

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Inflamasi

Peradangan merupakan aspek penting dari mekanisme pertahanan tubuh bawaan terhadap etiologi infeksi atau noninfeksi. Mekanisme ini tidak spesifik dan langsung. Lima tanda dasar peradangan meliputi panas (kalor), kemerahan (rubor), pembengkakan (tumor), nyeri (dolor), dan hilangnya fungsi (*functio laes*).

2.1.1. Jenis-Jenis Inflamasi

1. Inflamasi Akut

Peradangan akut diawali dan meluas dengan cepat, hal ini disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk cedera, infeksi, racun, atau reaksi kekebalan (DeSá & Festa Neto, 2016).

2. Inflamasi kronik

Peradangan kronis biasanya berlangsung dalam jangka waktu lama dan diakibatkan oleh kegagalan eliminasi peradangan akut, kelainan autoimun, bermacam-macam patogen, serta lingkungan patogen. Kecuali kerusakan itu sendiri, terdapat hubungan langsung dan erat antara peradangan kronis dan berbagai penyakit umum klinis, seperti degenerasi saraf, serta penyakit metabolik dan kardiovaskular. Inflamasi kronik dicirikan adanya pembentukan jaringan parut dari kolagen yang dihasilkan fibroblast (De Sá & Festa Neto, 2016).

2.1.2. Gejala Inflamasi

1. Kemerahan (Rubor)



Gambar 1. Kemerahan Pada Kulit Punggung
(Sumber : Foto Pribadi)

Rubor merupakan kemerahan yang terjadi karena pembesaran arteri sehingga dapat meningkatkan aliran darah pada mikrosirkulasi lokal, pembuluh – pembuluh darah yang semula kosong menjadi meregang dan terisi penuh dengan darah. Keadaan ini disebut hiperemi yang menyebabkan kemerahan. Hal tersebut merupakan salah satu tanda dari inflamasi (Widianti, n.d. 2017).

2. Rasa Panas (Kalor)

Kalor merupakan rasa panas, gejala ini terjadi bersamaan dengan kemerahan. Area yang mengalami inflamasi menjadi lebih hangat dibandingkan dengan area sekitarnya, hal ini disebabkan karena jumlah darah lebih banyak pada area yang terjadi inflamasi. Fenomena ini terjadi apabila terjadi pada permukaan kulit sedangkan jika berada di dalam tubuh tidak dapat dilihat maupun dirasakan (Widianti, n.d. 2017).

3. Rasa sakit (Dolor)

Dolor merupakan rasa sakit yang disebabkan oleh jaringan yang mengalami peregangan akibat adanya edema yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan lokal dan adanya pengeluaran pada mediator nyeri seperti histamin, prostaglandin yang dapat merangsang saraf perifer (Widianti, n.d. 2017).

4. Pembengkakan (Tumor)



Gambar 2. Pembengkakan Pada Kaki
(Sumber : Foto Pribadi)

Edema merupakan gejala peradangan yang paling jelas yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler, adanya sel dan cairan yang mengalir dari darah menuju jaringan interstitial. Cairan dan sel yang tercampur dan terkumpul di area peradangan (eksudat). Fase awal reaksi inflamasi, sebagian besar sekresi berupa cairan. Kemudian sel darah putih dari aliran darah keluar yang terakumulasi sebagai pecahan dari sekresi (Widianti, n.d. 2017).

2.2. Antiinflamasi

Menurut kamus Oxford anti-inflamasi adalah segala sesuatu yang digunakan untuk mengurangi peradangan.

2.2.1. Obat Antiinflamasi

1. Antiinflamasi Steroid

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

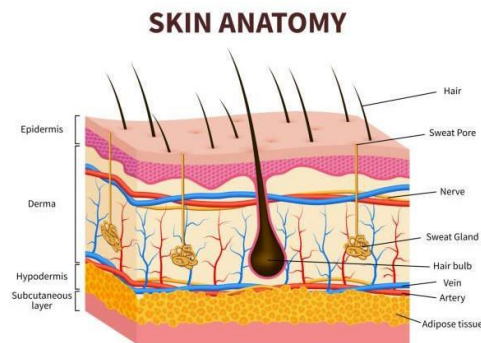
2. Antiinflamasi Non Steroid (AINS)

Mekanisme kerja dari golongan ini adalah menghambat enzim COX sehingga konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin terganggu salah satu contohnya yaitu turunan asam fenilasetat yaitu diklofenak.

2.3. Kulit

2.3.1 Anatomi Fisiologi kulit

Kulit menutupi dan melindungi permukaan tubuh, dan berikatan dengan selaput lendir yang melapisi rongga-rongga dan lubang-lubang masuk (pori-pori).



Gambar 3.Lapisan Kulit Manusia

(Sumber : iStock (MicrovOne))

Kulit yang di dalamnya terdapat ujung saraf peraba mempunyai banyak fungsi, antara lain membantu mengatur suhu dan mengendalikan hilangnya air dari tubuh dan mempunyai sedikit kemampuan ekskretori, sekretori, dan absorpsi. Adapun visualisasi struktur lapisan kulit tersebut dapat dilihat pada gambar berikut:

A. Epidermis

Lapisan epidermis meliputi stratum basale (lapisan terdalam), stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, dan stratum korneum (lapisan terluar) (Kemendikbud, 2016).

- a) Stratum basale, juga dikenal sebagai stratum germinativum, adalah lapisan terendah yang dipisahkan dari dermis oleh membran basal dan mengandung sel induk mitosis berbentuk kuboid hingga kolumnar yang terus memproduksi keratinosit dan melanosit.
- b) Stratum spinosum, lapisan sel 8-10, mengandung sel polihedral tidak teratur dengan proses sitoplasma yang disebut "duri" yang memanjang ke luar dan terhubung dengan sel tetangga. Sel dendritik dapat ditemukan di lapisan ini.
- c) Stratum granulosum, 3-5 lapisan sel, mengandung sel berbentuk berlian dengan butiran keratohyalin dan butiran pipih.
- d) Stratum lucidum, 2-3 lapisan sel, hadir dalam kulit tebal, adalah lapisan bening tipis yang terdiri dari protein.

- e) Stratum korneum, 20-30 lapisan sel, adalah lapisan paling atas, terdiri dari keratin dan sisik yang terbuat dari keratinosit mati. Sel epidermis keratinosit (Melanosit, Sel Langerhans, Sel Keratinosit Merkel) menghasilkan keratin dan berkontribusi pada pembentukan penghalang air epidermis.

B. Dermis

Dermis merupakan lapisan kulit yang berada di antara epidermis dan subkutan. Jaringan kulit ini melibatkan komponen seperti jaringan ikat, kapiler darah, kelenjar minyak dan keringat, ujung saraf, dan folikel rambut. Terdapat dua subdivisi dalam lapisan ini, yaitu dermis papiler, yang merupakan lapisan atas yang tipis.

C. Subkutan / Hipodermis

Hipodermis adalah lapisan paling dalam pada kulit manusia yang terdiri dari sel-sel lemak, ujung saraf tepi, serta pembuluh darah dan getah bening. Lapisan lemak ini berfungsi sebagai perlindungan bagi otot dan tulang dari potensi benturan atau kondisi lain yang dapat menyebabkan cedera.

2.3.2 Fungsi Kulit

Kulit mempunyai berbagai fungsi yaitu sebagai berikut :

1. Pelindung atau proteksi
2. Penerima rangsang
3. Pengatur panas atau thermoregulasi
4. Penyimpanan
5. Penyerapan
6. Penunjang penampilan (Kemendikbud, 2016).

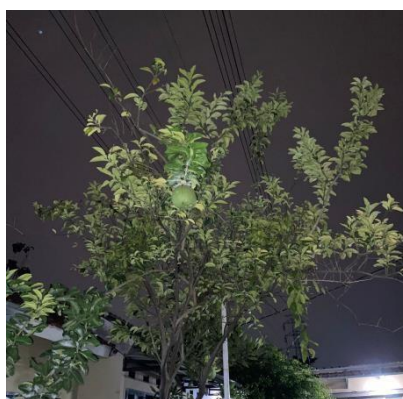
2.3.3 Gangguan Kulit

Peradangan pada kulit merupakan suatu kejadian yang umum terjadi dalam kehidupan sehari-hari masyarakat. Peradangan ini dapat disebabkan oleh iritasi, baik dari faktor internal maupun eksternal yang pada akhirnya dapat menyebabkan sensasi terbakar atau gatal pada kulit. Dalam jangka waktu yang lebih lama, kondisi ini dapat mengarah pada peradangan yang

berpotensi berbahaya bahkan dapat memicu pertumbuhan tumor atau pembengkakan (De Sá & Festa Neto, 2016). Kondisi ini dapat muncul dalam banyak situasi infeksi umum yang ditandai dengan kemerahan kulit, dan dalam konteks tertentu. (Pearce.E.C, 2015).

Bentuk peradangan dapat disebabkan akibat alergi terhadap beberapa jenis makanan, obat-obatan, atau bahkan terkena bahan kimia yang dapat mengiritasi kulit. Banyak juga yang disertai dengan eritema (kemerahan) dan urtikaria (bentol- bentol) yang menyebabkan timbulnya rasa gatal pada kulit dan juga memperkecil penyakit degenerative lainnya (Pearce.E.C, 2015).

2.4. Tanaman Jeruk Bali



Gambar 4. Tanaman Buah Jeruk Bali
(Sumber : Foto Pribadi)

Menurut *Integred Taxonomic Information System* (ITIS, 2022) berdasarkan taksonominya, tanaman jeruk bali (Burm.) Merr diklasifikasikan sebagai berikut :

Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub Kelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Sapindales</i>
Famili	: <i>Rutaceae</i>

Genus : *Citrus*

Spesies : *Citrus maxima* (Burm.) Merr.

Beberapa bagian tanaman jeruk bali diantaranya pohon, batang, daun, dan buah. Uraian bagian tanaman tersebut adalah sebagai berikut :

1. Pohon

Pohon jeruk Bali memiliki bentuk pohon berkayu, dan tinggi pohon ini bergantung pada varietas serta usia tanaman. Jeruk besar atau jeruk Bali biasanya mencapai ketinggian antara 5 hingga 15 meter. Batang pohon jeruk Bali kuat, keras, dan memiliki bentuk yang bengkok-bengkok, dilengkapi dengan batang kayu yang kokoh, memberikan kemampuan pohon untuk menopang beban buah yang cukup berat. Jika buah terlalu berat, tanaman jeruk Bali mungkin memerlukan penyangga untuk mendukung batang dekat buahnya. Diameter batang berkisar antara 10-15 cm, dengan kulit batang yang tebal berwarna cokelat kuning di bagian luar dan berwarna kuning di bagian dalam. Cabang dahan muda pada awalnya bersudut, namun setelah dewasa, mereka akan kehilangan sudutnya dan menjadi bulat, dengan warna yang berubah menjadi hijau tua (Direktorat Tanaman, 2011).

2. Batang

Batang pohon jeruk besar atau jeruk Bali dapat memiliki duri pada beberapa individu, sementara yang lainnya mungkin tidak memiliki duri. Namun, seiring dengan pertumbuhannya, duri-duri tersebut kemungkinan akan menghilang (Direktorat Tanaman, 2011).

3. Daun

Daun tanaman jeruk bali tebal dan lebih besar dari jeruk lainnya. Pada tepi daunnya sedikit rata namun dekat ujungnya sedikit berombak dan tumpul. Daun muda berwarna hijau muda kekuningan dan akan berubah menjadi warna hijau tua (Deriktorat tanaman, 2011).

4. Bunga

Bunga pada pohon jeruk besar atau jeruk Bali dapat berbentuk tunggal atau majemuk dengan tandan. Ukuran bunga ini lebih besar dibandingkan dengan jeruk keprok, memiliki kelopak yang membentuk lonceng atau cawan sebanyak 4-5 buah. Saat kuncup, mahkota bunga tersusun seperti genting. Jumlah benang sari bunga berkisar antara 25-35 buah, tegak, dan berbekas sebanyak 4-5 buah. Setelah terpapar sinar matahari, benang sari tersebut terlepas satu sama lain dan memiliki panjang yang tidak seragam. Warna mahkota jeruk besar adalah putih bersih, menyerupai bunga melati. Meskipun jeruk besar umumnya melakukan penyerbukan sendiri, namun penyerbukan yang dibantu oleh serangga akan lebih cepat menghasilkan buah. Bakal buah biasanya berjumlah 1-5 atau lebih, dengan dua bakal biji dalam setiap ruang (Direktorat Tanaman, 2011).

5. Buah

Tanaman jeruk bali mulai menghasilkan buah pada rentang usia 4 hingga 6 tahun, bergantung pada jenis varietas, jenis bibit, dan cara pemeliharaan tanaman. Kulit buah jeruk Bali memiliki tiga lapisan, termasuk kulit luar yang dapat berwarna hijau, hijau kekuningan, atau kuning. Kulit bagian tengah memiliki warna putih yang bersih, sementara kulit bagian dalam memiliki warna merah muda. Jika kedua lapisan bagian tengah terlalu tebal, dapat menjadi sulit untuk memisahkan daging buah yang melekat (Direktorat Tanaman, 2011). Menurut Pichaiyongvongdee dan Haruenkit (2009).

2.4.1. Daun Buah Jeruk Bali

Daun pada tanaman buah jeruk bali memiliki panjang sekitar 5 – 15 cm, berbentuk oval dan ada juga bentuknya menyerupai buah pir, pada ujung daun sedikit meruncing dan untuk pertulangan daunnya menyirip.



Gambar 5. Daun Buah Jeruk Bali

(Sumber : Foto Pribadi)

Kandungan Kimia

Daun jeruk diketahui memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, saponin dan steroid/triterpenoid (Sriarumtias dkk., 2020). Pada tanaman jeruk, produksi limonoid terjadi di daun dan kemudian ditransfer ke buah dan biji, dengan konsentrasi tertinggi terdapat pada biji selama pematangan buah. Selama masa pertumbuhan, kandungan total limonoid meningkat dalam daun dan buah. Kandungan limonoid dapat bervariasi tergantung pada kultivar, waktu panen, dan jenis jaringan tanaman (Fergusson, 2002). Kandungan flavonoid naringin pada jeruk pamel (bali) lebih tinggi sebagai antiinflamasi secara signifikan. Secara berurutan, tingkat kandungan naringin tertinggi ditemukan pada bagian flavedo&albedo, segmen membrane, biji dan segmen buah. Kandungan tertinggi naringin terdapat pada albedo, dengan kisaran antara 28.508 hingga 10.065 ppm.

2.5. Definisi Ekstraksi dan Ekstrak

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan bahan dari campurannya menggunakan pelarut yang sesuai. Menurut Voight 1994, kandungan air dalam ekstrak bergantung pada sumber bahan yang digunakan. Standar batas untuk kandungan air dalam ekstrak kental adalah 5-30%, sedangkan untuk ekstrak cair >30%, dan untuk ekstrak kering <10%.

2.6. Metode Ekstraksi

Macam-macam metode ekstraksi :

A. Cara dingin

Maserasi

Metode maserasi atau *maserare* yang artinya merendam merupakan proses ekstraksi suatu simplisia yang dimasukan kedalam wadah kaca, dan jika wadah kaca yang digunakan tidak berwarna/bening. Maka, lapiasi wadah dengan kertas berwarna, dengan tujuan agar simplisia tidak terkena sinar matahari langsung. menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada suhu kamar dan dilakukan hingga filtrat terakhir jernih. Metode ini bertujuan memisahkan zat-zat berkhasiat dalam simplisia oleh pelarut yang digunakan. Prinsip metode maserasi yaitu merendam bubuk simplisia dengan menggunakan pelarut tertentu pada temperatur ruang dan terlindungi dari cahaya dengan pencapaian konsentrasi pada keseimbangan.

Perkolasi

Metode perkolasi merupakan ekstraksi simplisia menggunakan pelarut yang selalu baru. Prinsip perkolasi yaitu cairan penyari akan merambat melalui serbuk dengan membawa senyawa kemudian menetes ke bawah, maka pada metode perkolasi harus terdapat penampung dibawah tepat padakran perkolatornya.

B. Cara panas

Sokletasi

Metode sokletasi merupakan proses ekstraksi menggunakan teknik pemanasan dengan fungsi membantu mempercepat ekstraksi. Metode sokletasi menggunakan 3 rangkaian yaitu labu alas bulat yang didalamnya terdapat

simplisia yang dibungkus oleh harus terdapat batu didih dengan maksud agar tidak terjadi bumping (agar didihan menjadi rata), kemudian alat yang tengah disebut dengan soklet , dan alat paling atas disebut kondensor atau pendingin.

Refluks

Metode refluks merupakan proses ekstraksi mirip dengan metode soxlet, namun pada metode refluks hanya menggunakan 2 rangkaian (labu alas bulat dan kondensor). Dengan memasukan simplisia langsung dengan pelarutnya dalam labu alas bundar kemudian dilakukan proses pemanasan, saring, ampas masukan lagi kemudian disaring lagi hingga jernih.

2.7. Krim

Krim merupakan sediaan setengah padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat yang larut atau terdispersi dalam suatu basis yang sesuai.

2.7.1. Penggolongan Krim

Berdasarkan Jenis Krim :

A. Krim Air Dalam Minyak (A/M)

Tipe air dalam minyak, di mana air menjadi fasa pendispersi atau fasa luar, sementara minyak menjadi fasa terdispersi atau fasa dalam.

B. Krim Minyak Dalam Air (M/A)

Tipe minyak dalam air disebut juga dispersi mikrokristal asam lemak dalam air dapat dicuci dengan air serta lebih ditujukan untuk kosmetik dan estetika(R.A Rogayah, 2013).

2.7.2. Syarat-syarat Krim

Sediaan krim harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

- a. Dapat bercampur dalam sejumlah zat aktif
- b. Bahan tambahan tidak menghalangi mekanisme kerja zat aktif

- c. Stabil baik secara fisika dan kimia
- d. Mudah dioleskan secara merata pada kulit
- e. Tidak menodai pakaian ketika menempel
- f. Tidak mempengaruhi fungsi kulit normal, tidak menutup pori-pori, tidak mengiritasi kulit (Lachman, 1994).

2.7.3. Formulasi Sediaan Krim

Bahan dasar formulasi umum sediaan krim :

1. VCO

VCO singkatan dari *Virgin Coconut Oil*, adalah bentuk minyak kelapa murni yang pada dasarnya bersifat jernih atau tidak berwarna. VCO mengandung Vitamin E alami dan belum mengalami oksidasi hidrolitik serta pengaruh atmosfer, sebagaimana terlihat dari kandungan asam lemak bebas (FF A) yang sangat rendah bahkan tanpa proses pemurnian, serta nilai peroksida yang rendah. Aroma VCO bervariasi dari kelapa yang segar dengan intensitas yang ringan hingga intens, seperti yang diindikasikan oleh Gondokesumo (2023). Minyak kelapa murni *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat digunakan sebagai dasar krim, berfungsi sebagai pelembab alami yang mampu mencegah kerusakan jaringan dan memberikan perlindungan untuk kulit (Chasanah, 2017).

2. Asam Stearat

Asam stearat memiliki sifat keras dan berwarna putih atau agak kuning dengan kilau. Kristal padatnya berbentuk bubuk putih atau kekuningan. Asam stearat banyak digunakan dalam bidang farmasi oral dan topikal biasanya dalam formulasi dapat digunakan sebagai pengemulsi, pelarut. Selain itu, asam stearat biasanya dianggap aman dan tidak menyebabkan iritasi, serta dianggap tidak beracun. Asam stearat mungkin mengandung antioksidan yang sesuai yaitu 0,005% b/b (HOPE, ed VI).

3. Propilenglikol

Propilen glikol adalah cairan bening, tidak berwarna, kental, hampir tidak berbau, sifatnya yang tidak mudah menguap, dengan rasa manis, sedikit asam yang menyerupai gliserin, digunakan sebagai humektan, kosolven. Propilen glikol stabil secara kimia bila dicampur dengan etanol (95%), gliserin, atau air (HOPE, Ed VI).

4. Trietanolamin

Trietanolamin banyak digunakan dalam formulasi farmasi topikal, terutama dalam pembentukan emulsi. Jika dicampur dalam perbandingan ekuimolar dengan asam lemak, seperti asam stearat atau asam oleat, trietanolamin membentuk sabun anionik dengan pH sekitar 8, yang dapat digunakan sebagai zat pengemulsi menghasilkan emulsi minyak dalam air yang berbutir halus dan stabil. Konsentrasi yang biasanya digunakan untuk emulsifikasi adalah 2–4% v/v (HOPE, Ed VI).

5. DMDM Hydantoin

DMDM hydantoin adalah salah satu bahan pengawet yang umum digunakan dalam sektor kosmetik. Keputusan ini diambil karena pengawet tersebut memiliki cakupan antimikroba yang luas, larut dalam air, dan menunjukkan stabilitas yang memadai pada berbagai rentang pH dan suhu (Schanno RJ, et al., 1980). Di Indonesia, batas maksimum kadar DMDM hydantoin adalah 0,6% (Michalun *et al.*, 2015).

6. Gliserin

Gliserin adalah suatu bahan tambahan yang umumnya digunakan dalam formulasi di berbagai bidang farmasi, termasuk dalam sediaan topikal. Gliserin berperan sebagai emolien dan humektan, serta berfungsi sebagai kosolven atau pelarut dalam formulasi krim emulsi. Gliserin berwujud cairan yang jernih dan kental, dengan konsentrasi sebagai emolien dan humektan tidak melebihi 30%.

7. Aquadest

Pemilihan bahan pelarut pada sediaan krim ini, aquadest memiliki

peran sebagai pelarut dan fase air. Pelarut ini juga dipilih karena berupa cairan jernih, tidak bewarna, tidak berasa dan tidak berbau sehingga mudah dan tidak mengganggu dalam pengaplikasiannya di sediaan farmasi (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.4. Stabilitas Sediaan Krim

Stabilitas suatu sediaan merupakan kemampuan suatu obat tetap pada spesifikasi awal pada periode waktu tertentu. Faktor yang mempengaruhi stabilitas suatu sediaan yaitu:

- a. Suhu
- b. pH
- c. Cahaya/sinar matahari
- d. Pelarut/eksipien
- e. Kelembapan
- f. Kemasan
- g. Ruangan pencampuran

2.8. Uji Aktivitas Antiinflamasi Metode HRBC (Human Red Blood Cells)

Selama peradangan, enzim hidrolitik dari lisosom dilepaskan ke dalam sel dan menyebabkan kerusakan pada bagian dalam sel dan jaringan sekitarnya (Sadique *et al.*, 1989). Sifat antiinflamasi ditunjukkan melalui beberapa cara, seperti pembentukan ATP (denosin trifosfat) yang terkait dengan respirasi, mencegah kerusakan protein, menstabilkan membran sel darah merah, menstabilkan membran lisosom, serta menguji pemecahan fibrin dan penggumpalan trombosit. ekstrak menunjukkan kemampuan menstabilkan membran yang tergantung pada dosis di semua konsentrasi.

Cara kerja ekstrak dan obat antiinflamasi standar terkait dengan pengikatan pada membran sel darah merah, yang kemudian menyebabkan perubahan muatan permukaan sel. Hal ini bisa mencegah interaksi fisik dengan agen penggumpal atau mendorong penyebaran dengan saling tolak-menolak muatan yang serupa yang terlibat dalam kerusakan sel darah merah. Telah diketahui bahwa saponin dan flavonoid tertentu memiliki efek

stabilisasi yang besar pada membran lisosom (Oyedapo et al., 2010).