

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hasil Penelitian Terdahulu

Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Chan Pit Foong dan Roslinda (2012). Mereka melakukan evaluasi aktivitas anti inflamasi pada ekstrak etanol daun sirsak. Dan hasil yang didapatkan bahwa, ekstrak daun sirsak dapat memperbaiki profil udem pada kaki tikus yang diinduksi oleh CFA (*Complete Freund's Adjuvant*). Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mempunyai khasiat sebagai antiinflamasi.

Kemudian pada tahun 2015, Sari dan Marisyah melakukan uji efektivitas antiinflamasi ekstrak daun sirsak sebagai komplemen natrium diklofenak pada tikus putih jantan galur wistar. Hasil yang didapatkan yaitu pemberian ekstrak daun sirsak pada dosis 25 mg/kgbb sebagai komplemen natrium diklofenak pada dosis 1,125 mg/kgbb menunjukkan efek antiinflamasi sebanding dengan pemberian pada dosis tunggal natrium diklofenak 4,5 mg/kgbb.

Setelah itu, pada tahun 2017, Soekaryo *et al*, melakukan penelitian yaitu melakukan isolasi senyawa pada ekstrak daun sirsak dan didapatkan hasil bahwa ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* Linn) kaya akan alkaloid, flavonoid, terpenoid, tanin dan saponin. Senyawa yang berkhasiat sebagai anti inflamasi pada daun sirsak adalah Gigantetrocin A yang merupakan kandungan dari Acetogenin.

2.2. Landasan Teori

2.2.1. Tanaman

Daun sirsak merupakan salah satu jenis tanaman dari familia *Annonaceae* yang mempunyai banyak manfaat bagi kehidupan manusia. Di Indonesia sirsak tumbuh dengan baik pada daerah yang mempunyai ketinggian kurang dari 1.000 meter di atas permukaan laut. Nama daerah dari sirsak berbagai macam seperti nangka sabrang (jawa), nangka buris (Madura) (Prasetyona, 2012). Tanaman sirsak banyak digunakan sebagai bahan obat dalam pengobatan tradisional,

dikarenakan tanaman sirsak memiliki banyak khasiat yang bermanfaat sebagai pengobatan maupun penyembuhan penyakit. Pengertian berkhasiat sebagai pengobatan yaitu mengandung zat aktif yang berfungsi mengobati penyakit tertentu atau jika tidak mengandung zat aktif tertentu tapi mengandung efek yang sinergis dari berbagai zat yang berfungsi untuk mengobati.

Klasifikasi dari tumbuhan sirsak yaitu :

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Polycarpiceae
Familia : Annonaceae
Genus : Annona
Spesies : *Annona muricata* L. (Sunarjo, 2005).



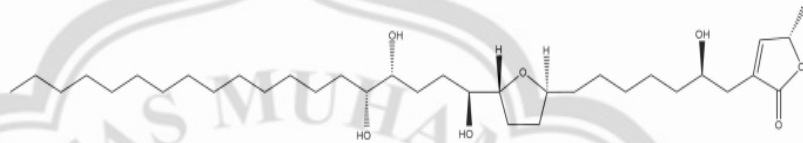
Gambar 2.1 Daun Sirsak (Sunarjono, 2005)

Morfologi dari daun sirsak yaitu berbentuk bulat dan panjang, dengan bentuk daun menyirip dengan ujung daun meruncing, permukaan daun mengkilap, serta berwarna hijau muda sampai hijau tua. Terdapat banyak putik di dalam satu bunga sehingga diberi nama bunga berpistil majemuk. Sebagian bunga terdapat dalam lingkaran, dan sebagian lagi membentuk spiral atau terpencah, tersusun secara hemsiklikis. Mahkota bunga yang berjumlah 6 sepalum yang terdiri dari dua lingkaran, bentuknya hampir segitiga, tebal, dan kaku, berwarna kuning keputih putihan, dan setelah tua mekar dan lepas dari dasar

bunganya. Bunga umumnya keluar dari ketiak daun, cabang, ranting, atau pohon bentuknya sempurna (Sunarjono, 2005).

Daun sirsak mengandung minyak esensial dan secara empiris bermanfaat untuk demam, nyeri, pernapasan, penyakit kulit, parasite internal dan eksternal, infeksi bakteri, hipertensi, peradangan, diabetes dan kanker (Ana V *et al.*, 2016).

2.2.2. Gigantetrocin A



Gambar 2.2. Struktur kimia dari senyawa Gigantetrocin A, Zafra *et al.*(1998)

Senyawa Gigantetrocin A memiliki rumus molekul yaitu $C_{35}H_{64}O_7$ dengan berat molekul 596.878 g/mol (Zafra *et al.*, 1998) dengan kelimpahan ion molekul pada m/z 597.1375 (M+H) (Elisya *et al.*, 2014).

Senyawa Gigantetrocin A merupakan salah satu senyawa asetogenin golongan mono-THF- α -monohidroksilat yang terdapat pada daun sirsak. Senyawa ini merupakan senyawa polar dikarenakan larut pada pelarut polar (Soekaryo *et al.*, 2017).

2.2.3. Ekstraksi

Ekstrak merupakan sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh matahari langsung (Departemen Kesehatan RI, 2000).

Dalam penelitian kali ini peneliti menggunakan metode ekstraksi maserasi. Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk simplisia dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut

dengan konsentrasi dalam sel simplisia. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan (Seidel V, 2006).

2.2.4. Inflamasi

Inflamasi adalah respon normal terhadap cedera jaringan dan infeksi. Ketika proses inflamasi berlangsung, terjadi reaksi vaskular dimana cairan, elemen-elemen darah, sel darah putih (leukosit) dan mediator kimia berkumpul pada tempat cedera jaringan atau infeksi. Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan tubuh untuk menetralkan dan membasmi agen-agen yang berbahaya pada tempat cedera dan untuk mempersiapkan keadaan untuk perbaikan jaringan. Lima ciri khas dari inflamasi, dikenal sebagai tanda-tanda utama inflamasi adalah kemerahan (eritema), panas, pembengkakan (edema), nyeri dan hilangnya fungsi. Dua tahap inflamasi adalah tahap vascular yang terjadi 10-15 menit setelah terjadinya cedera dan tahap lambat. Tahap vascular berkaitan dengan vasodilatasi dan bertambahnya permeabilitas kapiler dimana substansi darah dan cairan meninggalkan plasma dan pergi menuju ke tempat cedera. Tahap lambat terjadi ketika leukosit menginfiltrasi jaringan inflamasi. Berbagai mediator kimia dilepaskan selama proses inflamasi. Prostaglandin yang telah berhasil diisolasi dari eksudat pada tempat inflamasi adalah salah satu diantaranya. Prostaglandin (mediator kimia) mempunyai banyak efeknya, termasuk diantaranya adalah vasodilatasi, relaksasi otot polos, meningkatnya permeabilitas kapiler dan sensitisasi sel-sel saraf terhadap nyeri (Kee dan Hayes, 1996).

Histamin bertanggung jawab pada perubahan yang paling awal yaitu menyebabkan vasodilatasi pada arteriol yang didahului dengan vasokonstriksi awal dan peningkatan permeabilitas kapiler. Hal ini menyebabkan perubahan distribusi sel darah merah. Oleh karena aliran darah yang lambat, sel darah merah akan menggumpal, akibatnya sel darah terdesak ke pinggir, makin lambat aliran sel

darah putih makin menempel pada dinding pembuluh darah makin lama makin banyak. Perubahan permeabilitas yang terjadi menyebabkan cairan keluar dari pembuluh darah dan berkumpul dalam jaringan. Bradikinin bereaksi lokal menimbulkan rasa sakit, vasodilatasi, meningkatkan permeabilitas kapiler. Sebagai penyebab radang prostaglandin berpotensi kuat setelah bergabung dengan mediator lainnya (Mansjoer, 1999).

Asam arakidonat merupakan prekursor dari sejumlah besar mediator inflamasi. Senyawa ini merupakan komponen utama lipid seluler dan hanya terdapat dalam keadaan bebas berada dalam fosfolipid membrane sel. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan, maka enzim fosfolipase diaktivasi untuk mengubah fosfolipid tersebut menjadi asam arakidonat, kemudian sebagian diubah oleh enzim siklooksigenase dan seterusnya menjadi prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan. Bagian lain dari asam arakidonat diubah oleh enzim lipooksigenase menjadi leukotrien (Tjay dan Rahardja, 2002).

Siklooksigenase terdiri dari dua isoenzim, COX 1 dan COX 2. Isoenzim COX 1 terdapat di jaringan seperti di ginjal, paru-paru, platelet dan saluran cerna (Tjay dan Rahardja, 2002). Sedangkan COX 2 tidak terdapat di jaringan, tetapi dibentuk selama proses peradangan oleh sel-sel radang (Rang *et al.*, 2003). Leukotrin yang merupakan mediator radang dan nyeri yang terbentuk melalui jalur lipoksigenase terdiri dari LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , dan LTE_4 , LTC_4 , LTD_4 . Untuk LTE_4 utamanya dibentuk di granulosit eosofil yang dapat berkhasiat sebagai vasokonstriktif di bronki dan mukosa lambung, sedangkan untuk LTB_4 khusus disintesis di makrofaq dan neutrophil alveolar dan bekerja kemotaktis yaitu dengan menstimulus perpindahan lekosit dengan cara meningkatkan mobilitas dan fungsinya. Dengan adanya leukotriene dengan jumlah besar akan menginvasi daerah peradangan sehingga menyebabkan gejala radang juga (Tjay dan Rahardja, 2002). LTB_4 merupakan

kemotaktan yang kuat bagi eosinofil. Leukotrin juga dapat meningkatkan perlekatan eosinofil, degranulasi, dan pembentukan oksigen radikal bebas (Furst dan Munster, 2002).

2.2.5. Gel

Gel ialah suatu sediaan semipadat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel organik kecil atau molekul organik besar, berpenetrasi oleh suatu cairan. Gel merupakan sistem semipadat yang pergerakan medium pendispersinya terbatas oleh sebuah jalinan jaringan tiga dimensi dari partikel – partikel atau makromolekul yang terlarut pada fase pendispersi (Allen *et al.*, 2002).

Menurut Farmakope Indonesia V (2014) sediaan gel kadang – kadang disebut jeli, adalah sistem semipadat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar, yang terpenetrasi oleh suatu cairan. Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai sistem dua fase (misalnya Gel Aluminium Hidroksida). Dalam sistem dua fase, jika ukuran partikel dari fase terdispersi relative besar, massa gel kadang – kadang dinyatakan sebagai magma (misalnya Magma Bentonit). Baik gel maupun magma dapat berupa tiksotropik, membentuk semipadat jika dibiarkan dan dapat menjadi cair pada saat pengocokan.

2.2.6. Kulit

Kulit merupakan lapisan pelindung tubuh dari berbagai macam gangguan dari lingkungan. Secara histologis, kompartemen kulit terdiri dari epidermis, dermis, hipodermis. Secara struktural dan fungsional lapisan epidermis dan dermis dipisahkan oleh membran basal.

Menurut Anief (1997), secara mikroskopik lapisan kulit terbagi menjadi tiga, yaitu :

A. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit yang paling luar dan berfungsi sebagai sawar dasar dari kulit terhadap kehilangan

air, elektrolit, dan nutrisi dari badan dan sawar dasar terhadap penetrasi air dan substansi asing dari luar badan, yang dapat dibagi menjadi 5 yaitu :

1. *Stratum corneum* (lapisan tanduk)

Stratum corneum merupakan lapisan paling luar yang tersusun dari sel mati berkeratinin dan merupakan sawar kulit terhadap kehilangan air. Bila air yang dikandung stratum korneum hilang, kulit akan menjadi kering dan bersisik dan juga jika terjadi dehidrasi stratum korneum sampai kira-kira dibawah 10% air dapat menimbulkan celah, dan membuka jalan bagi substansi iritan dan mikroorganisme masuk ke dalam kulit. Hilangnya stratum korneum memberi jalan penguapan (evaporasi), kekurangan komponen sel, dan terjadi penetrasi substansi asing tanpa ada halangan (Anief, 1997).

2. *Stratum lucidum*

Stratum lucidum merupakan sel-sel permukaan bertanduk setelah mengalami proses diferensiasi. *Stratum lucidum* terdapat dibawah lapisan tanduk dan bertindak juga sebagai sawar, dapat dilihat jelas pada telapak kaki dan tangan (Anderson, 1996)

3. *Stratum granulosum*

Stratum granulosum merupakan dua atau tiga lapis sel gepeng dengan sitoplasma berbutir kasar yang mempunyai inti sel (Wasitaatmadja, 1997). Sel-sel pada *stratum granulosum* ini pipih dan banyak mengandung partikel berwarna gelap yang disebut granula keratohialin.

4. *Stratum spinosum* (lapisan sel duri)

Stratum spinosum merupakan sel yang berbentuk poligonal (banyak sudut) dan mempunyai banyak

tanduk atau spina. *Stratum spinosum* adalah keratinosit yang membentuk keratinin suatu protein fibrosa (Tranggono dan Latifah, 2007).

5. *Stratum germinativum* (lapisan sel basal)

Stratum germinativum merupakan lapisan terbawah epidermis. Di dalamnya terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel yang tidak mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan melalui dendrit diberikan kepada sel-sel keratinosit. Satu sel melanin untuk sekitar 36 sel keratinosit disebut unit melanin epidermal (Tranggono dan Latifah, 2007). Melanin melindungi kulit dari pengaruh sinar matahari yang merugikan. Sebaliknya sinar matahari meningkatkan pembentukan melanosom dan melanin (Prince dan Wilson, 2005)

B. Dermis

Dermis merupakan lapisan dibawah epidermis dan terdiri dari serabut-serabut kolagen dan elastin, yang bertanggung jawab untuk sifat-sifat penting dari kulit. Dermis mengandung pembuluh darah, pembuluh limfe, gelembung rambut, kelenjar lemak (sebasea), kelenjar keringat, otot dan serabut saraf dan *corpus pacini* (Anief, 1997). Lapisan dermis termasuk bagian terpenting pada tubuh, bukan hanya menyediakan gizi, memberikan kekebalan dan menyangga epidermis, tetapi juga berperan dalam mengatur suhu, tekanan dan rasa sakit (Walters, 2007).

C. Hipodermis

Hipodermis merupakan lapisan dibawah dermis, tersusun dari lapisan sel adiposa dan sebagai lambang “bantalan” dari lemak antara kulit dan organ yang berada dibawahnya. Bisa disebut dengan lapisan subkutis, berperan

sebagai isolator panas, menyerap getaran dan untuk penyimpanan energi. Lapisan ini merupakan jaringan sel lemak yang serat elastin. Selain sel lemak, lapisan ini terdiri dari fibroblas dan makrofag. Salah satu peran utama dari hipodermis adalah menopang pembuluh darah dan sistem saraf (Walters, 2007).

2.2.7. Nanopartikel

Nanopartikel merupakan bahan dengan ukuran partikel pada skala nanometer. Beberapa bahan nanopartikel dengan ukuran partikel di atas 100 nm telah berhasil disintesis untuk produk yang berasal dari bahan alam antara lain untuk kurkumin, paclitaxel dan praziquantel dengan ukuran partikel masing-masing adalah 450 nm, 147,7 nm, dan >200 nm, sehingga nanopartikel dapat juga didefinisikan sebagai sistem koloid submikronik (<1 μm). Beberapa penelitian pembuatan material nano juga dilakukan antara lain oleh Dustgani *et al.* (2008) melakukan penelitian tentang pembuatan nanopartikel kitosan sebagai matriks penghantar untuk dexametason, Wu, *et al* (2005) melakukan penelitian tentang pembuatan nanopartikel kitosan sebagai matriks penghantar untuk glycyrrhizinate.

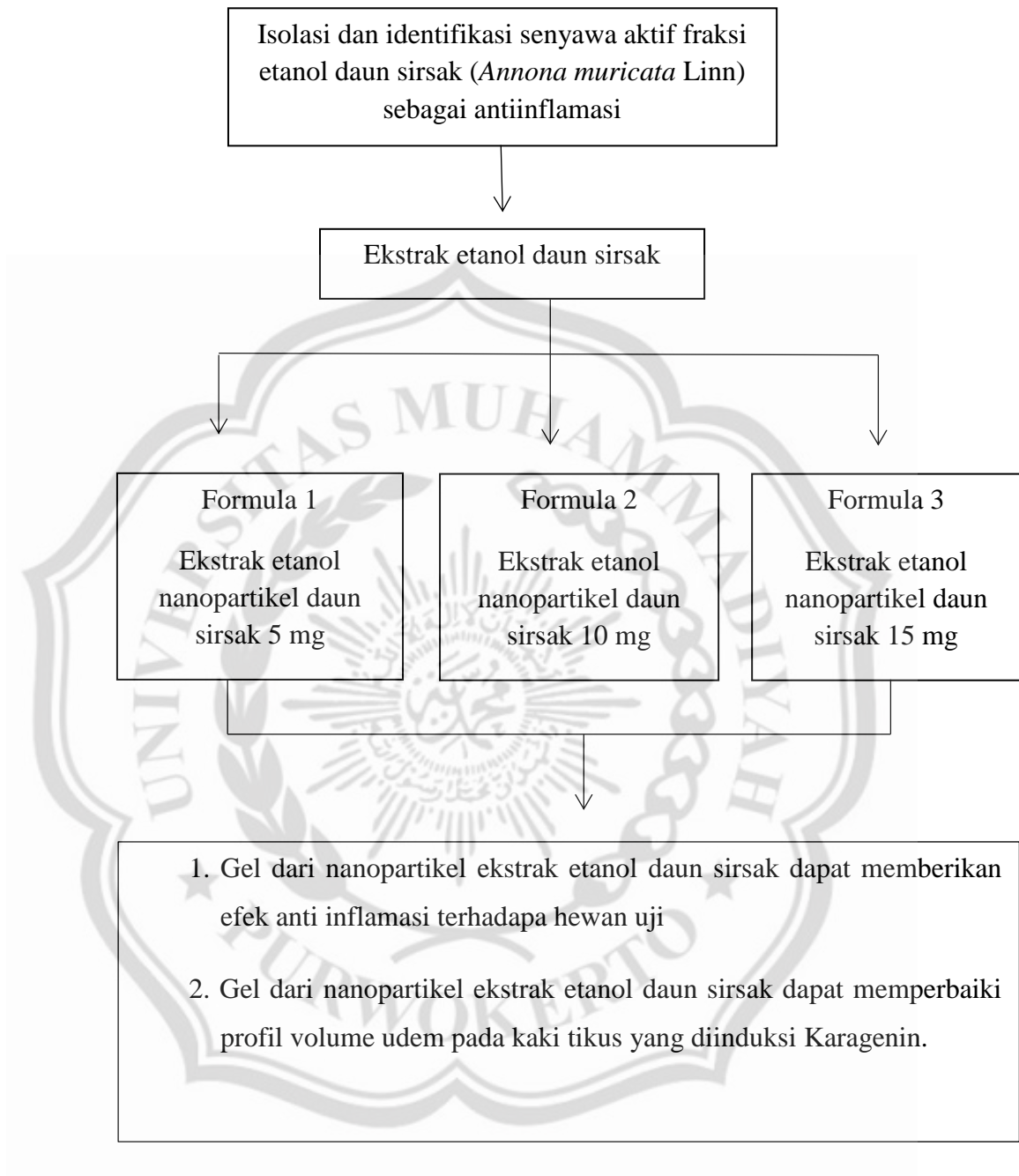
Metode yang digunakan adalah dengan meneteskan vitamin A yang telah didispersikan dalam etanol ke dalam larutan kitosan dalam air deionisasi di dalam ultrasonikator yang berisikan es. Penelitian ini menggunakan kitosan larut air sehingga tidak diperlukan penambahan asam asetat untuk melarutkan kitosan. Nanopartikel kitosan-vitamin A yang terbentuk memiliki ukuran antara 80-208 nm serta Wong, *et al* (2008) melakukan penelitian tentang pembuatan nanopartikel kitosan sebagai peningkat absorpsi sediaan nasal dan target organ otak untuk estradiol. Nanopartikel yang terbentuk memiliki distribusi ukuran 260 nm. Selain itu dalam Rismana, *et al* (2008), Sharma, *et al* (2010) telah melakukan sintesis nanopartikel dan studi ZnO sebagai antibakteri dan antikapang,

sedangkan Martinez-Gutierrez, *et al* (2010) telah melakukan sintesis dan evaluasi sifat antimikroba dan antikapang dari nanopartikel perak dan titanium.

Aplikasi teknologi nano dalam bidang farmasi mempunyai berbagai keunggulan antara lain dapat meningkatkan kelarutan senyawa, mengurangi dosis pengobatan dan meningkatkan absorpsi. Oleh karena itu, bahan nanopartikel banyak digunakan pada sistem penghantaran obat terbaru pada berbagai bentuk sediaan kosmetik dan dermatologikal. Sifat pembawa bahan nanopartikel mempunyai berbagai keuntungan seperti mencegah hidrasi kulit, meningkatkan efek absorpsi, meningkatkan penetrasi zat aktif dan bersifat lepas terkendali (Risman *et al.*, 2014)



2.3. Kerangka Konsep



2.4. Hipotesis

Gel nanopartikel ekstrak daun sirsak memiliki efek antiinflamasi dan dapat memperbaiki profil volume udem pada kaki tikus yang diinduksi oleh karagenin.

