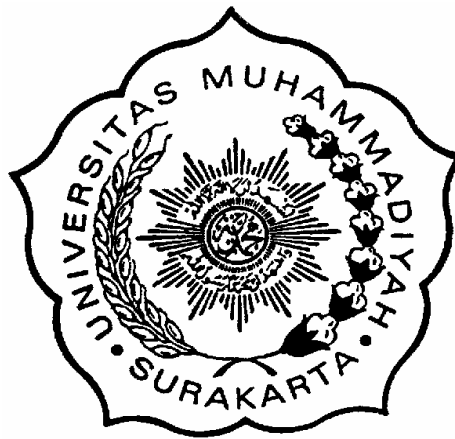


**EFEK ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL
DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* Linn.)
PADA TIKUS PUTIH JANTAN
GALUR WISTAR**

SKRIPSI



Oleh :

**YUSUF MUAMAR BASHORI
K 100 04 0021**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2008**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Salah satu bagian dari budaya bangsa Indonesia yang berkaitan dengan pemanfaatan kekayaan alam, yaitu untuk pemeliharaan kesehatan dan pengobatan penyakit. Budaya tersebut diperoleh dari pengalaman secara turun-temurun. Aneka ragam tumbuhan di alam sekitar dapat memberikan manfaat kesehatan bagi penggunaannya. Kemudian terus dikembangkan lebih lanjut dan diwariskan turun-temurun antar generasi, sehingga obat tradisional dapat dimanfaatkan sampai sekarang (Soedibyo, 1998). Seiring perkembangan zaman yang semakin canggih seperti sekarang ini, pemakaian dan pendayagunaan obat tradisional di Indonesia mengalami kemajuan yang sangat pesat. Kemajuan teknologi yang semakin canggih dapat mengolah obat tradisional lebih praktis, enak dan menarik. Masyarakat beranggapan bahwa obat tradisional dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan disamping obat-obatan modern (Ivan, 2003).

Dari masa ke masa obat tradisional mengalami perkembangan yang semakin meningkat, terlebih dengan munculnya isu kembali ke alam (*back to nature*) serta krisis ekonomi berkepanjangan yang menurunkan daya beli masyarakat. Sementara ini banyak orang beranggapan bahwa penggunaan obat tradisional relatif lebih aman dibandingkan obat sintesis. Walaupun demikian bukan berarti obat tradisional tidak memiliki efek samping yang merugikan. Perlu diketahui informasi yang memadai tentang ketepatan takaran/dosis, waktu penggunaan, cara penggunaan, pemilihan bahan secara benar, pemilihan obat

tradisional untuk indikasi tertentu agar penggunaannya optimal. Jadi tidak benar, bila dikatakan obat tradisional itu tidak memiliki efek samping, sekecil apapun efek samping tetap ada, namun hal itu bisa diminimalkan jika diperoleh informasi yang cukup (Katno dan Pramono, 2006).

Praktisi kesehatan sebagian telah memanfaatkan obat tradisional sebagai penunjang pengobatan modern yang diberikan, dengan sediaan yang lebih mudah digunakan (Sjabana, 2002). Obat tradisional mudah didapat karena biasa tumbuh di lingkungan sekitar, dikenal orang, proses penyimpanan sederhana, mudah digunakan dan tidak berbahaya dalam penggunaan (Agoes dan Jacob, 1996).

Tanaman belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.) merupakan salah satu tanaman yang digunakan sebagai obat alami. Daun belimbing wuluh mempunyai aktivitas farmakologi yaitu untuk menghilangkan rasa nyeri dan sebagai antiinflamasi (Sudarsono dkk., 2002). Tanaman belimbing wuluh memiliki kandungan kimia yaitu : kalium oksalat, flavonoid, pektin, tanin, asam galat dan asam ferulat (Soedibyo, 1998). Kandungan kimia alami yang terdapat pada daun belimbing wuluh yang diduga memiliki aktivitas antiinflamasi adalah flavonoid dan saponin (Sudarsono dkk., 2002).

Penelitian pada beberapa tanaman, diketahui flavonoid mempunyai aktivitas antiinflamasi karena dapat menghambat beberapa enzim seperti *aldose reduktase*, *xanthine oxidase*, *phosphodiesterase*, Ca^{2+} *A Tpase*, *lipooxygenase* dan *cyclooxygenase* (Narayana *et al.*, 2001). Flavonoid bentuk aglikon bersifat non-polar dan bentuk glikosidanya bersifat polar. Untuk menyari flavonoid dapat digunakan pelarut air maupun etanol 70% (Harborne, 1987).

Penelitian Khasanah (2007) menunjukkan bahwa infusa daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.) konsentrasi 40% mempunyai efek antiinflamasi pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinjeksi 0,1 ml karagenin 1% sebesar 42,73%. Sediaan infusa hanya dapat menyari zat-zat yang bersifat polar saja, penyarian dengan cara ini menghasilkan sari yang tidak stabil dan mudah tercemar kuman dan kapang, oleh karena itu sari yang diperoleh tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam (Anonim, 1986), sedangkan bentuk sediaan ekstrak etanol selain dapat disimpan lebih lama juga dapat dipakai berulang. Etanol dapat menyari zat yang tidak tersari oleh air yaitu lemak, terpenoid, antrakinon, kumarin, flavonoid polimetil, resin, klorofil, isoflavon, alkaloid bebas, kurkumin dan fenol lain.

Berdasarkan uraian inilah dilakukan penelitian lanjutan mengenai khasiat antiinflamasi daun belimbing wuluh dengan menggunakan bentuk pemberian ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh yang diperoleh melalui proses ekstraksi dengan metode maserasi. Metode ini cocok untuk senyawa yang tidak tahan pemanasan dengan suhu tinggi. Metode maserasi merupakan proses ekstraksi atau penyarian yang paling sederhana dan sering dipakai untuk mengekstraksi bahan obat yang berupa serbuk simplisia yang halus (Voigt, 1994). Hasil penelitian yang diperoleh diharapkan dapat memberikan informasi tambahan mengenai manfaat penggunaan tanaman belimbing wuluh sebagai salah satu obat alami yang berkhasiat sebagai antiinflamasi atau anti radang.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka dapat dirumuskan permasalahan yaitu: apakah ekstrak etanol daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.) mempunyai daya antiinflamasi pada tikus putih jantan galur Wistar yang telah diinduksi dengan karagenin 1%?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak etanol daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.) pada tikus putih jantan galur Wistar yang telah diinduksi dengan karagenin 1%.

D. Tinjauan Pustaka

1. Obat tradisional

Pengertian obat tradisional adalah suatu obat yang dibuat dari bahan atau perpaduan bahan yang berasal dari tanaman, hewan atau mineral yang belum berupa zat murni. Obat tradisional meliputi simplisia, jamu gendong, jamu bungkus dan obat kelompok fitoterapi. Obat tradisional biasanya mudah didapat karena biasanya tumbuh di lingkungan sekitar, dikenal orang, proses penyimpanannya sederhana, mudah digunakan dan tidak berbahaya dalam penggunaan (Agoes dan Jacob, 1996).

Fitofarmaka merupakan sediaan obat yang jelas keamanan dan khasiatnya serta sudah teruji secara praklinis, klinis dan pasca klinis. Bahan bakunya terdiri dari simplisia atau sediaan galenik yang memenuhi persyaratan yang berlaku, sehingga sediaan tersebut terjamin keseragaman komponen aktif, keamanan dan khasiatnya. Fitoterapi adalah istilah yang digunakan untuk pengobatan dengan menggunakan ramuan obat yang berasal dari tumbuhan dan sudah dibuktikan khasiatnya (Tjokronegoro dan Baziad, 1992). Obat tradisional sebagian besar berasal dari tanaman obat. Praktisi kesehatan sebagian telah memanfaatkan obat tradisional sebagai penunjang pengobatan modern yang mereka berikan, dengan sediaan yang lebih mudah digunakan (Sjabana, 2002).

2. Tanaman belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.)

a. Sistematika tanaman belimbing wuluh

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Sub Kelas : Dialypetalae

Bangsa : Geraniales

Suku : Oxalidaceae

Marga : Averrhoa

Jenis : *Averrhoa bilimbi* (Linn.) (van Steenis, 1947).

b. Nama lain belimbing wuluh

Nama asing dari belimbing wuluh diantaranya adalah *bilimbi*, *cucumber tree* dan *small sour starfruit* (Inggris) (Hariana, 2004). Sedangkan nama daerah diantaranya : *limeng* (Aceh), *malimbi* (Nias), *balimbing* (Lampung), *calincing* (Sunda), *blimbing wuluh* (Jawa), *balimbeng* (Flores), *balimbing botol* (Manado), *uteke* (Irian Barat Daya) (Heyne, 1987). Nama simplisia daun belimbing wuluh adalah *bilimbi folium* (Soedibyo, 1998).

c. Uraian tentang tanaman

Tanaman belimbing wuluh biasanya mempunyai ukuran ketinggian antara 5 sampai 10 m. Tanda bekas daun bentuk ginjal atau jantung. Anak daun bulat telur atau memanjang, meruncing, antara 2 sampai 10 kali, 1 hingga 3 cm, ke arah ujung poros lebih besar, bawah hijau muda. Malai bunga menggantung, panjang 5 sampai 20 cm. Bunga semuanya dengan panjang tangkai putik yang

sama. Kelopak panjang 6 mm. Daun mahkota tidak atau hampir bergandengan, bentuk spatel atau lanset, dengan pangkal yang pucat. Lima benang sari di depan daun mahkota mereduksi menjadi staminodia. Buah buni persegi membulat tumpul, kuning hijau, panjang 4 sampai 6,5 cm. Tanaman ini ditanam sebagai pohon buah dan kadang-kadang menjadi tanaman liar (van Steenis, 1947).

d. Daerah distribusi, habitat dan budidaya

Tanaman belimbing wuluh dapat hidup dengan baik di tempat terbuka yang terkena sinar matahari langsung. Penyiraman dilakukan setiap hari baik pagi maupun sore kecuali pada musim penghujan. Pupuk yang digunakan dapat berupa pupuk buatan, kandang atau kompos (Suryowinoto, 1997). Tanaman belimbing wuluh dapat tumbuh alami di daratan Asia beriklim tropis lembab, pada ketinggian kurang dari 500 meter di atas permukaan laut (dpl) dengan sistem pengairan yang baik. Perkembangbiakan dapat dilakukan dengan biji (generatif) atau dengan cara penyambungan, penempelan atau pencangkakan (vegetatif). Buah pertama muncul setelah umur antara 4 sampai 5 tahun dan dapat berbuah sepanjang tahun (Sudarsono dkk., 2002).

e. Kegunaan di masyarakat

Daun belimbing wuluh yang dilumatkan untuk mengatasi demam dan obat luar. Rebusan daun untuk menanggulangi peradangan, gerusan tangkai muda dan bawang merah sebagai obat oles pada penyakit gondong. Daun belimbing wuluh muda dicampur beberapa rempah-rempah untuk encok. Efek farmakologi daun belimbing wuluh dapat digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri dan sebagai antiinflamasi (Sudarsono dkk., 2002).

f. Kandungan kimia

Tanaman belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.) ini memiliki kandungan kimia yaitu : kalium oksalat, flavonoid, pektin, tanin, asam galat dan asam ferulat (Soedibyo, 1998).

g. Hasil penelitian terdahulu

- 1). Penelitian Khasanah (2007) menunjukkan infusa daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.) konsentrasi 40% mempunyai efek antiinflamasi sebesar 42,73% pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinjeksi 0,1 ml karagenin 1%.
- 2). Penelitian Hartata (2006) menunjukkan bahwa perasan buah belimbing wuluh dengan konsentrasi 20% mempunyai aktivitas mukolitik secara *in vitro* sebanding dengan asetilsistein 0,1%.
- 3). Penelitian Agustin (1982) diketahui bahwa perasan buah belimbing wuluh muda pada dosis 20ml/kgBB tidak menunjukkan penurunan kadar glukosa darah marmut yang bermakna dengan $p > 0,05$, efek penurunannya hanya 21,70%.
- 4). Penelitian Herlih (1993) menunjukkan bahwa perasan buah belimbing wuluh mampu mencegah peningkatan kadar kolesterol serum darah tikus. Hasil pemeriksaan kandungan kimia buah belimbing wuluh menunjukkan bahwa dalam buah belimbing wuluh mengandung golongan senyawa asam oksalat, flavonoid, pektin, fenol dan minyak menguap.
- 5). Penelitian Mulyani (2002) diketahui bahwa dari hasil uji KLT diketahui bahwa infusa daun belimbing wuluh mengandung senyawa flavonoid.

- 6). Penelitian Effendi (1998) menunjukkan bahwa daun belimbing wuluh mempunyai khasiat sebagai antiinflamasi pada fraksi airnya dalam menghambat pembengkakan kaki tikus akibat injeksi karagen.

3. Simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun kecuali dinyatakan lain simplisia merupakan bahan yang dikeringkan. Simplisia dapat berupa simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan atau mineral (Anonim, 1985).

Simplisia nabati adalah simplisia berupa tanaman utuh, bagian tanaman dan eksudat tanaman. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau isi sel yang dikeluarkan dari selnya dengan cara tertentu atau zat yang dipisahkan dari tanamannya dengan cara tertentu yang masih belum berupa zat kimia murni. Simplisia nabati harus bebas serangga, fragmen hewan atau kotoran hewan, tidak boleh menyimpang bau dan warnanya, tidak boleh mengandung lendir, cendawan atau menunjukkan adanya zat pengotor lainnya, tidak boleh mengandung racun atau zat berbahaya (Anonim, 1979).

Simplisia hewani ialah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia yang berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni. Pada umumnya pembuatan simplisia melalui beberapa tahap yaitu: pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, perajangan, pengeringan, sortasi kering, pengepakan, penyimpanan dan pemeriksaan mutu (Anonim, 1985).

4. Penyarian

Penyarian adalah peristiwa memindahkan zat aktif yang semula di dalam sel ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut dalam cairan penyari. Secara umum penyarian akan bertambah baik apabila permukaan simplisia yang bersentuhan semakin luas (Anonim, 1986). Penyarian atau ekstraksi adalah penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut yang dipilih dimana zat yang diinginkan larut. Bahan mentah obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan atau hewan tidak perlu diproses lebih lanjut kecuali dikumpulkan dan dikeringkan (Ansel, 1989).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung. Penyarian dengan campuran etanol dan air dilakukan dengan cara maserasi atau perkolasi (Anonim, 1979). Ekstrak kental adalah suatu bentuk sediaan ekstrak yang liat jika dalam keadaan dingin dan sulit untuk dituang dengan kandungan airnya sekitar 30% (Voigt, 1994).

Etanol adalah pelarut serbaguna yang baik untuk ekstraksi pendahuluan. Campuran alkohol air lebih disukai untuk membuat sediaan farmasetik. Etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut. Umumnya berlaku sebagai cairan pengestraksi adalah campuran bahan pelarut yang berlainan, terutama campuran etanol-air. Penyarian dengan etanol 70% yang bersifat semi polar. Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, bahan balas hanya sedikit turut ke cairan ekstraksi (Voigt, 1994).

Kerja dari campuran hidroalkohol merupakan gabungan dari pelarut alkohol dan air. Karena keduanya mudah bercampur dan memungkinkan kombinasi yang lebih fleksibel untuk membentuk campuran pelarut yang bisa untuk mengekstraksi bahan aktif dan bahan obat yang terkandung di dalam simplisia (Ansel, 1989).

5. Maserasi

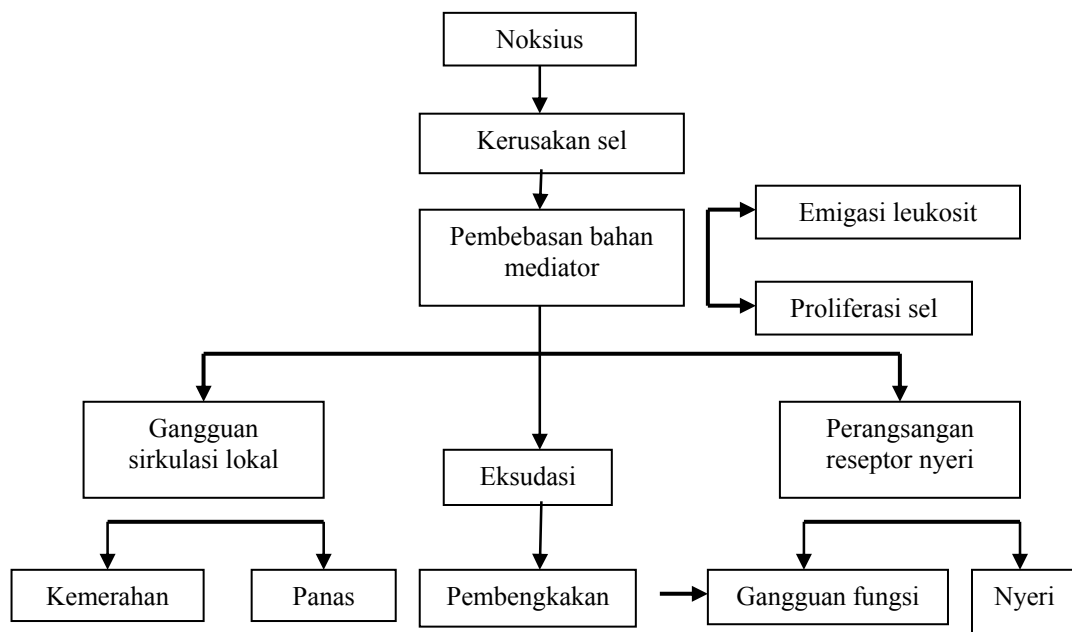
Istilah maserasi berasal dari bahasa latin yaitu *maserare*, yang artinya merendam (Ansel, 1989). Maserasi merupakan proses penyarian yang paling sederhana dan banyak digunakan untuk menyari bahan obat yang berupa serbuk simplisia yang halus (Voigt, 1994). Cara penyarian simplisia daun belimbing wuluh yang dipilih adalah maserasi karena cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Maserasi merupakan metode penyarian yang cocok untuk senyawa yang tidak tahan pemanasan dengan suhu tinggi. Tetapi juga memiliki kerugian yaitu pengerjaannya lama dan penyariannya kurang sempurna (Anonim, 1985).

Dalam maserasi ini digunakan larutan penyari etanol 70% karena dapat menyari flavonoid (Harborne, 1987). Simplisia ini harus terendam semua dalam penyari sampai meresap dan melemahkan susunan sel daun sehingga zat-zat kimia yang terkandung dalam simplisia akan terlarut. Serbuk simplisia yang akan disari, ditempatkan di dalam bejana bermulut besar, ditutup rapat kemudian dikocok berulang-ulang, sehingga memungkinkan pelarut masuk ke seluruh permukaan serbuk simplisia (Ansel, 1989).

Pembuatan maserasi kecuali dinyatakan lain, lakukan sebagai berikut: dimasukkan 10 bagian simplisia atau campuran simplisia dengan derajat halus yang cocok ke dalam sebuah bejana, dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup, dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil sering diaduk, diserkai, diperas, dan dicuci ampas dengan cairan penyari secukupnya hingga diperoleh 100 bagian. Dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya, selama 2 hari. Dienapkan kemudian dituangkan atau disaring (Anonim, 1979).

6. Inflamasi

Inflamasi adalah reaksi tubuh terhadap serangan bahan infeksi, antigen atau hanya cedera fisik. Selama proses inflamasi terjadi perubahan patofisiologis yaitu aliran darah menuju tempat terjadinya inflamasi meningkat, permeabilitas dari pembuluh darah meningkat, jumlah lekosit meningkat yang dimulai oleh *neutrofil* kemudian *makrofag* dan *limfosit* keluar dari pembuluh darah menuju jaringan di sekitar tempat inflamasi yang selanjutnya bergerak ke arah tempat cedera di bawah pengaruh *stimulus kemotaksis* (Noer dan Waspadji, 1996). Ketika proses inflamasi berlangsung, terjadi reaksi vaskular dimana cairan, elemen-elemen darah, sel darah putih (lekosit) dan mediator kimia berkumpul pada tempat cedera jaringan atau infeksi. Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan tubuh dimana tubuh berusaha untuk menetralkan dan membasmi agen-agen yang berbahaya atau bahan infeksi pada tempat cedera serta untuk mempersiapkan keadaan selanjutnya yang dibutuhkan untuk memperbaiki jaringan (Kee dan Hayes, 1996).



Gambar 1. Patogenesis dan Gejala Peradangan (Mutschler, 1986).

Lima ciri khas inflamasi dikenal dengan tanda-tanda utama inflamasi, adalah kemerahan (*eritema*) terjadi akibat adanya sel darah merah yang terkumpul pada daerah cedera jaringan dan terjadinya dilatasi arterioli, panas (*kolor*) terjadi karena bertambahnya pengumpulan darah dan dimungkinkan juga adanya pirogen (substansi yang menimbulkan demam) yang mengganggu pusat pengatur panas pada hipotalamus, pembengkakan (*udema*) akibat merembesnya plasma sel ke dalam jaringan interstisial pada tempat cedera, nyeri (*dolor*) terjadi karena pelepasan mediator-mediator nyeri (*histamin*, *kinin* dan *prostaglandin*), dan terganggunya fungsi (*functio laesa*) karena adanya gangguan nyeri dan penumpukan cairan sehingga mengurangi mobilitas pada daerah itu. Dua tahap inflamasi adalah tahap vaskular yang terjadi 10-15 menit setelah terjadinya cedera dan tahap lambat. Tahap vaskular berkaitan dengan vasodilatasi dan bertambahnya permeabilitas kapiler yang menyebabkan substansi darah dan

cairan meninggalkan plasma dan pergi menuju ke tempat cedera. Tahap lambat terjadi ketika lekosit menginfiltrasi jaringan inflamasi (Kee dan Hayes, 1996).

Selama berlangsungnya inflamasi banyak mediator yang dilepaskan secara lokal antara lain : *histamin*, *kinin* dan *prostaglandin* (Wilmana, 1995). Histamin merupakan mediator pertama dalam proses inflamasi. Histamin dapat menyebabkan dilatasi arteriol dan meninggikan permeabilitas kapiler sehingga cairan akan meninggalkan pembuluh kapiler dan mengalir ke menuju tempat yang mengalami cedera. *Kinin* seperti *bradykinin* juga dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dan bertambahnya rasa nyeri. *Prostaglandin* dilepaskan akan menyebabkan vasodilatasi, permeabilitas kapiler, nyeri dan demam. Obat-obatan untuk mengatasi inflamasi seperti obat-obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) dan *steroid* (preparat kortison) menghambat pelepasan mediator-mediator kimia sehingga mengurangi terjadinya proses inflamasi (Kee dan Hayes, 1996).

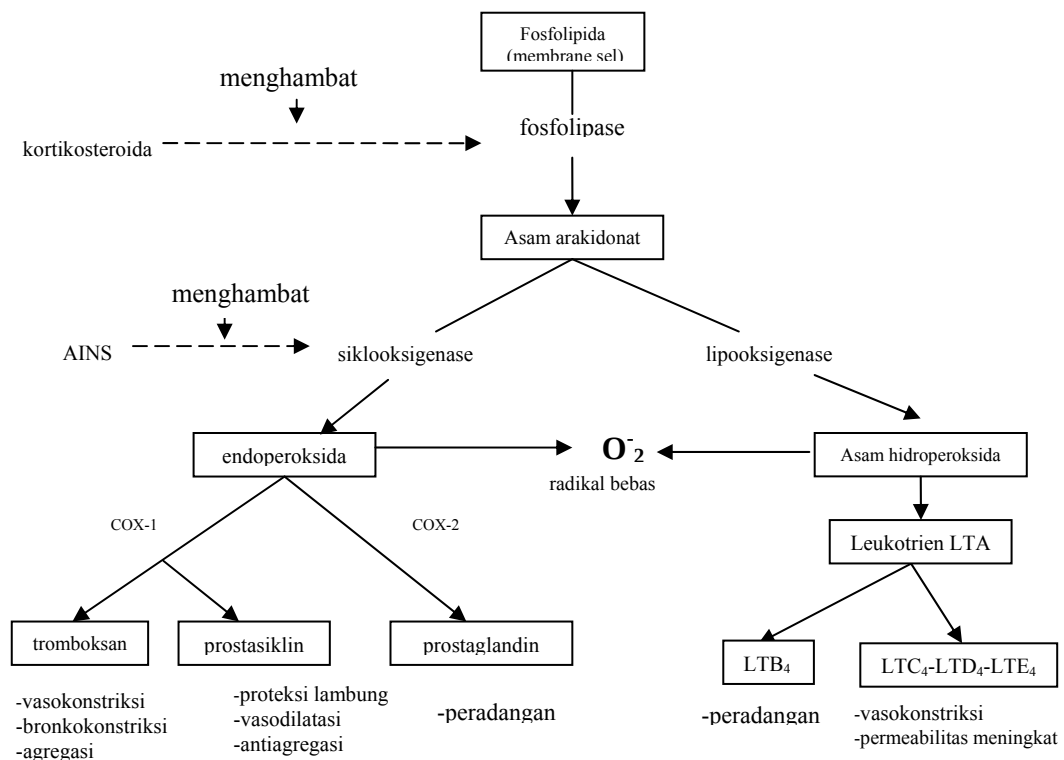
Inflamasi atau radang biasanya dibagi dalam 3 fase yaitu inflamasi akut, respon imun, dan inflamasi kronis. Inflamasi akut merupakan respon awal terhadap cedera jaringan, hal tersebut terjadi melalui media lepasnya *autocoid* antara lain *histamin*, *serotonin*, *bradykinin*, *prostaglandin*, *leucotrien* dan umumnya didahului oleh pembentukan respon imun. Respon imun terjadi bila sejumlah sel yang mampu menimbulkan kekebalan diaktifkan untuk merespon organisme asing atau substansi antigenik yang terlepas selama respon terhadap inflamasi akut serta kronis. Inflamasi kronis melibatkan keluarnya sejumlah mediator yang tidak menonjol dalam respon akut (Katzung, 2002).

7. Obat anti inflamasi non steroid (AINS)

Pengobatan pasien dengan inflamasi mempunyai 2 tujuan utama. Pertama meringankan rasa nyeri, yang sering kali merupakan gejala awal yang terlihat dan keluhan utama yang terus-menerus dari pasien. Kedua memperlambat atau membatasi proses perusakan jaringan (Katzung, 2002). Obat-obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) merupakan obat-obat seperti aspirin yang menghambat sintesa *prostaglandin*, mempunyai efek analgesik dan antipiretik yang berbeda, terutama sebagai agen antiinflamasi untuk meredakan inflamasi dan nyeri. Ketika memberikan AINS untuk meredakan nyeri, digunakan dosis lebih tinggi daripada untuk pengobatan inflamasi (Kee dan Hayes, 1996). Obat-obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) merupakan suatu grup obat yang secara kimiawi tidak sama dan berbeda aktivitas antiinflamasinya. Obat-obat ini bekerja dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase tetapi tidak menghambat enzim lipooksigenase (Mycek dkk., 2001).

Suatu membran sel yang mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik, ataupun mekanis, maka tubuh menanggapi dengan mengaktifkan enzim fosfolipase untuk mengubah fosfolipida menjadi asam arakidonat. Asam lemak tak jenuh ini sebagian diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi asam endoperoksida yang akhirnya membentuk zat-zat prostaglandin. Prostaglandin bertanggung jawab pada sebagian besar gejala peradangan. Peroksida melepaskan radikal bebas oksigen yang memegang peranan timbulnya rasa nyeri. Siklooksigenase terdiri dari dua isoenzim, yaitu *COX-1* dan *COX-2*. *COX-1* berperan pada pemeliharaan fungsi ginjal, *homeostase vaskuler* dan

melindungi lambung dengan jalan membentuk bikarbonat dan lendir, serta menghambat produksi asam. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di jaringan, tetapi dibentuk selama proses peradangan oleh sel-sel radang dan kadarnya dalam sel meningkat sampai 80 kali. Penghambatan COX-2 yang memberikan AINS efek anti radangnya (Tjay dan Rahardja, 2002).



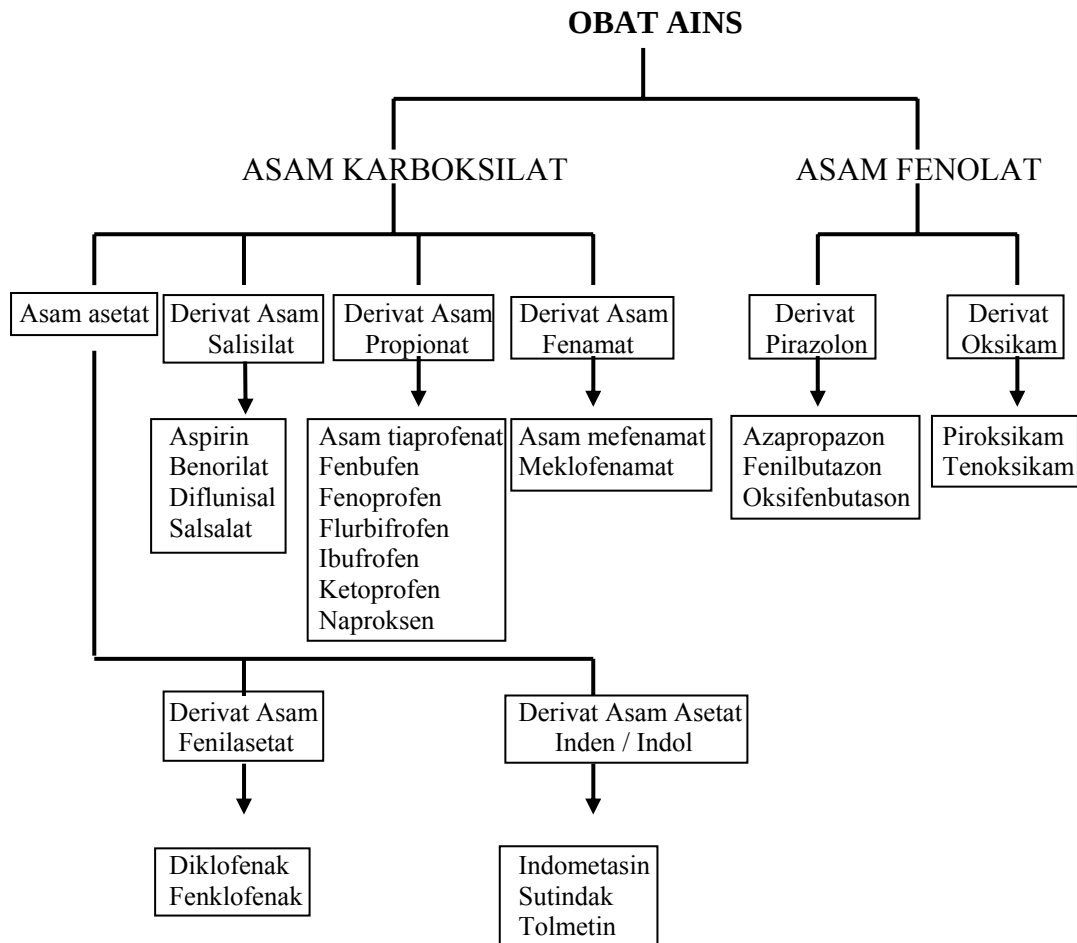
Gambar 2. Perombakan Asam Arakidonat dengan Titik Kerja Obat

(Tjay dan Rahardja, 2002).

Sistem kerja obat antiinflamasi non-steroid yang lain adalah :

- Secara tidak langsung berpengaruh terhadap proses imunselular.
- Menghambat kemotaksis dan oksigen radikal bebas, serta menekan pembebasan aktifitas mediator inflamasi seperti *histamin*, *serotonin* dan *lisosomal*.
- Stabilisasi membran *lisosomal* (Noer dan Waspadji, 1996).

Ada tujuh kelompok obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) yaitu: salisilat yang berkaitan dengan aspirin, derivat asam para-klorobenzoat atau indol, derivat pirazolon, derivat asam propionat, fenamat, oksikam dan asam fenil asetat (Kee dan Hayes, 1996).



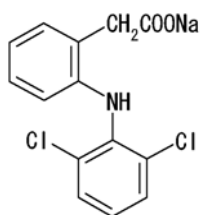
Gambar 3. Klasifikasi Obat Analgesik Antiinflamasi Non Steroid (Obat AINS)

(Wilmana, 1995)

8. Diklofenak

Diklofenak adalah derivat sederhana dari *phenylacetic acid* asam fenilasetat menyerupai flurbiprofen dan melcofenamat. Obat ini adalah penghambat siklooksigenase yang relatif non-selektif dan kuat, juga mengurangi bioavailabilitas asam arakidonat. Obat ini mempunyai sifat antiinflamasi, analgesik

dan antipiretik yang biasa. Obat ini cepat diserap sesudah pemberian secara oral, tetapi bioavailabilitas sistemiknya hanya antara 30-70% karena mengalami metabolisme lintas pertama. Diklofenak mempunyai waktu paruh 1-2 jam. Metabolisme berlangsung melalui hepar oleh enzim *CYP3A4* dan *CYP2C* menjadi metabolit yang tidak aktif (Katzung, 2002).



Gambar 4. Struktur Kimia Na-diklofenak (Takahashi *et al.*, 2001)

Efek-efek yang tidak diinginkan bisa terjadi kira-kira 20% dari pasien dan meliputi *distres gastrointestinal*, pendarahan gastrointestinal yang terselubung dan timbulnya ulserasi lambung sekalipun timbulnya ulkus lebih jarang terjadi daripada dengan beberapa antiinflamasi nonsteroid lainnya. Sebuah kombinasi antara diklofenak dan mesoprostol mengurangi ulkus pada gastrointestinal bagian atas tetapi bisa mengakibatkan diare (Katzung, 2002). Diklofenak digunakan untuk pengobatan dalam jangka waktu yang lama seperti pada *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis* dan *spondylitis ankylosa*. Obat ini lebih poten dari indometasin atau naproksen. Diklofenak bertumpuk dalam cairan *sinovial*. Ekskresi obat ini dan metabolitnya bersama dengan urin. Toksisitas yang ditimbulkan adalah masalah saluran pencernaan dan kadar enzim hepar meningkat (Mycek dkk., 2001)

9. Karagenin

Karagenin adalah *sulphated polysaccharide* bermolekul besar sebagai induktor inflamasi (Corsini *et al.*, 2005). Penggunaan karagenin sebagai

penginduksi radang memiliki beberapa keuntungan antara lain: tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi dibanding senyawa iritan lainnya (Siswanto dan Nurulita, 2005). Karagenin memiliki beberapa tipe, yaitu lambda (λ) karagenin, iota (i) karagenin dan kappa (k) karagenin. Lambda (λ) karagenin bila dibandingkan dengan jenis karagenin yang lain, lambda karagenin memiliki kelebihan paling cepat menginduksi terjadinya inflamasi dan memiliki bentuk gel yang baik dan tidak keras (Rowe *et al.*, 2003).

Tikus salah satu hewan yang dapat digunakan untuk pengujian daya antiinflamasi dengan menggunakan pemicu kimiawi sehingga terbentuk udem sebagai salah satu gejala fisiologis terjadinya inflamasi. Zat yang dapat digunakan untuk memicu terbentuknya udem antara lain: *mustard oil* 5%, *dextran* 1%, *egg white fresh undiluted*, *serotonin kreatinin sulfat*, *lamda karagenin* 1% yang diinduksikan subplantar pada kaki tikus. *Karagenin* adalah ekstrak *chondrus* menyebabkan inflamasi jika diinjeksikan *subplantar* pada tikus (Domer, 1971).

E. Landasan Teori

Penelitian Khasanah (2007) menunjukkan bahwa infusa daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.) konsentrasi 40% mempunyai efek antiinflamasi pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi dengan 0,1 ml karagenin 1% adalah sebesar 42,73%. Tanaman belimbing wuluh ini memiliki kandungan kimia yaitu : kalium oksalat, flavonoid, pektin, tanin, asam galat dan asam ferulat (Soedibyo, 1998). Kandungan kimia alami yang terdapat pada daun belimbing

wuluh yang diduga bertanggung jawab pada aktivitas antiinflamasi adalah flavonoid karena mempunyai aktivitas antiinflamasi (Barnes *et al.*, 1996). Hasil penelitian pada beberapa tanaman, diketahui flavonoid mempunyai aktivitas antiinflamasi karena dapat menghambat beberapa enzim seperti *aldose reduktase*, *xanthine oxidase*, *phosphodiesterase*, Ca^{2+} A *TPase*, *lipooxygenase* dan *cyclooxygenase* (Narayana *et al.*, 2001). Melalui jalur enzim *cyclooxygenase* dan *lipooxygenase* dari metabolisme asam arakidonat ini yang memfasilitasi terbentuknya mediator proses inflamasi (Katzung, 2002). Flavonoid dalam bentuk aglikon bersifat non-polar dan dalam bentuk glikosidanya bersifat polar. Untuk melakukan penyarian flavonoid dapat dilakukan dengan pelarut air maupun etanol 70% (Harborne, 1987).

Digunakan etanol 70% sebagai larutan penyari karena etanol 70% bersifat semi-polar yang dapat melarutkan senyawa yang bersifat polar maupun non-polar, tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut. Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal (Voigt, 1994).

F. Hipotesis

Ekstrak etanol daun belimbing wuluh *Averrhoa bilimbi* (Linn.) diduga mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi terhadap tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi dengan karagenin 1 %.