

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Alga Merah (*Eucheuma cottonii*)

Makroalga (rumput laut) yaitu biota laut yang bermanfaat bagi kehidupan. Kebanyakan masyarakat hanya mengkonsumsi rumput laut tanpa mengetahui banyaknya manfaat yang terkandung dalam rumput laut (Prasasty et al., 2019).

Dalam perdagangan nasional maupun internasional biasa rumput laut disebut dengan *Kappaphycus alvarezii* dan *cottonii*. Jenis alga merah (*Rhodophyceae*) yaitu *Eucheuma cottonii* yang kini secara taksonomi disebut dengan *Kappaphycus alvarezii* karena dapat menghasilkan karaginan. *Kappaphycus alvarezii* memiliki bentuk thallus silindris serta mempunyai permukaannya yang licin, thallus memiliki duri yang bercabang dan akan lebat apabila bagian tersebut terkena cahaya matahari. Alga merah (*Eucheuma cottonii*) mempunyai berbagai macam warna yaitu warna abu-abu, hijau, merah, coklat, hijau kekuningan (Sharo et al., 2013).



Gambar 2.1 Makroalga *Eucheuma cottonii*

(Koleksi Pribadi)

Klasifikasi *Eucheuma cottonii* yaitu:

Kingdom : Plantae

Divisi : Rhodophyta

Kelas : *Rhodophyceae*

Ordo : *Gigartinales*

Family : *Solieraceae*

Genus : *Eucheuma*

Species : *Eucheuma cottonii*

*Eucheuma cottonii* merupakan alga yang memiliki senyawa aktif yang aman untuk digunakan.

Kandungan metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak *Eucheuma cottonii* yaitu steroid

pada ekstrak *n*-heksana dan golongan triterpenoid pada ekstrak etanol. Kandungan metabolit sekunder pada ekstrak *Eucheuma cottonii* yaitu Steroid, Alkaloid dan Flavonoid. Sedangkan pada ekstrak etil asetat *Eucheuma cottonii* metabolit sekunder yang diperoleh yaitu senyawa golongan Steroid, Triterpenoid serta Alkaloid, Sementara untuk ekstrak dari kloroform diperoleh Triterpenoid, Alkaloid serta Flavonoid.

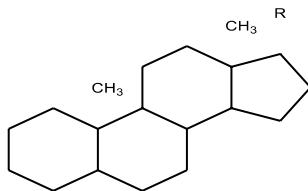
Kandungan yang terdapat pada rumput laut yaitu protein, karbohidrat, sebagian besar kandungan abu memiliki kandungan garam natrium, kalium serta sedikit lemak. Selain itu rumput laut juga kandungan dalam rumput laut terdapat vitamin A, B1, B2, B6, B12, C, dan mineral yaitu Yodium, Fosfor, Kalium , Zat besi dan Natrium (Mitra et al., 2020).

## 2.2 Senyawa Steroid

Biota laut mempunyai senyawa aktif seperti Steroid, Alkaloid, Flavonoid, Triterpenoid dan lain-lain. Senyawa aktif ini berfungsi sebagai perlindungan diri dari lingkungan sekitar seperti perlindungan diri terhadap hama karena memiliki daya bioaktivitas. Steroid adalah senyawa metabolit sekunder golongan senyawa lemak yang memiliki ciri khas rantai karbon dengan 4 cincin, terdiri dari 1 cincin siklopentana dan 3 cincin utama sikloheksana. Senyawa dikelompokan dilihat dari gugus yang terikat pada kerangka dasar rantai karbon (Hidayat, 2017).

Senyawa Steroid terbentuk atas gugus isoprena-isoprena dari rantai panjang hidrokarbon sehingga mengakibatkan senyawa ini bersifat non polar. Beberapa senyawa steroid memiliki gugus hidroksil yang dikenal yaitu Sterol, senyawa ini memiliki sifat lebih polar. Adapun derivat steroid yang penting yaitu Steroid alkohol (Sterol), Steroid lainnya seperti androgen dan estrogen (hormon seks), hormon kortikosteroid dan asam- asam empedu (Mitra et al., 2020).

Fitosterol merupakan senyawa steroid yang ditemui pada tumbuhan, hewan (Kolesterol), pada jamur (*Mycosterol*). Steroid berfungsi dan pelindung diri dan penghasil hormon adapun contohnya yaitu Estrogen, Progesteron, Ergosterol dan Kolesterol (Poedjiadi, 1994).



Gambar 2.2 Struktur senyawa steroid

(Poedjiadi, 1994).

### 2.3 Gejala Inflamasi

Inflamasi merupakan respon tubuh terhadap timbulnya benda asing seperti iritasi, infeksi, serta berfungsi untuk pertahanan tubuh. Respon inflamasi termasuk pelepasan prostaglandin, bradykinin dan histamin, kebocoran cairan, kerusakan jaringan, dan migrasi sel serta perbaikan sebagai bentuk pertahanan tubuh. Timbulnya reaksi ini disebabkan oleh penyakit neurodegeneratif, penyakit autoimun dan penyakit infeksi (Penelitian et al., 2019). Peradangan dimulai ketika sel mast mengalami degranulasi sehingga terjadi pelepasan bahan kimia seperti serotonin, histamin serta bahan kimia lainnya. Selain histamin mediator kimia juga merupakan penyebab peradangan seperti pelepasan trombosit dan basofil. Pelepasan histamin ini menyebabkan peningkatan aliran darah pada awal peradangan, peningkatan permeabilitas kapiler serta pelebaran pembuluh darah.

Gejala klinis peradangan adalah flushing (kemerahan), kalori (demam), tumor (bengkak), laci (nyeri), dan disfungsi (hilangnya fungsi). Respon yang muncul terhadap kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh berbagai rangsangan merupakan bentuk pertahanan tubuh (Corwin, 2008). Flare dan demam menyebabkan arteriol pembuluh darah melebar yang berakibat darah akan lebih banyak tersalurkan ke mikrosirkulasi lokal. Pembengkakan pada tumor terjadi ketika protein, air serta zat lain dalam darah masuk ke dalam jaringan yang sedang meradang. Nyeri (Dolor) dapat terjadi jika ujung sel saraf dirangsang oleh kerusakan jaringan secara langsung dan beberapa mediator inflamasi yang dapat menyebabkan rasa nyeri meningkat. Peningkatan tekanan pada jaringan diakibatkan oleh edema dan akumulasi nanah yang dapat menyebabkan nyeri. Pembatasan gerak akibat edema, nyeri, dan kerusakan jaringan menyebabkan disfungsi (Vangalapati, 2011).

Pada saat ini, pengobatan untuk penyakit inflamasi digunakan obat Antiinflamasi non steroid serta Antiinflamasi steroid yang digunakan untuk mengurangi sitokin. Sintesis nitrit oksida yang diinduksi (iNOS) prostaglandin E2 (PGE2), dan siklookksigenase. Mengkonsumsi obat-obat konvensional dalam waktu yang lama bisa mengakibatkan timbulnya efek samping

merugikan bagi tubuh. Obat Anti-inflamasi alami merupakan alternatif pengobatan dalam jangka panjang karena efek samping yang ditimbulkan lebih kecil sehingga bisa dibuat sebagai obat alternatif Antiinflamasi alami yaitu makroalga yang merupakan beberapa sumber daya alam yang memiliki sumber senyawa bioaktif, efek antiinflamasi dari makroalga sudah banyak diteliti di Industri farmasi sebagai sumber obat-obatan . adapun Makroalga yang berpotensi sebagai Antiinflamasi yaitu *Eucheuma cottonii* (Farmasetika et al., 2017).

#### **2.4 Mekanisme Inflamasi**

Kerusakan atau perubahan yang terjadi pada sel dan jaringan akibat adanya noksi (pengaruh merusak) akan membebaskan berbagai mediator dan substansi radang. Asam arakidonat mulanya merupakan komponen normal yang disimpan pada sel dalam bentuk fosfolipid, dibebaskan dari sel penyimpan lipid oleh asil hidrolase sebagai respons adanya noksi. Asam arakidonat ini kemudian mengalami metabolisme menjadi dua alur. Alur siklooksigenase yang membebaskan prostaglandin, prostasiklin, tromboksan; alur lipokksigenase yang membebaskan leukotrien dan berbagai substansi seperti 5-HPETE, 5-HETE dan sebagainya (Mansjoer, 2003).

Respons kardiovaskular pada proses radang tergantung dari karakteristik dan distribusi noksi (Insel, 1991). Dilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler di sekitar jaringan yang mengalami pengaruh-pengaruh merusak pada fase akut berlangsung cepat dimulai 1 sampai 30 menit sejak terjadi perubahan-perubahan pada jaringan dan berakhir 15 sampai 30 menit dan kadang-kadang sampai 60 menit (Melmon dan Morreli, 1978). Volume darah yang membawa leukosit ke daerah radang bertambah, dengan gejala klinis di sekitar jaringan berupa rasa panas dan warna kemerah-merahan ( $PGE_2$  dan  $PGI_2$ ). Aliran darah menjadi lebih lambat, leukosit beragregasi di sepanjang dinding pembuluh darah menyebabkan pembuluh darah kehilangan tekstur. Peningkatan permeabilitas kapiler disebabkan kontraksi sel-sel endotel sehingga menimbulkan celah-celah bermembran. Permeabilitas kapiler ditingkatkan oleh histamin, serotonin, bradykinin, sistem pembekuan dan komplemen dibawah pengaruh faktor Hageman dan SRS-A. Larutan mediator dapat mencapai jaringan karena meningkatnya permeabilitas kapiler dengan gejala klinis berupa edema (Korolkovas, 1988).

Fase radang sub-akut berlangsung lambat, mulai dari beberapa jam sampai beberapa hari misalnya karena pengaruh noksi bakteri (Insel, 1991). Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler masih berlangsung. Karakteristik paling menonjol adalah infiltrasi

fagosit yaitu sel polimorfonuklir dan monosit ke jaringan. Selain itu aliran darah lambat, pendarahan dan terjadi kerusakan jaringan yang ekstensif. Proses fagosit mencapai daerah peradangan dinamakan kemotaktik. Fagosit bergerak pada permukaan sel endotel, pada ujung depan mengecil dan memanjang sehingga dapat memasuki antar sel endotel kemudian melarutkan membran (diapedesis). Fagosit melepaskan diri dari antar sel, masuk ke jaringan dan terakumulasi (Roitt dkk., 1985). Fagosit yang mula-mula ke luar dari dinding pembuluh darah adalah leukosit polimorfonuklir yang menyerang dan mencerna bakteri dengan cara fagositosis. Disusul datangnya monosit (makrofag) sebagai petugas pembersih, mencerna leukosit polimorfonuklir dan sel jaringan yang telah mati akibat toksin bakteri. Pada radang kronik makrofag juga ikut mencerna bakteri (Boyd, 1971).

Plasma darah setelah melewati dinding pembuluh darah yang permeabel sifatnya berubah disebut limfe radang. Leukosit dan limfe radang secara bersama membentuk eksudat radang yang menimbulkan pembengkakan pada jaringan. Rasa sakit disebabkan tertekannya serabut syaraf akibat pembengkakan jaringan. Selain itu rasa sakit disebabkan bradikinin dan PG. Kerusakan jaringan disebabkan fagositosis, enzim lisosomal dan radikal oksigen. Demam oleh pirogen endogen yang dihasilkan adalah karena kerusakan sel (Korolkovas, 1988).

Berdasarkan fasenya, ada dua fase yang terjadi dalam mekanisme inflamasi yaitu fase perubahan vaskular dan fase reaksi selular. Fase perubahan vaskular terjadi pada pembuluh darah. Mula-mula akan terjadi vasokonstriksi yaitu penyempitan pembuluh darah terutama pembuluh darah kecil (arteriol). Proses dapat berlangsung beberapa detik sampai beberapa menit tergantung pada kerasnya jejas (luka). Kemudian akan terjadi vasodilatasi yang dimulai dari pembuluh arteriol yang tadinya menyempit lalu diikuti oleh bagian lain pembuluh darah itu. Akibat dilatasi ini, maka aliran darah akan bertambah sehingga pembuluh darah akan penuh terisi darah dan tekanan hidrostatiknya meningkat, yang selanjutnya dapat menyebabkan keluarnya cairan plasma dari pembuluh darah itu. Setelah itu, aliran darah melambat karena permeabilitas kapiler juga bertambah. Sehingga cairan darah dan protein akan keluar dari pembuluh darah dan mengakibatkan darah menjadi kental. Proses tersebut dikenal dengan proses eksudasi. Keseluruhan proses ini terjadi akibat adanya zat kimia yang menyerupai histamin dan prostaglandin (Pringgoutomo, 2002).

Setelah fase vaskuler selesai, terjadi reaksi seluler pada daerah yang mengalami inflamasi. Fase ini dimulai setelah sel darah putih dalam darah berpindah ke tempat cedera atau infeksi.

Sel-sel darah putih dan trombosit tertarik ke daerah tersebut oleh zat-zat kimia yang dihasilkan dari sel yang cedera, sel mast, melalui pengaktifan komplemen, dan pembentukan sitokin yang terjadi setelah antibodi berikatan dengan antigen. Tertariknya sel darah putih ke area cedera disebut kemotaksis. Ketika berada di area tersebut, berbagai stimulan menyebabkan sel endotel kapiler dan sel darah putih, terutama neutrofil dan monosit menghasilkan molekul adhesif komplementer. Neutrofil merupakan sel pertama yang tiba di daerah yang mengalami inflamasi. Neutrofil bekerja dengan memfagositosis, mendegradasi sel debris, serta membunuh mikroba. Neutrofil dapat membunuh mikroorganisme melalui dua cara yaitu menggunakan enzim lisosomal pencernaan dan memproduksi oksigen bebas radikal (Corwin dan Elizabeth, 2008).

Urutan proses yang terjadi pada leukosit terdiri atas penepian (marginasi), pelekatan (sticking), diapedesis (emigrasi), dan fagositosis. Proses marginasi adalah proses ketika sel darah putih melekat pada sel endotel, sehingga sel darah putih bergerak ke perifer kapiler.

## 2.5 Penyebab Inflamasi

Pengaruh-pengaruh merusak (noksi) dapat berupa notasi fisika, kimia, bakteri, parasit dan sebagainya. Noksi fisika misalnya suhu tinggi, cahaya, sinar X dan radium, juga termasuk benda-benda asing yang tertanam pada jaringan atau sebab lain yang menimbulkan pengaruh merusak. Asam kuat, basa kuat dan racun termasuk noksi kimia. Bakteri patogen antara lain *Streptococcus*, *Staphylococcus* dan *Pneumococcus* (Boyd, 1971).

Penyebab paling umum dari proses peradangan antara lain :

1. Infeksi mikrobial (bakteri pirogenik, virus)
2. Agen fisik (trauma, radiasi pengion, panas, dan dingin)
3. Cedera kimiawi (korosif, asam, basa, agen pereduksi, dan toksin bakteri)
4. Jaringan nekrosis misalnya infark iskemik
5. Reaksi hipersensitivitas misalnya parasit dan basil tuberkulosis (Underwood, 1999).

## 2.6 Tipe Inflamasi

Berdasarkan waktu terjadinya inflamasi diklasifikasikan menjadi:

Inflamasi akut adalah inflamasi yang terjadi dalam waktu yang segera dan hanya dalam waktu yang tidak lama terhadap cedera jaringan. Karakteristik utamanya adalah adanya eksudasi cairan (edema) dan emigrasi dan polimorfonuklear (neutrofil)

Inflamasi kronis adalah inflamasi yang terjadi dalam waktu dan durasi yang lebih lama

dengan melibatkan limfosit serta makrofag dan menimbulkan poliferasi pembuluh darah serta pembentukan jaringan parut.

Berdasarkan pada karakteristik utama inflamasi kronik dan akut, dapat dibedakan menurut jenis eksudat dan variabel morfologi :

1. Inflamasi serosa

Inflamasi serosa dicerminkan oleh akumulasi cairan dalam jaringan dan menunjukkan sedikit peningkatan permeabilitas vaskuler. Pada peritoneum, pleura, dan perikardium keadaan ini dinamakan efusi, namun dapat juga ditemukan di tempat lain (misalnya melepuh karena luka bakar pada kulit).

2. Inflamasi fibrinosa

Inflamasi fibrinosa merupakan keadaan meningkatnya permeabilitas vaskular yang lebih nyata, disertai eksudat yang mengandung fibrinogen dalam jumlah besar. Fibrinogen tersebut akan diubah menjadi fibrin melalui sistem koagulasi. Keterlibatan permukaan serosa (misalnya perikardium atau pleura) disebut dengan istilah perikarditis fibrinosa atau pleuritis fibrinosa.

3. Inflamasi supuratif atau purulen

Pola ini ditandai oleh eksudat purulen (pus/nanah) yang terdiri atas leukosit dan sel-sel nekrotik. Istilah abses mengacu kepada kumpulan inflamasi purulen setempat yang disertai dengan nekrosis likuefaksi (misalnya abses stafilocokus)

4. Ulkus

Ulkus merupakan erosi lokal pada permukaan epitel yang ditimbulkan oleh jaringan nekrotik yang mengelupas atau mengalami inflamasi (misalnya ulkus lambung) (Richard dkk., 2006).

## 2.7 Mediator Inflamasi

Kerusakan sel akibat adanya noksi akan membebaskan berbagai mediator atau substansi radang antara lain histamin, bradykinin, kalidin, serotonin, prostaglandin, leukotrien dan sebagainya. Histamin terdapat pada semua jaringan juga pada leukosit basofil. Di dalam jaringan, histamin disimpan dalam sel *mast* dan dibebaskan sebagai hasil interaksi antigen dengan antibodi *IgE* pada permukaan sel *mast*, berperan pada reaksi hipersensitif dan alergi. Substansi tersebut merupakan mediator utusan pertama dari sedemikian banyak mediator lain, segera muncul dalam beberapa detik. Reseptor-reseptor histamin adalah  $H_1$  dan  $H_2$  (Garrison, 1991). Stimulasi pada kedua reseptor ini menyebabkan vasodilatasi pada arteri dan pembuluh darah koroner, merendahkan resistensi kapiler dan menurunkan tekanan darah sistemik. Pada reaksi radang permeabilitas kapiler meningkat karena dibebaskannya histamin

(Mutschler, 1991). Beberapa mediator inflamasi yang penting antara lain :

### **2.7.1 Histamin dan serotonin**

Histamin dan serotonin merupakan dua dari beberapa mediator pertama dalam proses inflamasi. Pelepasan histamin dan serotonin menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. Kedua mediator ini berasal dari sel mast, basofil, dan trombosit. Beberapa faktor yang menyebabkan pelepasan amin dari sel mast adalah sebagai berikut :

- 1) Adanya agen fisik (trauma atau panas)
- 2) Reaksi imun yang melibatkan Ig E
- 3) Fragmen komplemen C3a serta C5a (anafilatoksin)
- 4) Sitokin (IL 1 dan IL 8)
- 5) Faktor – faktor pelepasan histamin yang berasal dari leukosit

### **2.7.2 Komplemen C3a dan C5a**

C3a dan C5a disebut juga sebagai anafilatoksin. Anafilatoksin mampu memicu degranulasi pada sel endotelial, mastosit, dan fagosit yang lebih lanjut memicu respon peradangan. C3a dan C5a merupakan polipeptida yang berfungsi layaknya sitokin yang hanya dilepaskan pada area peradangan. C3a dan C5a akan menstimulasi pelepasan histamin dari sel mast dan dengan demikian terjadi peningkatan permeabilitas vaskular dan vasodilatasi. C5a juga mengaktifkan metabolisme arakidonat sehingga terjadi pelepasan mediator inflamasi tambahan.

#### **a. Bradikinin**

Pelepasan bradikinin menyebabkan timbulnya rasa nyeri, vasodilatasi dan edema / pembengkakan yang terjadi dalam proses inflamasi. Bradikinin bukan merupakan zat kemotaksis. Bradikinin dihasilkan dari pemecahan protein plasma kininogen oleh enzim protease spesifik (kalikrein). Kalikrein juga memiliki aktivitas kemotaktik dan menyebabkan agregasi neutrofil.

#### **b. Prostaglandin**

Prostaglandin merupakan golongan asam lemak rantai panjang turunan dari asam arakidonat dan disintesis oleh berbagai jenis sel. Prostaglandin dihasilkan melalui jalur siklooksigenase. Terdapat beberapa jenis prostaglandin antara lain I<sub>2</sub> (prostasiklin) dan prostaglandin E<sub>2</sub> yang menyebabkan vasodilatasi. Selain itu prostaglandin E<sub>2</sub> juga dapat meningkatkan sensitivitas terhadap ransangan nyeri dan dapat memediasi demam (Richard dkk., 2006).

Prostaglandin memiliki sejumlah efek fisiologi dan farmakologi luas, antara lain terhadap otot

polos (dinding pembuluh, rahim, bronchi, dan lambung – usus), agregasi trombosit, produksi hormon, lipolisis di depot lemak dan SSP. Senyawa ini terbentuk bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik atau mekanis, maka enzim fosfolipase diaktifkan untuk mengubah fosfolipida yang terdapat di daerah tersebut menjadi asam arakidonat yang kemudian sebagiannya diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi asam enderoperokside dan seterusnya menjadi zat – zat prostaglandin. Bagian lain dari arakidonat diubah oleh enzim lipokksigenase menjadi zat – zat leukotrien (Tjay dan Rahardja, 2007).

c. TNF dan IL-1

TNF dan IL-1 merupakan sitokin utama yang memediasi inflamasi. Kedua sitokin ini terutama diproduksi oleh sel – sel makrofag aktif. Kerjanya yang paling penting dalam proses inflamasi meliputi efek pada endotelium, leukosit, dan induksi reaksi sistemik fase akut. Sekresi TNF dan IL-1 distimulasi oleh endotoksin, kompleks imun, toksin, jejas fisik, dan berbagai produk inflamasi. TNF dan IL-1 menginduksi aktivasi endotel yang meliputi induksi molekul adhesi endotel dan mediator kimia (sitokin lainnya seperti IL- 6, IL-8, faktor pembunuhan, PGI<sub>2</sub> PAF, dan nitrit oksida). Kedua sitokin ini juga menginduksi enzim – enzim yang berkaitan dengan remodeling matriks dan peningkatan trombogenisitas endotel. IL-1 dan TNF menginduksi respon fase akut sistemik yang menyertai infeksi atau jejas seperti demam, anoreksia, letargi, neutrofilia, pelepasan kortikotropin, serta kortikosteroid, dan efek hemodinamik akibat oleh syok septik-hipotensi, penurunan resistensi vascular, peningkatan frekuensi jantung dan asidosis.

## 2.8 Obat Antiinflamasi

Obat antiinflamasi merupakan golongan obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Aktivitas ini dapat dicapai melalui berbagai cara, yaitu dengan menghambat pembentukan mediator radang prostaglandin, menghambat migrasi sel-sel leukosit ke daerah radang, dan menghambat pelepasan prostaglandin dari sel-sel tempat pembentukannya (Robbert dan Morrow, 2011).

Pada saat terjadi inflamasi, enzim fosfolipase akan diaktifkan dengan mengubah fosfolipid yang terdapat pada jaringan menjadi asam arakhidonat. Asam arakhidonat sebagian akan diubah menjadi enzim siklooksigenase dan seterusnya menjadi prostaglandin. Sebagian lain dari asam arakhidonat diubah oleh enzim lipooksigenase menjadi leukotrien. Kedua zat tersebut ikut bertanggungjawab pada sebagian besar gejala inflamasi (Tjay dan Raharja,

2002). Secara umum berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat antiinflamasi dibagi menjadi dua golongan yaitu golongan steroid dan golongan non steroid (Neal, 2006).

### **2.8.1 Obat Antiinflamasi Golongan Steroid**

Kortikosteroid seperti deksametason, prednison, prednisolon, seringkali digunakan sebagai obat anti inflamasi. Kelompok obat ini dapat mengendalikan anti-inflamasi dengan menekan banyak komponen dari proses inflamasi pada tempat cedera. Kortikosteroid disintesis secara alami di korteks adrenal dan merupakan hasil biosintesis dari kolesterol. Mekanisme kerja anti inflamasi steroid adalah menghambat berbagai sel yang memproduksi faktor-faktor penting untuk membangkitkan respon radang (Gilman, 2008). Steroid merupakan hormon atau senyawa endogen yang secara alami dihasilkan oleh tubuh untuk menjaga sistem homeostasis.

Hormon steroid sering disebut juga kortikosteroid karena diproduksi oleh korteks adrenal yang terletak di atas ginjal. Hormon ini terdiri dari dua macam yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid. Hormon glukokortikoid dapat memicu terjadinya apoptosis sel. Hormon ini dapat menurunkan diferensiasi dan proliferasi sel-sel inflamatori sehingga dapat berperan sebagai imunosupresan. Glukokortikoid dapat menghambat inflamasi dengan cara mengaktifasi reseptor glukokortikoid yang menghambat ikatan antara nukleus dengan proinflammatory DNA binding transcription factor seperti activator protein (AP-1) dan Nuclear factor (NF-κB) (Ito dkk., 2000).

Glukokortikoid juga berfungsi menstimulasi glukoneogenesis, sehingga penggunaannya harus dibatasi pada penderita diabetes mellitus karena dapat menaikkan kadar gula darah. Penguraian protein pada jaringan yang disebabkan oleh adanya glukokortikoid menyebabkan berbagai efek samping berupa osteoporosis, penghambatan pertumbuhan pada anak-anak, dan atrofi kulit (Bassam dan Mayank, 2012).

Penggunaan obat-obat antiinflamasi golongan steroid tidak dapat dihentikan secara tiba-tiba karena dapat menyebabkan insufisiensi adrenal dimana tubuh akan kekurangan hormon kortisol. Ketika tubuh menerima tambahan hormon dari luar maka tubuh akan merespon dengan mengurangi produksi hormon tersebut sehingga ketika pemakaianya dihentikan, tubuh belum siap mensekresikannya kembali dalam keadaan normal. Penghentian penggunaan obat-obat golongan ini dilakukan dengan menurunkan dosis secara bertahap (Barnes dan Adcock, 2009).

### **2.8.2 Obat Antiinflamasi Golongan Non Steroid**

Obat – obat yang termasuk dalam golongan ini adalah indometasin, asam mefenamat, ibu profen, asam salisilat, diklofenak, dan fenilbutazon. Mekanisme kerja dari obat ini adalah menghambat sintesis prostaglandin atau siklooksigenase, dimana enzim tersebut mengkatalisis pembentukan asam arakidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan (Gilman, 2008).

Obat antiinflamasi golongan non steroid bekerja melalui mekanisme lain seperti isoenzim COX-1 dan COX-2 seperti yang ditunjukkan pada gambar 4. Enzim COX ini berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan dari asam arakhidonat. Prostaglandin merupakan molekul pembawa pesan pada proses inflamasi. Inhibisi sintesis prostaglandin dalam mukosa lambung sering kali dapat menyebabkan kerusakan gastrointestinal (dispepsia, mual, dan gastritis).

Efek samping yang paling serius adalah pendarahan gastrointestinal (Neal, 2006). Penghambatan enzim COX juga akan menghambat sintesis tromboksan sehingga dapat menurunkan agregasi platelet. Pemberian obat pada dosis yang rendah secara terus-menerus digunakan sebagai terapi pada penderita stroke untuk mencegah terjadinya stroke berikutnya. Selain itu, penghambatan COX juga berakibat pada peningkatan produksi leukotrien yang berperan dalam proses kontraksi pada bronkus sehingga dapat memicu terjadinya asma (Roberts dan Morrow, 2011).

### **2.9. Delignifikasi**

Delignifikasi memiliki tujuan sebagai pemecah lignin dengan cara merusak selulosa ataupun dengan pemecahan bahan-bahan lignoselulosa dari segi ukuran ataupun struktur (Suhu et al., 2015). Hidrolisis secara enzimatik memiliki fungsi sebagai pemecah substrat. Adapun keuntungan dari hidrolisis enzimatik dibandingkan dengan hidrolisis asam yaitu biaya perawatan alat lebih murah disebabkan tidak adanya bahan yang bersifat korosif, kondisi yang lebih lunak (pH netral) dan suhu rendah (Taherzadeh & Karimi, 2008). Kandungan lignin adalah inhibitor biokonversi pada proses lignoselulosa menjadi etanol, lignin berfungsi dalam menjaga selulosa agar sulit ketika dihidrolisis menjadi glukosa (Wiratmaja et al., 2011). Proses ini digunakan dalam memecah pelindung sehingga nantinya selulosa akan lebih mudah dihidrolisis tanpa banyak kehilangan polisakarida.

Hemiselulosa berada di antara kumpulan serat dan lignin, hemiselulosa memiliki ikatan kovalen berikatan dengan lignin yang bersifat non kovalen dan selulosa dengan ikatan hidrogen. Jika pada proses delignifikasi menyebabkan pengurangan jumlah lignin yang berakibat selulosan dengan ikatan xilan otomatis mudah putus. Terjadinya degradasi rantai polisakarida dengan lignin berakibat pada peningkatan jumlah hemiselulosa yang diperoleh (Ahmad & Beg, 2001).

## 2.10 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan metode pemisahan suatu zat berdasarkan kelarutannya (Agoes, 2009).

Metode ekstraksi dibagi menjadi 2 cara:

1. Cara dingin
  - a. Perkolasi adalah metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru baru hingga *sexhaustive extraction* (sempurna) dilakukan di suhu 20-25°C tahapannya terdiri dari peningkatan bahan, tahap maserasi, dan pada tahap penampungan ekstrak (perkolasi) kemudian dilakukan secara berulang hingga didapatkan jumlah ekstrak 1-5 kali bahannya.
  - b. Merasasi merupakan metode ekstraksi pada simplisia dengan pelarut yang sesuai kemudian dilakukan pengadukan dan pengocokan pada suhu ruangan secara terus menerus, penambahan pelarut pada proses maserasi dilakukan setelah penyaringan pertama dan seterusnya, penambahan pelarut dilakukan secara berulang.
2. Cara panas
  - a. Soxhlet adalah metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut baru dan alat khusus sehingga proses ekstraksi secara kontinu dengan jumlah pelarut yang konstan serta adanya pendinginan balik.
  - b. Reflux merupakan suatu metode ekstraksi pada temperatur titik didihnya menggunakan pelarut dalam kurun waktu tertentu dengan menggunakan jumlah pelarut konstan dengan adanya proses pendinginan
  - c. Dekok adalah pembuatan sediaan cair ekstraksi herbal dan air waktu yang digunakan selama 30 menit pada suhu 90°C
  - d. Infuse adalah metode ekstraksi menggunakan pelarutnya air di bejana infuse dicelupkan ke dalam penangas air mendidih waktu yang dibutuhkan selama 15-20 menit pada suhu pada suhu 96-98°C
  - e. Digesti yaitu maserasi metode kinetik (pengadukan kontinu) menggunakan suhu tinggi yaitu 40-50°C

## 2.11 Metode Stabilisasi Membran

Metode yang dapat dilakukan secara *in vivo* antara lain pembentukan edema buatan, eritema, iritasi dengan panas, pembentukan kantung granuloma, iritasi pleura, dan penumpukan kristal sinovitis (Vogel, 2002 dan Turner, 1965). Selain itu, metode *in vitro* juga dapat dilakukan untuk menguji aktivitas anti inflamasi, antara lain pelepasan fosforilasi oksidatif (ATP), menghambat denaturasi protein, stabilisasi membran eritrosit, stabilisasi membran lisosomal, pengujian fibrinolitik, dan agregasi platelet (Oyedapo dkk. 2010).

Sel darah merah manusia (eritrosit) telah digunakan sebagai suatu model untuk mempelajari interaksi antara obat dan membran. Obat-obatan seperti anestetik transkutikuler dan obat anti inflamasi non steroid dapat menstabilkan eritrosit untuk melawan terjadinya haemolisis hipotonik pada konsentrasi rendah. Ketika sel darah merah mengalami stress hipotonik, pelepasan hemoglobin (Hb) dari sel darah merah dapat dicegah oleh agen anti inflamasi (Kumar, 2011).

Membran sel darah merah merupakan analog dari membran lisosomal. Enzim lisosomal yang dilepaskan selama inflamasi menyebabkan berbagai gangguan pada jaringan, kerusakan makromolekul, dan peroksidasi lipid yang dianggap dapat bertanggung jawab pada kondisi patologis tertentu seperti serangan jantung, syok septik, rheumatoid arthritis, dan lain – lain. Aktivitas ekstraseluler dari enzim ini dianggap berhubungan pada inflamasi akut dan kronik (Chippada dkk., 2011).

Stabilisasi dari membran lisosomal merupakan hal yang sangat penting pada respon inflamasi dengan menghambat pelepasan konstituen lisosomal dari aktivasi neutrofil seperti enzim bakterisidal dan protease yang dapat menyebabkan peradangan pada jaringan dan kerusakan selama *extra cellular release* (Kumar dkk., 2011).

Kerusakan pada membran lisosomal biasanya memicu pelepasan fosfolipase A2 yang menyebabkan hidrolisis fosfolipid untuk memproduksi mediator inflamasi. Stabilisasi pada membran sel ini menghambat lisis dan pelepasan isi dari sitoplasma yang ikut membatasi kerusakan jaringan dan eksaserbasi dari respon inflamasi. Oleh karena itu, diharapkan senyawa dengan aktivitas penstabil membran dapat memberikan perlindungan secara signifikan pada membran sel dalam melawan pelepasan zat – zat penyebab luka (Karunanithi, 2012).