian *biomedik*. Tikus Wistar dikembangkan pertama kali di Wistar Institute Philadelphia pada tahun 1906 dengan nama katalog WISTARAT® (Wistar Institute 2016). 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* (Fauziyah, 2016). Penelitian antiinflamasi ini menggunakan tikus jantan. Hal ini agar hasil uji tidak dipengaruhi oleh hormon seks steroid yaitu esterogen. Tikus betina memiliki lebih banyak hormon esterogen yang dapat meningkatkan inflamasi melalui mediator inflamasi yaitu bradikinin (Widianti, 2017).

2.4 Konsep Inflamasi

2.4.1 Definisi Inflamasi

Peradangan atau inflamasi merupakan suatu kondisi respon terhadap cedera jaringan atau infeksi, yang bisa terjadi dalam rongga

mulut. Peradangan yang terjadi akan melalui mekanisme pertahanan tubuh disebabkan oleh adanya respon terhadap pengaruh rusaknya jaringan yang bersifat lokal, pengaruh rusaknya jaringan tersebut bisa terjadi adanya bakteri (Wijaya *et al.*, 2015). Peradangan akan berhubungan dengan beberapa fungsi seperti fungsi darah, fungsi pembuluh darah, fungsi saraf, fungsi limfa, fungsi cairan serta sel – sel di sekitar peradangan. Peradangan akut akan mengakibatkan timbulnya respon relative singkat berlangsung, dalam beberapa jam atau hari setelah terjadinya peradangan (Abdurrahmat, 2014).

Inflamasi dibagi menjadi pola akut dan kronik. Inflamasi akut memiliki awitan cepat (detik atau menit) dan berlangsung relatif singkat, dalam beberapa menit, jam, atau hari, karakteristik utamanya adalah eksudasi cairan dan protein plasma (udema) dan imigrasi leukosit terutama neutrofil. Inflamasi kronik berlangsung lebih lama, secara histologi ditandai dengan adanya limfosit dan makrofag, proliferasi pembuluh darah, fibrosis, dan nekrosis jaringan. Saat proses inflamasi berlangsung, terjadi biosintesis prostaglandin. Ketika terjadi kerusakan pada sel, fosfolipid pada membran sel akan di ubah menjadi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase. Asam arakidonat selanjutnya akan di ubah menjadi hidroperoksid dengan bantuan enzim lipoksigenase dan menjadi endoperoksid dengan bantuan enzim siklooksigenase. Hidroperoksid yang terbentuk akan diubah menjadi leukotrien, sementara endoperoksid akan diubah menjadi

prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin yang berperan pada saat proses inflamasi berlangsung (Widianti, 2017).

Mekanisme terjadinya inflamasi dimulai dari stimulus yang akan mengakibatkan kerusakan sel, sebagai reaksi terhadap kerusakan sel, maka sel tersebut akan melepaskan beberapa fosfolipid yang diantaranya adalah asam arakidonat. Setelah asam arakidonat bebas akan diaktifkan oleh beberapa enzim yaitu siklooksigenase dan lipooksigenase. Enzim tersebut merubah asam arakidonat ke dalam bentuk yang tidak stabil (hidroperoksid dan endoperoksid) yang selanjutnya dimetabolisme menjadi leukotrin, prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Prostaglandin dan leukotrin bertanggung jawab terhadap gejala-gejala peradangan (Katzung, 2012).

2.4.2 Tanda-Tanda Inflamasi

1) Rubor (Kemerahan)

Merupakan hal pertama yang terlihat di daerah yang mengalami inflamasi. Arteriol mengalami dilatasi sehingga memungkinkan lebih banyak darah mengalir ke dalam mikrosirkulasi lokal. Kapiler-kapiler yang mulanya kosong, mulaimeregang dan terisi penuh dengan darah. Hal ini disebut dengan hiperemia atau kongesti, yang menyebabkan kemerahan lokal pada tempat inflamasi akut (Widianti, 2017).

2) Kalor (Panas)

Terjadi bersamaan dengan kemerahan pada saat inflamasi akut. Area yang mengalami inflamasi menjadi lebih hangat dari sekelilingnya karena lebih banyak darah yang dialirkan dari dalam tubuh ke permukaan daerah yang mengalami inflamasi daripada daerah yang normal (Widianti, 2017).

3) Dolor (Nyeri)

Perubahan pH atau konsentrasi ion-ion tertentu pada area inflamasi dapat merangsang ujung-ujung saraf. Selain itu, ketika terjadi proses inflamasi maka akan menyebabkan pembengkakan jaringan pada area tersebut yang menyebabkan peningkatan tekanan lokal yang dapat menimbulkan nyeri (Widianti, 2017).

4) Tumor (Pembengkakan)

Pembengkakan lokal dihasilkan oleh cairan dan sel-sel yang berpindah dari aliran darah ke jaringan interstisial. Campuran cairan dan sel-sel yang tertimbun di area inflamasi disebut eksudat. Pada awal reaksi inflamasi, sebagian besar eksudat adalah cairan. Kemudian sel darah putih dan leukosit meninggalkan aliran darah dan tertimbun sebagai bagian dari eksudat (Widianti, 2017).

2.4.3 Mediator Inflamasi

Mediator inflamasi salah satunya berasal dari plasma seperti komplemen protein (kinin) atau dari sel-sel (seperti histamin, prostaglandin, sitokin). Umumnya mediator inflamasi yang terlibat antara lain : histamin, prostaglandin (PGs), leukotrin (LTB₄), *nitric oxide* (NO), *Platelet-activation factor* (PAF), bradikinin, serotonin, *lipoxins*, *cytokine*, dan *growth factors* (Nile *et al*, 2013).

Histamin mempunyai peran modulasi dalam berbagai inflamasi dan respon imun. Histamin juga memainkan sebagai peran pada respon inflamasi akut. Pada jaringan, rilis histamin menyebabkan vasodilatasi lokal dan kebocoran plasma yang mengandung mediator inflamasi akut (komplemen, protein C reaktif), antibodi, dan sel-sel inflamasi (neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit). Mediator lain yang dilepaskan selama respon inflamasi yaitu faktor kemotaktik neutrofil dan eosinofil, dilepaskan oleh leukosit (neutrofil dan eosinofil) yang dapat menarik sel-sel ke daerah cedera. Selain itu, juga dilepaskan prostaglandin terutama seri E. Saat membran sel mengalami kerusakan, fosfolipid akan diubah menjadi asam arakhidonat dikatalisis oleh fosfolipase. Asam arakhidonat ini selanjutnya akan dimetabolisme oleh lipooksigenase dan siklooksigenase (COX). Pada jalur siklooksigenase inilah prostaglandin disintesis. Prostaglandin dapat meningkatkan aliran darah ke tempat yang mengalami inflamasi, meningkatkan permeabilitas

kapiler dan merangsang reseptor nyeri. Sintesis prostaglandin ini dapat dihambat oleh golongan obat NSAID. Leukotrien merupakan produk akhir dari metabolisme asam arakhidonat pada jalur lipooksigenase. Senyawa ini dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dan meningkatkan adhesi leukosit pada pembuluh kapiler selama cedera atau infeksi (Amalia, 2016).

Mediator inflamasi yang lain adalah sitokin, yaitu zat-zat yang dikeluarkan oleh leukosit. Sitokin bekerja seperti hormon dengan merangsang sel-sel lain pada sistem imun untuk berproliferasi atau menjadi aktif selama infeksi dan inflamasi. Sitokin terdiri dari dua kategori yaitu bersifat pro-inflamasi dan antiinflamasi. Sitokin pro-inflamasi antara lain interleukin-1 yang berasal dari makrofag dan monosit, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor, dan interferon gamma berasal dari aktivasi limfosit. Sitokin pro-inflamasi berperan dalam merangsang makrofag untuk meningkatkan fagositosis dan merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi leukosit dan eritrosit. Sitokin antiinflamasi meliputi interleukin-4 dan interleukin-10 yang berperan dalam menurunkan sekresi sitokin pro-inflamasi. Selain itu juga terdapat kemokin yaitu sejenis sitokin, bekerja sebagai agen kemotaksis yang meregulasi pergerakan leukosit (Amalia, 2016).

2.4.4 Obat-obat Antiinflamasi

a) Penggolongan Obat Antiinflamasi

1) Steroid

Efek antiradang antiinflamasi steroid berhubungan dengan kemampuannya untuk merangsang biosintesis protein lipomodum yang dapat menghambat kerja dari enzim fosfolipase sehingga mencegah pelepasan mediator nyeri yaitu asam arakidonat dan metabolitnya, seperti prostaglandin, leukotriene, tromboksan dan prostasiklin. Obat ini dapat memblokir jalur siklooksigenase dan lipooksigenase sedangkan antiinflamasi Non Sterois (NSAID) hanya memblokir enzim siklooksigenase. Oleh karena itu efeknya lebih baik dibandingkan NSAID, namun efek sampingnya lebih berbahaya pada dosis tunggal dan penggunaan lama (Septiani, 2018).

Obat ini bekerja dengan cara menghambat fosfolipase, suatu enzim yang bertanggung jawab terhadap pelepasan asam arakidonat dari membran lipid. Termasuk golongan obat ini adalah : prednison, hidrokortison, deksametason dan betametason (Mughniyah, 2016).

2) Non-steroid

Obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), merupakan suatu grup obat yang secara kimiawi tidak sama dan berbeda

aktivitas antiinflamasinya. Obat-obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase tetapi tidak menghambat enzim lipooksigenase (Septiani, 2018).

Obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin menjadi terganggu. Termasuk golongan obat ini adalah : aspirin, ibuprofen, indometasin, diklofenak, fenilbutazon dan piroksikam (Mughniyah, 2016).

b) Natrium Diklofenak

Natrium Diklofenak merupakan suatu turunan asam fenilasetat yang dikembangkan khusus sebagai obat antiradang. Natrium Diklofenak mempunyai aktivitas analgesik, antipiretik, dan antiradang. Senyawa ini merupakan inhibitor siklooksigenase, dan potensinya jauh lebih besar dari pada indometasin, naproksen, atau beberapa senyawa lain (Ghilman Alfred, 2012).

Mekanisme kerja obat yaitu dengan menghambat biosintesis prostaglandin yang merupakan salah satu mediator inflamasi melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase. Natrium Diklofenak memiliki potensi jauh lebih besar dari indometasin, naproksen, atau beberapa senyawa lain. Pemeriananya berupa serbuk kristal, berwarna putih atau sedikit kekuningan, sedikit higroskopis. Sangat larut dalam air, mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol 96%, sedikit larut dalam

aseton. Diklofenak diabsorpsi dengan cepat dan sempurna setelah pemberian oral; konsentrasi puncak dalam plasma tercapai dalam 2 sampai 3 jam. Obat ini banyak terikat pada protein plasma (99%), dan waktu paruhnya dalam plasma 1 sampai 2 jam. Dosis : oral 3 dd 25-50 mg garam Na/K; Dosis Natrium Diklofenak yaitu 50 mg (3× sehari) atau 75 mg (2× sehari) (Mughniyah, 2016). Efek samping yang lazim dari penggunaan diklofenak adalah mual, gastritis, eritema kulit, dan sakit kepala sama seperti semua obat antiinflamasi non steroid (Widianti, 2017).

Natrium Diklofenak diabsorpsi secara cepat dan sempurna dalam lambung, bertumpuk pada cairan sinovial. Kadar plasma tertinggi dicapai dalam 2 jam. Urin merupakan jalan utama ekskresi obat ini dan metabolitnya. Toksisitas Natrium Diklofenak serupa dengan toksisitas obat NSAID lain, misalnya masalah saluran cerna dan obat ini juga dapat meningkatkan kadar enzim hepar (Amalia, 2016).

2.4.5 Mekanisme NSAID

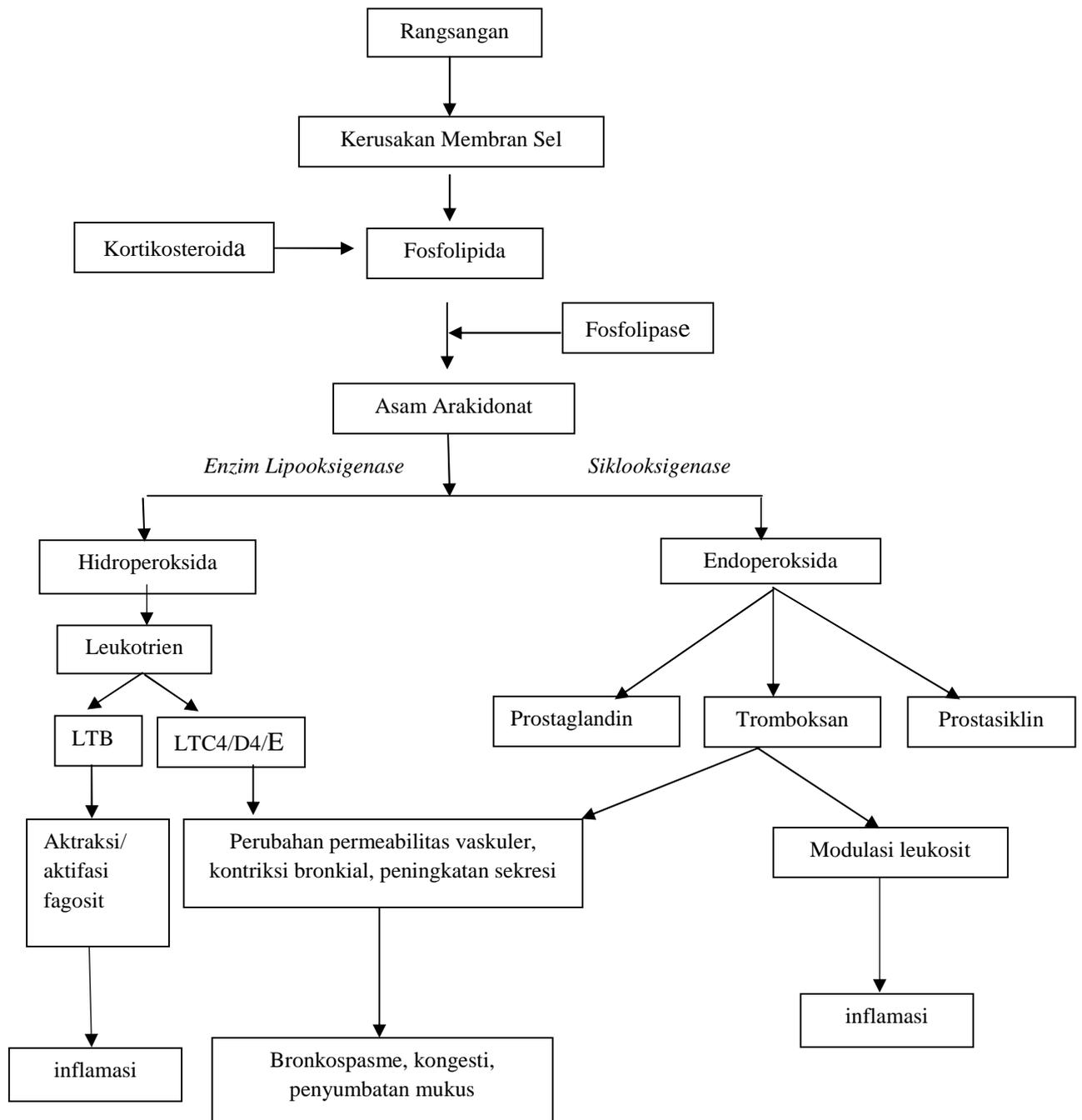
Mekanisme obat antiinflamasi nonsteroid pada umumnya menghambat biosintesa prostaglandin terutama pada perubahan asam arakidonat menjadi PGG₂, kebanyakan obat-obat antiinflamasi nonsteroid juga mempunyai aktifitas analgetik, antipiretik dan hampir semua menyebabkan efek samping gangguan saluran cerna berupa tukak lambung (Amalia, 2016).

Prostaglandin dilepaskan saat terjadi kerusakan sel dan NSAID menghambat biosintesis prostaglandin. Obat-obat tersebut tidak menghambat pembentukan mediator inflamasi lain atau leukotrien. Enzim pertama dalam jalur pembentukan prostaglandin adalah prostaglandin G/H sintetase, atau yang dikenal dengan nama enzim siklooksigenase (COX). Enzim ini mengubah asam arakidonat (AA) menjadi Prostaglandin G₂ (PGG₂) dan Prostaglandin H₂ (PGH₂), yang akan diubah menjadi tromboksan A₂ (TXA₂) dan bentuk prostaglandin lainnya. Dosis terapeutik NSAID menurunkan biosintesis prostaglandin dengan menghambat COX, dan terdapat korelasi antara potensi sebagai penghambat COX dan aktivitas antiinflamasi (Mughniyah, 2016).

Terdapat dua bentuk COX, 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 sebagai komplikasi dari terapi NSAID, sehingga dilakukan penelitian untuk mengembangkan penghambat COX-2 yang diekspresikan dalam ginjal dan otak. NSAID biasanya diklasifikasikan sebagai analgesik ringan. Obat ini efektif ketika

inflamasi menyebabkan sensitisasi pada reseptor nyeri karena stimulus kimia atau mekanik. Nyeri yang menyertai inflamasi dan kerusakan jaringan dapat berasal dari stimulus lokal dari jaringan yang rusak dan meningkatkan sensitivitas nyeri (hiperalgesia), sebagai konsekuensi dari peningkatan rangsangan dari neuron di medula spinalis (Mughniyah, 2016).

Mekanisme terjadinya inflamasi ditunjukkan pada gambar berikut :



Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Inflamasi (Mughniyah.R., 2016)

Asam arakhidonat merupakan prekursor dari sejumlah besar mediator inflamasi. Senyawa ini merupakan mediator inflamasi. Senyawa ini merupakan komponen utama lipid seluler dan hanya terdapat dalam keadaan bebas dengan jumlah kecil yang sebagian besar berada dalam fosfolipid membran sel. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan maka enzim fosfolifase diaktivasi untuk mengubah menjadi asam arakhidonat, kemudian sebagian diubah oleh enzim siklooksigenase atau COX dan seterusnya menjadi prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan. Bagian lain dari asam arakhidonat diubah oleh enzim lipooksigenase menjadi leukotrin. Siklooksigenase terdiri dari dua iso enzim, COX1 dan COX2. Iso enzim COX1 terdapat kebanyakan di jaringan seperti di ginjal, paru-paru, platelet dan saluran cerna sedangkan COX2 tidak terdapat di jaringan, tetapi dibentuk selama proses peradangan oleh sel-sel radang. Leukotrin yang dibentuk melalui alur lipooksigenase yaitu LTA₄ yang tidak stabil yang kemudian oleh hidrolase diubah menjadi LTB₄ atau LTC₄ yang terakhir bisa diubah menjadi LTD₄ dan LTE₄, selain pada rema, leukotrin dibentuk digranulosit eosinofil dan berkhasiat vasokonstriksi di bronkus dan mukosa lambung. Khusus LTB₄ disintesa di makrofag dan bekerja menstimulasi migrasi leukosit. Mediator-mediator ini dinamakan *slow substance of anaphylaxis* (Amalia, 2016).

2.5 Uji Antiinflamasi

Terdapat beberapa metode inflamasi akut, diantaranya:

- a) Karagenin-induktor edema pada kaki tikus Pada metode ini, hewan uji dibagi menjadi 3 kelompok, dipuasakan selama satu malam dan tetap diberikan minum *ad libitum* hingga waktu percobaan. Setiap kelompok kontrol baik yang menerima dosis uji maupun dosis standar masing-masing diberikan secara oral. Kaki kiri tikus diberi tanda dengan spidol. Diukur volume edema dengan alat pletismometer. 1 jam setelah pemberian dosis, tikus diinjeksikan 0,1 ml larutan karagenin 1% secara subkutan pada bagian subplantar kaki kiri tikus. Volume edema diukur pada jam ke-1, 2, 3, 4 & 5 setelah perlakuan induksi (Nile *et al*, 2013).
- b) Histamin-induktor edema pada kaki tikus. Secara umum histamin dilepaskan mengikuti degranulasi sel mast melalui sejumlah mediator inflamasi termasuk substansi interleukin (IL-1). Metode ini serupa dengan metode induksi karagenin. Hanya saja zat penginduksi yang digunakan adalah 0,1 ml larutan histamin 1% (Nile *et al*, 2013) .
- c) Asam asetat-induktor permeabilitas vaskular. Uji ini digunakan untuk mengevaluasi aktivitas hambat obat terhadap peningkatan permeabilitas vaskular yang disebabkan oleh induktor asam asetat disertai dengan pelepasan mediator inflamasi. Hewan uji dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok kontrol masing-masing menerima pemberian dosis uji maupun dosis standar secara oral diikuti dengan penginjeksian asam asetat secara intraperitoneal. Setelah pemberian, diinjeksikan *Evan's*

blue secara i.v melalui vena ekor. Setelah 30 menit, hewan coba dibedah bagian perutnya. Lalu, isi perut dialiri aquadestilata dan ditampung ke dalam cawan petri. Selanjutnya eksudat disaring (filtrat) dan volumenya ad 10 ml. Dari filtrat tersebut dapat diukur *dyes* yang melekat di dalam ruang abdomen dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang visible 510 nm dan dibandingkan dengan kelompok kontrol (Nile et al, 2013) .

- d) Formalin-induktor edema. Metode ini didasarkan pada kemampuan obat uji dalam menghambat edema pada kaki belakang mencit yang diinduksi oleh zat formalin. Disiapkan kelompok mencit, semua kelompok diinjeksikan 2% formalin pada kaki belakang bagian kanan mencit. Ketebalan edema diukur menggunakan plastimograf 1 jam sebelum dan sesudah diinjeksikan formalin. Pemberian obat dilanjutkan selama 6 hari berturut-turut. Peningkatan ketebalan kaki dan persentase hambatan dihitung dan dibandingkan dengan kelompok kontrol (Nile et al, 2013).

2.6 Karagenin

Karagenin merupakan poligalaktan tersulfatasi dengan ester sulfat (15-40 %). Karakteristik karagenin antara lain : linear, larut air, berbentuk polimer, secara khas kekentalannya tinggi dalam air, kekentalan tergantung pada konsentrasi, suhu, kehadiran zat padat lainnya, jenis dan berat molekul karageninnya (Necas *et al*, 2013). Karagenin sebagai penginduksi edema pada kaki tikus secara luas telah banyak digunakan dalam penemuan aktifitas

antiinflamasi (Necas *et al*, 2013). Pembentukan edema oleh karagenin pada kaki tikus bersifat *biphasic* (Nileet *al*, 2013). Inflamasi yang timbul karena induksi karagenin bersifat akut, nonimun (Mughniyah, 2016).

Karagenin berperan dalam pembentukan edema dalam model inflamasi akut. Karagenin dapat menstimulasi pelepasan prostaglandin setelah disuntikkan ke hewan uji. Oleh karena itu, karagenin dapat digunakan sebagai iritan dalam metode uji yang bertujuan untuk mencari obat-obat antiinflamasi, tepatnya yang bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin (Amalia, 2016).

Uji aktivitas antiinflamasi dengan metode induksi berguna untuk menilai kontribusi mediator yang terlibat dalam perubahan vaskular yang terkait dengan peradangan akut. Perkembangan edema setelah injeksi karagenin digambarkan sebagai peristiwa bifasik, dimana berbagai mediator beroperasi secara berurutan untuk menghasilkan respon inflamasi. Fase awal edema (0-1 jam), yang tidak dihambat oleh obat antiinflamasi non steroid seperti indometasin atau aspirin, dikaitkan dengan pelepasan histamin, 5-hidroksitriptamin (5-HT) dan bradikinin. Sebaliknya, fase yang kedua merupakan fase akselerasi dari edema (1-6 jam), berkorelasi dengan peningkatan produksi prostaglandin (PG), dan baru-baru ini dikaitkan dengan induksi siklooksigenase (COX-2) (Widianti, 2017).

Karagenin dipilih untuk menguji obat antiinflamasi karena tidak bersifat antigenik dan tidak menimbulkan efek sistemik. Karagenin akan menginduksi cedera sel sehingga sel yang cedera melepaskan mediator yang mengawali

proses inflamasi. Setelah pelepasan mediator inflamasi, terjadi edema yang mampu bertahan selama 6 jam dan berangsur-angsur berkurang dalam waktu 24 jam setelah injeksi (Mughniyah, 2016).

Uji aktivitas antiinflamasi dengan metode induksi karagenin merupakan salah satu metode pengujian aktivitas antiinflamasi yang sederhana, mudah dilakukan dan sering dipakai. Selain itu, pembentukan radang oleh karagenin tidak menyebabkan kerusakan jaringan (Fitriyani *et al.*, 2011).

2.7 Landasan Teori

Radang (inflamasi) merupakan mekanisme pertahanan tubuh disebabkan adanya respon jaringan terhadap pengaruh-pengaruh merusak, baik bersifat lokal maupun yang masuk kedalam tubuh. Pengaruh-pengaruh merusak (noksi) dapat berupa noksi fisika, kimia, bakteri, parasit, asam dan basa kuat. Respon inflamasi ditandai dengan adanya warna merah karena adanya aliran darah yang berlebihan pada daerah cedera, panas yang merupakan respon inflamasi pada permukaan tubuh dan rasa nyeri karena adanya penekanan jaringan akibat edema. Selain itu juga menimbulkan bengkak (edema) karena pengiriman cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke daerah inflamasi. Pengobatan pasien dengan antiinflamasi pada umumnya untuk memperlambat atau membatasi proses kerusakan jaringan yang terjadi pada daerah inflamasi. Obat-obat antiinflamasi yang banyak digunakan sebagai antiinflamasi adalah golongan non steroid yang memiliki efek samping merugikan tubuh salah satunya yaitu tukak lambung. Oleh karena itu pemanfaatan tumbuhan dengan

khasiat antiinflamasi perlu dikembangkan untuk pengobatan dan meminimalkan efek samping pada penggunaan obat-obat antiinflamasi (Septiani, 2018).

Tanaman adas banyak dibudidayakan di daerah yang tropis seperti Indonesia. Adas banyak digunakan sebagai rempah-rempah di dapur. Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak etanol daun adas mengandung alkaloid, flavonoid, polifenol, saponin, tannin, antraquinon, steroid (Ahwan & Qonitah, 2020). Analisis kandungan kimia tanaman adas menunjukkan kandungan minyak sebesar 6,3%, protein 9,5%, lemak 10%, mineral 13,4%, serat 18,5% dan karbohidrat 42,3%. Mineral dan vitamin yang terkandung dalam buah adas terdiri dari kalsium, fosfor, besi, sodium, potasium, tiamin, riboflavin, niasin dan vitamin C (Puspitawati, 2010).

Kadar flavonoid total daun adas adalah 0,097 % b/v dan kadar flavonoid buah adas adalah 0,0538 % b/v (Ahwan & Qonitah, 2020). Flavonoid merupakan salah satu senyawa kimia yang pernah dilakukan penelitian memiliki efek antiinflamasi karena flavonoid dapat menghambat siklooksigenase atau lipooksigenase (Agustina *et al.*, 2015). Pemberian oral ekstrak metanol 200 mg/kg dari buah adas terhadap tikus dan mencit menunjukkan efek penghambatan terhadap peradangan akut dan subakut. Hasil keseluruhan dari penelitian ini yaitu tanaman adas mempunyai efek antiinflamasi melalui jalur siklooksigenase dan lipooksigenase (Badgujar *et al.*, 2014).

2.8 Hipotesis

Ekstrak etanol daun dan buah adas (*Foeniculum vulgare Mill.*) memiliki aktivitas antiinflamasi terhadap tikus putih galur wistar.