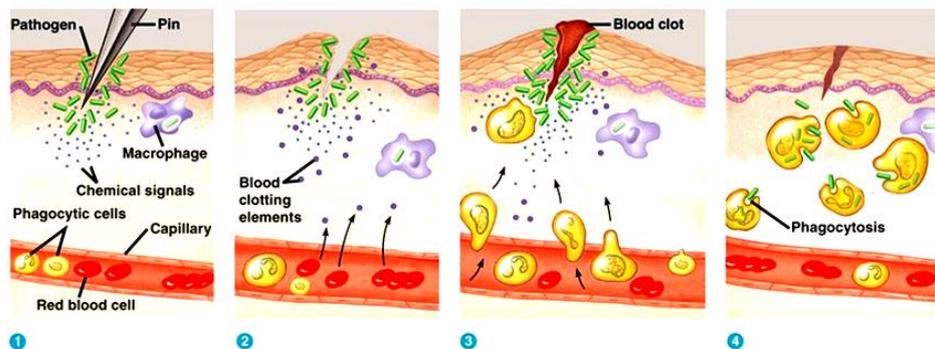


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Proses Terjadinya Inflamasi

Inflamasi adalah salah satu respon terhadap cedera jaringan ataupun infeksi. Inflamasi merupakan proses alami untuk mempertahankan homeostasis tubuh akibat adanya agen atau senyawa asing yang masuk (Ikawati, 2011). Proses inflamasi dimediasi oleh histamin, prostaglandin, eicosanoid, leukotrien, sitokin, nitrit oksida, dan lain-lain. Menurut Roman (2009), proses terjadinya inflamasi dimulai dengan kerusakan jaringan akibat stimulus yang menyebabkan pecahnya sel mast diikuti dengan pelepasan mediator inflamasi, dilanjutkan dengan terjadinya vasodilatasi yang kemudian menyebabkan migrasi sel leukosit.



Gambar 2. Proses terjadinya inflamasi

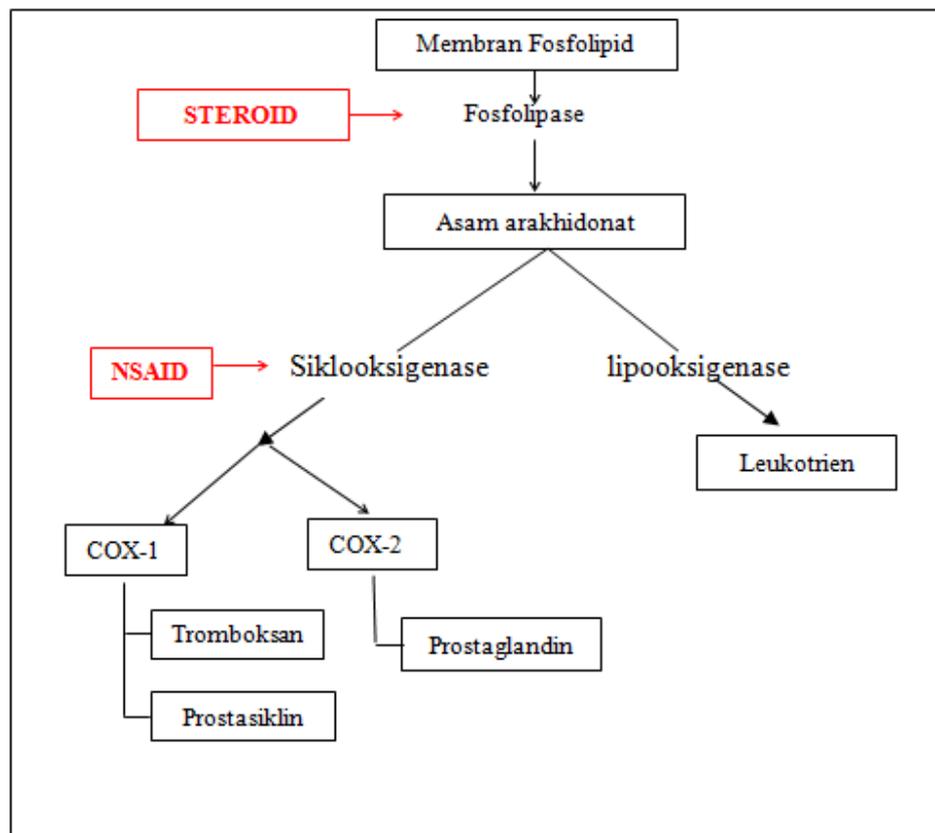
(Kumar *et al.*, 2014)

Inflamasi dibagi menjadi dua, yaitu inflamasi akut dan kronis. Pada inflamasi akut terjadi dalam waktu yang lebih singkat yang melibatkan sistem vaskular lokal, sistem imun dan beberapa sel. Tanda-tanda paling khas yang menandakan adanya inflamasi adalah kemerahan (*rubor*), panas

(kalor), nyeri (dolor), bengkak (tumor) dan disertai dengan perubahan fungsi lokal. Sedangkan pada inflamasi kronis berlangsung pada waktu yang lebih lama (beberapa bulan bahkan bertahun). Pada inflamasi kronis melibatkansel darah putih terutama pada sel mononuklear pada prosesnya (Nugroho,2012).

B. Antiinflamasi

Agen antiinflamasi adalah senyawa atau obat yang digunakan untuk menangani penyakit yang diakibatkan inflamasi. Beberapa dari obat golongan ini memiliki mekanisme aksi yang berbeda. Obat antiinflamasi yang paling banyak dipakai adalah antiinflamasi golongan NSAID (*non steroidal anti-inflammatory drug*), obat ini memiliki tiga aksi utama yaitu sebagai antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik bekerja dengan cara menghambat pembentukan enzim COX yang kemudian menghambat terbentuknya prostaglandin

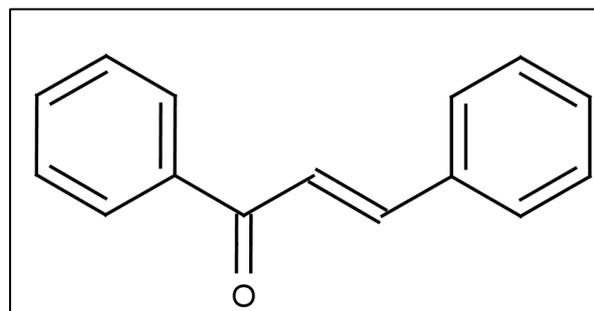


Gambar 3. Mekanisme terbentuknya asam arakidonat

Prostaglandin merupakan salah satu mediator nyeri dan inflamasi yang juga memiliki peran sebagai vasodilator. Contoh dari obat golongan ini adalah ibuprofen, aspirin, diklofenak, dan piroksikam. Obat lain yang biasa digunakan sebagai antiinflamasi adalah anti histamin yang menghambat pelepasan senyawa histamin yang merupakan mediator inflamasi dari sel mast dan golongan kortikosteroid yang bekerja dengan penghambatan fosfolipase dimana enzim ini akan menghasilkan asam arakidonat yang selanjutnya juga akan menghasilkan prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Contoh obat golongan kortikosteroid yakni deksametason, prednison, prednisolon, dan betametason (Bowman & Rand, 1980).

C. Kalkon Sebagai Antiinflamasi

Kalkon adalah salah satu senyawa dari golongan flavonid. Kerangka dasar kalkon adalah $C_6C_3C_6$. Dimana struktur dasar senyawa ini terdiri dari dua buah cincin benzen yang dihubungkan melalui tiga atom karbon. Kalkon sendiri banyak terkandung dalam tanaman seperti sayur-sayuran, buah-buahan, biji-bijian dan teh (Tuchinda *et al.*, 2002)



Gambar 4. Struktur induk kalkon

Penelitian farmakologi terhadap senyawa kalkon sudah banyak dilakukan. Pada penelitian oleh (Kim *et al.*, 2007) memperlihatkan bahwa turunan kalkon memiliki aktifitas antiinflamasi yang bekerja dengan cara menghambat terbentuknya nitrit oksida yang merupakan salah satu mediator inflamasi. Turunan kalkon lain yaitu kalkon termetoksilasi juga memberikan aktifitas antiinflamasi yang bekerja dengan penghambatan IL-6 dimana digunakan dexamethason sebagai pembanding antiinflamatornya (Bandgar *et al.*, 2010).

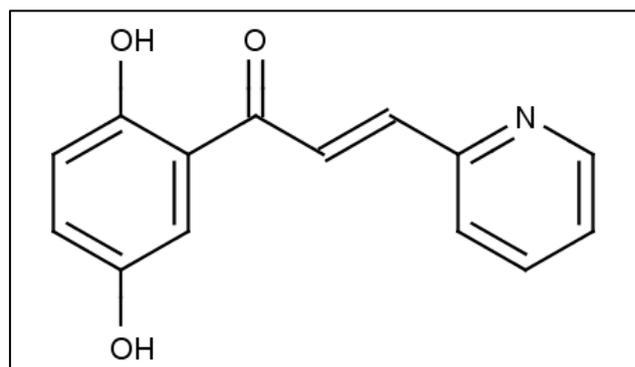
D. Senyawa AEW1

Senyawa kalkon yang telah telah dikembangkan adalah senyawa AEW1 merupakan senyawa yang mengalami substitusi gugus hidroksi lebih dari satu pada salah satu cincin benzennya dan penggantian cincin piridin pada cincin benzen lainnya. Secara organoleptis, senyawa ini bebrbentuk Kristal berwarna merah. Senyawa AEW1 disintesis dari 2,5-dihidroksiasetofenon dan piridin-2-karbaldehid sebagai *starting material* menggunakan metode radiasi *microwave* dan K₂CO₃ sebagai katalisnya. Senyawa AEW1 memiliki titik lebur sebesar 190°C (Wibowo, 2013).



Gambar 5. AEW1

Senyawa ini memiliki aktifitas antiinflamasi melalui penelitian yang telah dilakukan dengan metode *induced paw edema* dengan hewan uji tikus putih jantan galur wistar pada dosis 200mg/KgBB oleh Wibowo (2013). Aktifitas antiinflamasi senyawa ini adalah sebesar $50,05 \pm 16,244\%$ hasil antiinflamasi senyawa turunan kalkon ini tidak berbeda jauh dengan ibuprofen sebagai pembanding yang di uji statistika menggunakan independent T test ($p > 0,05$) (Wibowo, 2013)



Gambar 6. Struktur senyawa AEW1

E. Tikus putih (*Rattus norvegicus* L.)

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur Wistar dengan umur kurang lebih dua bulan dan berat badan 100-200 gram (Hidayati *et al.*, 2005). Hewan uji yang digunakan berjumlah 20 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok.

F. Uji Antiinflamasi

Uji antiinflamasi memiliki beberapa metode, diantaranya menggunakan Etil fenil propionate sebagai penginduksi edem pada telinga tikus dan *induced paw edema* pada telapak kaki tikus (Fitriyani *et al.*, 2011). Pengujian antiinflamasi kali ini menggunakan metode *induced paw edema* yaitu dengan menginduksi kaki hewan uji dengan agen inflamasi, pada penelitian ini menggunakan karagenin sebagai agen inflamasi yang kemudian diamati bengkak atau edemanya melalui alat pletismometer. Pengukuran dilakukan sebelum maupun sesudah diberikan inflamator dan antiinflamasi diukur setiap 30 menit. Inflamator yang umum digunakan adalah larutan karagenin 1%.

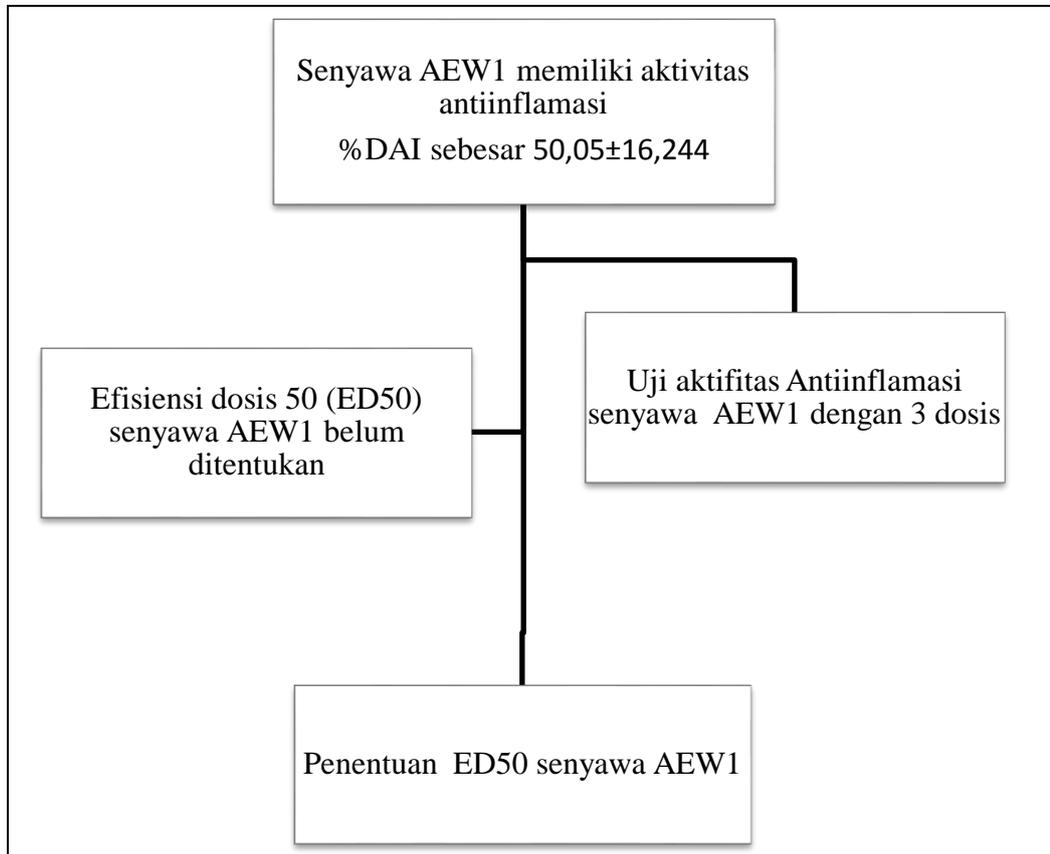
G. Penentuan Effective Dose 50 (ED₅₀)

Obat yang digunakan memberikan respon jika berikatan pada reseptornya, dalam memberikan respon tentunya ada rentang terapi yang disebut dengan *therapeutic index* atau indeks terapi. Indeks terapi sendiri dibatasi dengan dosis efektif atau *effective dose* (ED₅₀) yang merupakan dosis efektif suatu obat pada separuh atau 50% individu. Dalam penggunaan klinik ED₅₀ digunakan untuk menentukan dosis terapi suatu obat

(Ngatidjan, 2006), termasuk juga obat-obat antiinflamasi yang harus memiliki ED_{50} untuk dapat menentukan dosis terapinya.

Penentuan ED_{50} menggunakan metode *induced paw edema* yaitu dengan cara menginduksikan inflamasi pada hewan uji. Setelah diinduksi inflamasi, edema pada hewan uji diukur dengan alat yang disebut plethysmometer. Pengukuran juga diukur setelah pemberian senyawa AEW1 dan natrium diklofenak sebagai antiinflamasi sehingga dapat dihitung daya hambat inflamasi. Untuk memastikan keamanan dan efek suatu obat, dilakukan pengujian dengan menggunakan binatang-binatang percobaan dengan menentukan nilai ED_{50} yaitu dengan menghitung perbandingan dosis dan respon (% daya hambat inflamasi) yang menggunakan regresi linear.

H. Kerangka Konsep



I. Hipotesis

Pada penelitian sebelumnya telah diketahui bahwa senyawa AEW1 dengan dosis 200mg/kgBB memiliki efek anti inflamasi. Hipotesisnya nilai ED_{50} yang akan didapat berada pada dosis sekitar 200mg/kgBB.