

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

A.1 Uraian Tumbuhan

A.1.1 Sistematika

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Tracheobionta
Super Divisio	: Spermatophyta
Divisio	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Sapindales
Familia	: Rustaceae
Genus	: <i>Citrus</i>
Spesies	: <i>Citrus aurantifolia</i> L.

A.1.2 Nama Lain

Jeruk Nipis memiliki nama lain di tiap daerah dan negara seperti Limah (Arab), Jeruk Nipis (Indonesia), Lime (Inggris), Jeruk Pecel (Jawa), Lima (Spanyol), Limau Asam (Sunda), Lemo (Bali), Lemo Kapasa (Bugis), Kelangsa (Aceh), Usinepese (Ambon), Lemo Kadasa (Makassar), Jeruk Durhga (Madura) dan lain-lain.

A.1.3 Morfologi

Tanaman Jeruk Nipis merupakan tanaman buah tahunan yang berasal dari Asia. Sejak ratusan tahun yang lalu, jeruk nipis sudah tumbuh di Indonesia baik secara alami atau dibudidayakan. Jeruk Nipis tersedia di sepanjang tahun dengan kualitas yang diketahui dari warna, kejernihan dan tekstur kulit, bukan dari ukuran buahnya (Annisa, 2014).

Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* L.) termasuk jenis tumbuhan perdu yang banyak memiliki dahan dan ranting. Tingginya sekitar 0,5 – 3,5 m dengan batang pohon berkayu ulet, berduri dan keras. Tanaman ini memiliki permukaan kulit luar yang berwarna tua dan kusam.

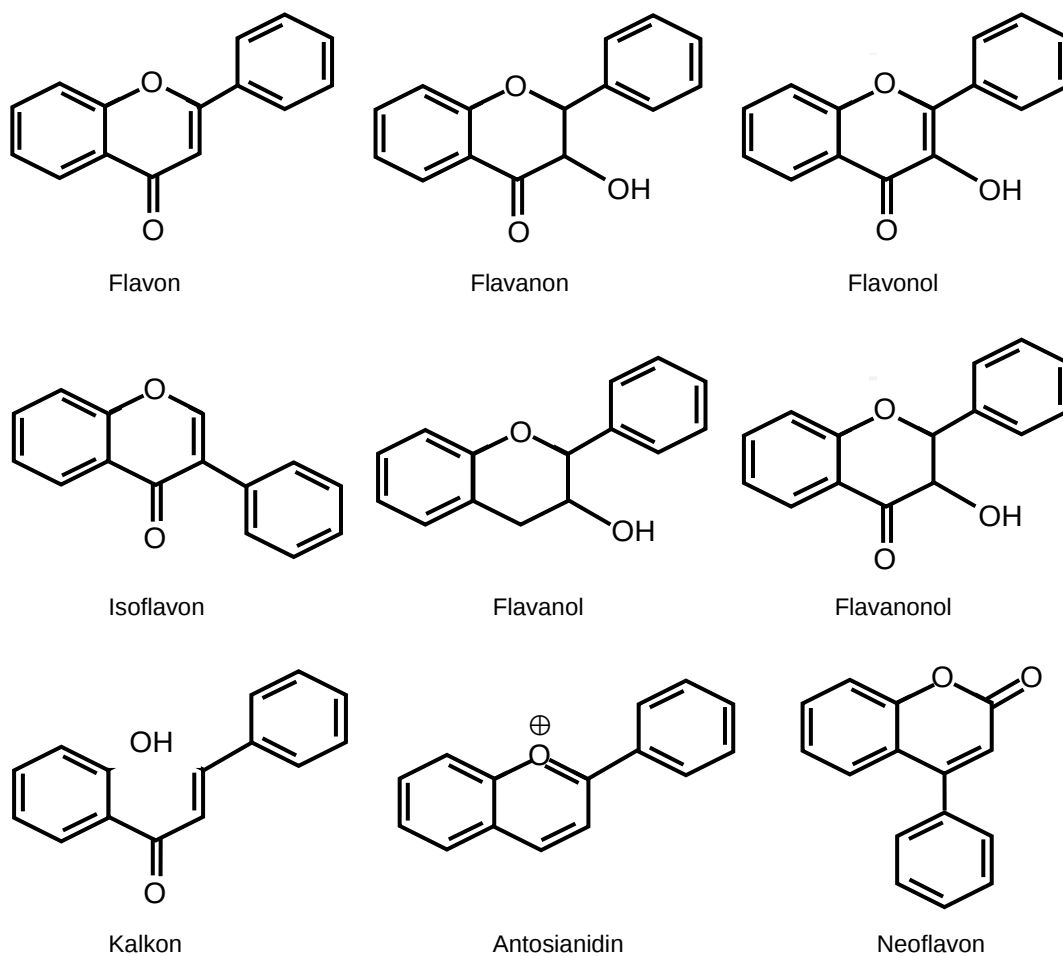
Tanaman Jeruk Nipis pada umur 2,5 tahun sudah mulai berbuah. Buahnya berbentuk bulat besar sebesar bola pingpong dengan diameter 3,5 – 5 cm berwarna (kulit luar) hijau atau kekuning–kuningan. Akar jeruk nipis adalah akar tunggang. Area pertumbuhan tanaman jeruk umumnya adalah tempat–tempat yang memperoleh sinar matahari langsung (Annisa, 2014).

Daun Jeruk Nipis bersifat majemuk, berbentuk elips dengan pangkal membulat, ujung tumpul dan tepi bergerigi. Panjang daunnya mencapai 2,5 – 9 cm dan lebarnya 2 – 5 cm dengan tulang daunnya yang menyirip dengan tangkai bersayap, hijau dan dengan lebar 5 – 25 mm. Bunganya bersifat majemuk yang tumbuh di ketiak daun/ujung batang dengan diameter 1,5 – 2,5 cm (Anisa, 2014).

A.1.4 Kandungan Kimia

Daun Jeruk Nipis mengandung senyawa alkaloid, fenolik, flavonoid, saponin, steroid, tanin sitrat, limonena, lemon kamfer, fellandrena, geranil asetat, kadinena, linalin asetat, asam sitrat 7 – 7,6%, damar, mineral serta vitamin B1 dan C (Annisa, 2014). Jenis senyawa flavonoid dan saponin dari jeruk nipis ini memiliki bersifat sebagai antiinflamasi dan menghambat prostaglandin (Farmasi UGM, 2014).

Flavonoid merupakan senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru dan kuning yang ditemukan dalam tumbuh–tumbuhan. Flavonoid larut dalam air dan cukup stabil dalam pemanasan yang mencapai suhu 100°C (Mitchel, 2011). Senyawa flavonoid terdiri dari beberapa jenis tergantung pada tingkat oksidasi dari rantai propana 1,3–Diarylpropana yang merupakan struktur dasar flavonoid. Lebih dari 2000 jenis senyawa flavonoid yang berasal dari tumbuhan telah diidentifikasi, namun ada tiga kelompok yang umum dipelajari, yaitu: *Anthocyanins*, *Flavonol* dan *Flavones*. Flavonoid secara garis besar dikelompokkan menjadi empat golongan utama, yaitu: *Flavones*, *Flavanone*, *Catechins* dan *Anthocyanins*. Anthocyanins adalah pigmen berwarna yang umumnya terdapat pada bunga berwarna merah ungu dan biru. Struktur Kimia Flavonoid dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Kimia Flavonoid.

Sebagian besar senyawa flavonoid ditemukan di alam dalam bentuk glikosida (Kombinasi gula dan alkohol) dengan unit flavonoidnya terikat pada suatu gula (Warner, 2012).

Flavonoid sebagai antipiretik bekerja seperti aminobenzen yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin (Goodman, 2012). Penghambatan enzim siklooksigenase menyebabkan produksi prostaglandin menurun sehingga *set point* termostat di hipotalamus diturunkan kembali dan demam berkurang (Umar zein, 2012).

Kandungan flavonoid pada daun jeruk nipis diharapkan mampu menunjukkan khasiatnya sebagai antipiretik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman yang mengandung flavonoid seperti daun prasman memiliki efek antipiretik (Kalay, 2014).

A.1.5 Khasiat

Pengobatan tradisional daun jeruk nipis berkhasiat sebagai obat batuk, penurun panas, difteri, jerawat, pencegah rambut rontok, ketombe, malaria, menghilangkan bau badan dan mengatasi keriput pada wajah (Annisa, 2014).

Demam atau panas, tanaman ini sering digunakan pada pasien yang terinfeksi malaria. Pada demam, 3 lembar daun jeruk nipis dan beberapa tanaman obat lainnya direbus secara bersamaan, air disaring lalu diminum pagi dan sore (Annisa, 2014).

A.2 Demam

A.2.1 Defenisi

Demam adalah respon yang terkoordinasi akibat adanya stimulus imun (biologis maupun kimiawi), berupa peningkatan suhu inti tubuh yang melebihi normal, meliputi tiga fase klinis yaitu: fase dingin, fase demam dan fase kemerahan.

Fase dingin merupakan fase di mana terjadi kenaikan suhu tubuh menuju *set point* yang baru di hipotalamus. Fase demam terjadi ketika suhu tubuh sudah mencapai *set point* baru dan tercapai keseimbangan antara produksi dan pengeluaran panas. Sedangkan, fase kemerahan terjadi ketika *set point* suhu tubuh kembali normal, ditandai dengan berkeringat dan kulit kemerahan karena vasodilatasi pembuluh darah. Respon fase akut yang terlibat dalam proses adaptif ini adalah sistem otonom, tingkah laku dan neuroendokrin (Umar zein, 2012).

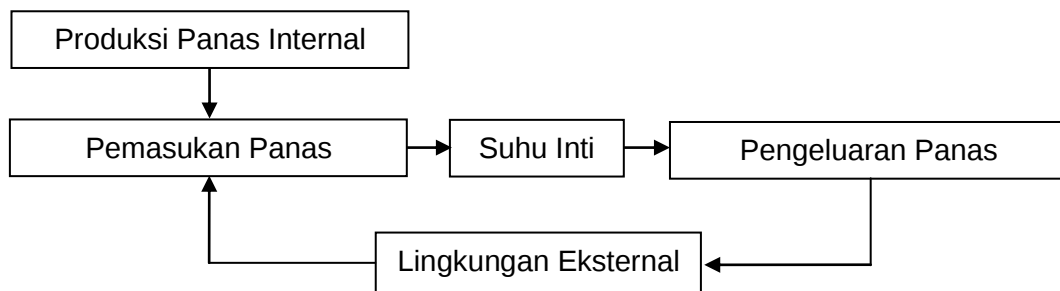
Secara umum suhu tubuh manusia normal berkisar antara 36 – 37,5°C. dikatakan demam (febris/pireksia), bila suhu tubuh lebih dari 37,5°C (Umar zein, 2012). Perubahan *set point* suhu tubuh dipertahankan dengan menyimpan dan pembentukan panas tubuh sampai agen penginduksi demam hilang dari tubuh.

A.2.2 Patofisiologi

Dalam keadaan normal, suhu tubuh dijaga keseimbangannya antara produksi dan pengeluaran panas tubuh. Pengaturan suhu tubuh ini dilakukan melalui mekanisme umpan balik (*feed back*) dan diatur oleh pusat pengaturan suhu yang di hipotalamus (Umar zein, 2012). Dua jenis sinyal akan dihantarkan menuju neuron–neuron pada hipotalamus anterior preoptik dan hipotalamus

posterior. Pertama dari saraf perifer yang mencerminkan reseptor–reseptor untuk hangat dan dingin, dan yang kedua dari temperatur darah yang membasahi daerah ini. Pengintegrasian sinyal dilakukan oleh pusat termoregulasi hipotalamus untuk mempertahankan temperatur normal (Weissman dkk., 2011).

Konsep terpenting pengaturan suhu tubuh adalah keseimbangan antara pemasukan dan pengeluaran panas. Pemasukan panas terjadi melalui produksi panas internal (terutama dari aktivitas otot dan laju metabolisme) dan penambahan panas dari lingkungan eksternal. Sedangkan pengeluaran panas terjadi melalui pengurangan panas dari permukaan tubuh ke lingkungan eksternal dengan cara radiasi, konduksi, konveksi dan evaporasi. Alur termoregulasi dijelaskan dalam Gambar 2.



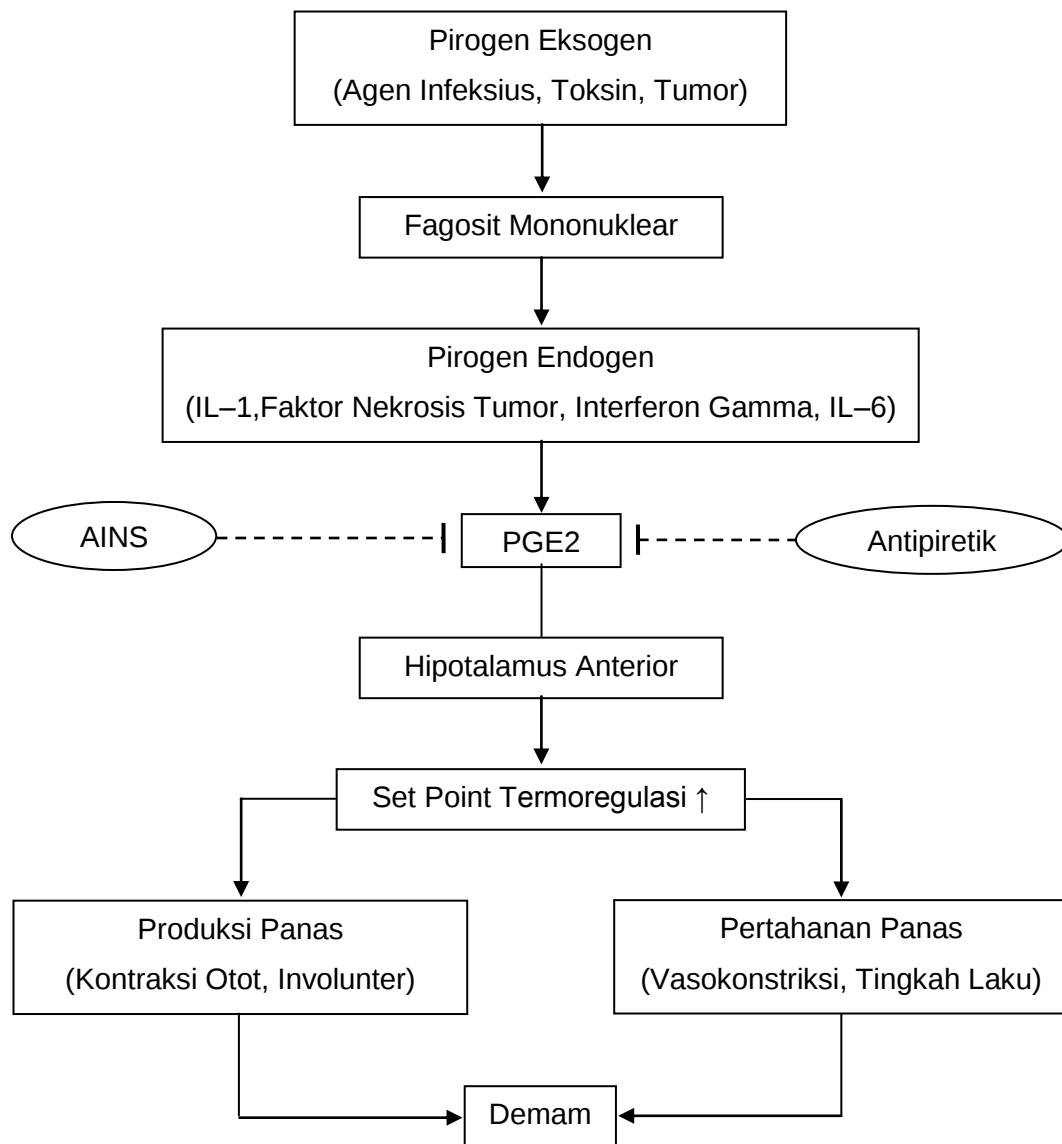
Gambar 2. Pemasukan & Pengeluaran Panas

Respon demam merupakan reaksi yang melibatkan sitokin sebagai perantara terjadinya kenaikan suhu tubuh, membangkitkan reaksi fase akut, mengaktifkan sistem imun dan endokrin. Sitokin yang tersekresi membuat patokan (*set point*) yang lebih tinggi, pada keadaan ini pengaturan suhu tubuh (termoregulasi) tetap berlangsung (Elyzabeth, 2013). Semua mekanisme untuk meningkatkan suhu tubuh terlibat ketika *set point* tubuh mulai meninggi, termasuk regulasi penyimpanan dan pembentukan panas. Perubahan *set point* menyebabkan aktivasi sistem saraf simpatis yang menginduksi vasokonstriksi pembuluh darah kulit, menghambat aktivitas kelenjar keringat, mengaktifkan pusat menggigil di hipotalamus, sehingga produksi panas meningkat.

Penyebab kenaikan *set point* termostat tubuh di hipotalamus adalah suatu zat pirogenik yang terbentuk sebagai respon dari infeksi atau inflamasi (Davis, 2011). Pirogen terbagi menjadi eksogen dan endogen, dimana pirogen eksogen berasal dari luar hospes, sedangkan pirogen endogen diproduksi oleh hospes yang umumnya terbentuk sebagai respon terhadap stimulan awal yang

biasanya timbul oleh karena infeksi atau inflamasi. Pirogen endogen dihasilkan baik secara sistemik maupun lokal kemudian memasuki sirkulasi dan menyebabkan demam pada tingkat pusat termoregulasi di hipotalamus atau thermoregulatory centre (Dinarelo dkk., 2011).

Pirogen endogen menginduksi pembentukan prostaglandin (PG) terutama prostaglandin E2 (PGE2) yang selanjutnya bekerja di hipotalamus untuk membangkitkan reaksi demam (Weissman dkk., 2011). Prostaglandin E2 disintesis melalui tiga langkah yaitu: (1) konversi membran fosfolipid menjadi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase A2; (2) asam arakidonat kemudian dikonversikan menjadi prostaglandin H2 atau asam endoperoksida (PGH2) oleh enzim siklooksigenase (COX); (3) PGH2 kemudian diisomerisasi menjadi zat-zat prostaglandin (PGF2), prostasiklin (PGI₂) dan tromboksan (TX A2) (Tjay dan Rahardja, 2013). Ringkasan patofisiologi demam dan biosintesis prostaglandin dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.

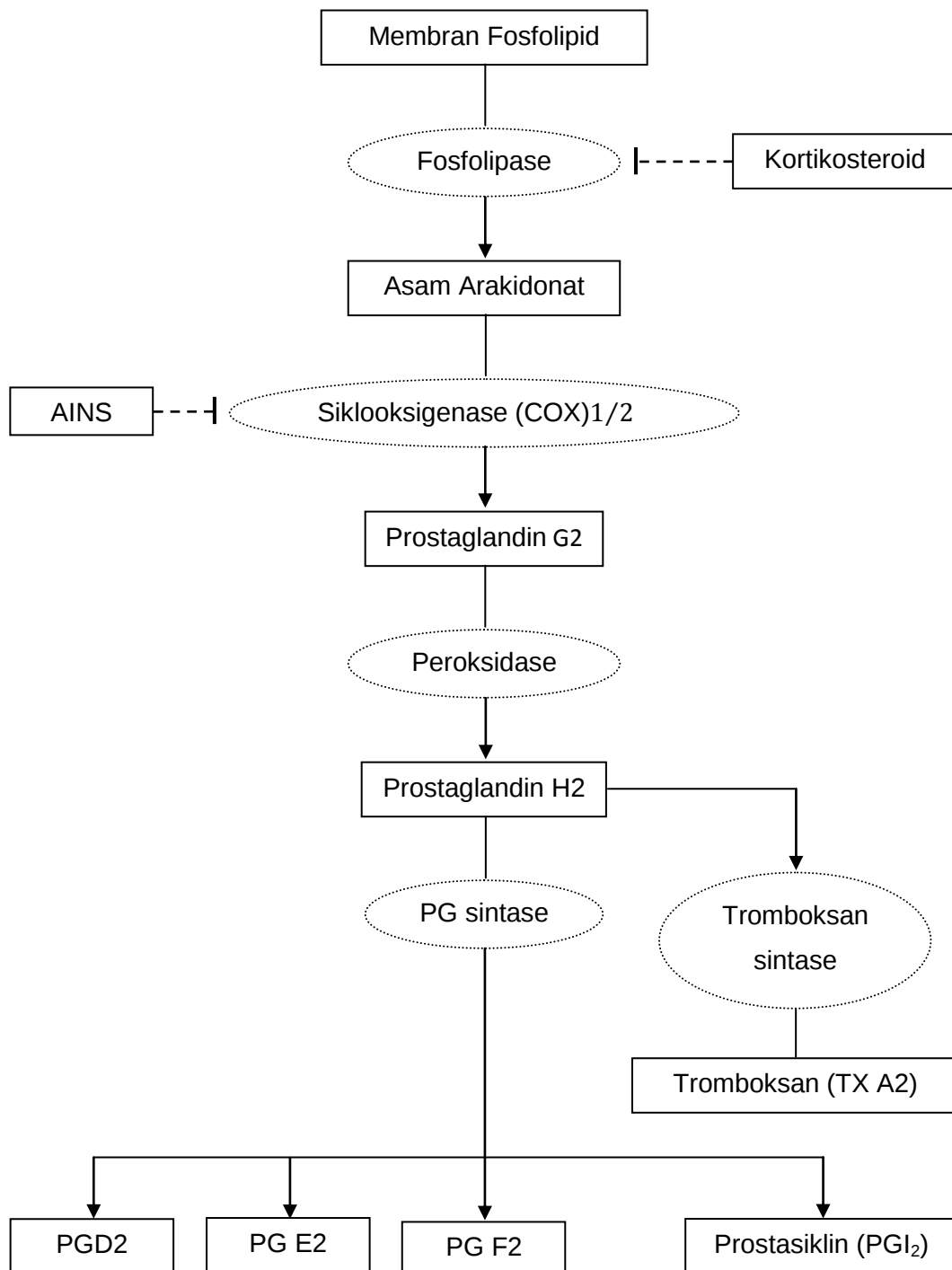


Keterangan:

————→ : Meningkatkan atau merangsang

-----| : Menghambat

Gambar 3. Ringkasan Patofisiologi Demam



Keterangan:

-----| : Menghambat

Gambar 4. Ringkasan Biosintesis Prostaglandin

A.3 Antipiretik

Antipiretik adalah obat yang dapat menekan atau mengurangi peningkatan temperatur tubuh yang tidak normal (Kamienski, 2015). Demam merupakan gejala yang sering terjadi pada suatu penyakit infeksi dan yang lain. Oleh karena itu, obat antipiretik sangat sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat simptomatis.

Hampir semua semua obat analgesik perifer (non opioid) bersifat antipiretik. Oleh sebab itu, istilah analgesik–antipiretik sering dipakai sebagai suatu kesatuan. Obat analgesik–antipiretik bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam biosintesis prostaglandin (Tjay dan Rahardja, 2013).

Perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin akan dibantu oleh enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase memiliki dua isoform yaitu enzim siklooksigenase–1 (COX–1) dan siklooksigenase–2 (COX–2). Enzim COX–1 terdapat di kebanyakan jaringan tubuh, antara lain di pelat-pelat darah, ginjal dan saluran cerna. Zat ini berperan pada pemeliharaan perfusi ginjal, homeostatis vaskuler, penyedia prekursor prostaglandin untuk sintesis tromboksan dan melindungi lambung dengan jalan membentuk bikarbonat dan lendir, serta menghambat produksi asam. Penghambatan COX–1 menghindari pembentukan prostasiklin (PGI_2) yang berdaya melindungi mukosa lambung dan ginjal, sehingga demikian bertanggung jawab untuk efek samping iritasi lambung-usus serta froktosisitasnya (Tjay dan Rahardja 2013).

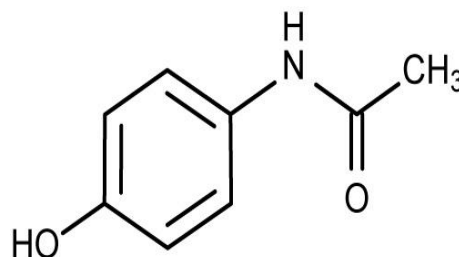
Kenaikkan temperatur tubuh pada keadaan demam diinisiasi oleh sitkoin–pirogen seperti interleukin–1, interleukin–6 dan faktor nekrosis tumor α (TNF α). Sitokin pirogen tersebut menstimulasi enzim siklooksigenase–2 (COX–2) yang terdapat dalam sel endotel perivaskuler di hipotalamus. Setelah terstimulasi, produksi prostaglandin E2 (PGE2) meningkat dan menyebabkan naiknya *set point* suhu tubuh sehingga terjadi demam. Penghambatan aktivitas enzim COX–2 oleh obat antipiretik akan menurunkan prostaglandin E2 tersebut sehingga *set point* suhu tubuh kembali normal (Mozayani, 2012).

Obat–obat analgesik–antipiretik dikelompokkan menjadi beberapa golongan yaitu:

1. Golongan Parasetamol

Preparat terpenting dan paling banyak digunakan dalam golongan ini adalah asetaminofen atau parasetamol. Asetaminofen adalah metabolit dari fenasetin, yang dahulu banyak digunakan sebagai analgesik. Setelah diketahui bahwa asetaminofen bersifat nefrotoksik dan karsinogenik, penggunaannya diawasi dan dikurangi. Penggunaan asetaminofen dalam jangka panjang dapat menyebabkan nefropatianalgesik (Tjay dan Rahardja, 2013).

Rumus Molekul	: $C_8H_9NO_2$
Berat Molekul	: 151,16
Pemerian	: Serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit.
Kelarutan	: Larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1N, mudah larut dalam etanol.
Rumus bangun	:



Kegunaan	: Analgetik dan Antipiretik
----------	-----------------------------

Asetaminofen mempunyai khasiat analgesik–antipiretik, tetapi efek antiinflamasinya sangat lemah. Asetaminofen dianggap analgesik–antipiretik paling aman dan dijual bebas untuk swamedikasi karena jarang menimbulkan efek samping. Asetaminofen dapat digunakan oleh ibu hamil dan menyusui. Absorpsi asetaminofen di usus bersifat cepat dan tuntas sementara secara rectal lebih lambat.

Asetaminofen bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam sintesis prostaglandin E2, sehingga *set point* suhu tubuh akan menurun (Goodman, 2012). Senyawa alami seperti flavonoid sebagai antipiretik bekerja dengan cara yang sama seperti asetaminofen. Asetaminofen memiliki selektivitas penghambatan siklooksigenase pada system nervus sentral dan memiliki efek yang lemah pada saluran gastrointestinal sehingga asetaminofen jarang menimbulkan efek samping pada lambung.

2. Golongan Asam Salisilat

Contoh dari golongan salisilat adalah aspirin (asetosal) yang merupakan obat standar untuk analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Secara sistemik, aspirin digunakan sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi dan antigout. Efek samping penggunaan aspirin yang sering adalah iritasi lambung & reaksi alergi.

3. Golongan Pirazolon

Contoh dari golongan pirozolon yang umum digunakan adalah dipiron (antalgin). Dipiron digunakan hanya sebagai analgesik–antipiretik karena efek antiinflamasinya lemah. Penggunaan dipiron dapat menimbulkan efek samping berupa agranulositosis, anemia aplastik dan trombositopenia.

4. Golongan AINS lainnya

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) lainnya yang cukup sering digunakan adalah asam mefenamat, diklofenak dan ibuprofen. Asam mefenamat adalah derivat dari asam fenamat. Penggunaan asam mefenamat sering menimbulkan efek samping berupa iritasi lambung. Diklofenak merupakan derivat asam fenilasetat, sedangkan ibuprofen tidak dianjurkan untuk wanita hamil (Syamsudin, 2013).

A.4 2,4–Dinitrofenol

2,4–Dinitrofenol merupakan senyawa yang sering digunakan dalam eksperimen untuk menginduksikan demam pada hewan percobaan.

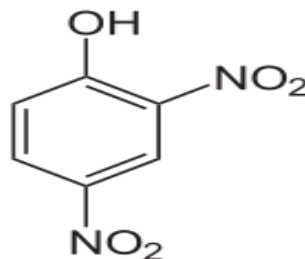
Rumus Molekul : $C_6H_4N_2O_5$

Berat Molekul : 184,11

Pemerian : Merupakan kristal agak kuning.

Kelarutan : Sulit larut dalam air dingin, larut dalam air hangat $CHCl_3$, alkohol, benzene dan pelarut alkali.

Rumus bangun :



Kegunaan : Sebagai racun, peptisida, bahan pewarna pabrik, sebagai reagen, untuk mendeteksi ion K^+ dan NH_4 .

A.5 Ekstrak

Yang dimaksud dengan ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi bahan baku yang telah ditetapkan (Farmakope Indonesia Edisi V, 2014).

Ada beberapa metode dasar ekstraksi yang dipakai untuk penyarian yaitu maserasi dan perkolasi. Pada penelitian ini ekstrak dibuat secara maserasi dengan menggunakan cairan penyari etanol 70%.

Cara maserasi:

Simplisia ditimbang sebanyak 10 bagian dimasukkan ke dalam wadah. Tambahkan cairan penyari etanol sebanyak 75 bagian masukkan ke dalam wadah, aduk-aduk, tutup dengan rapat, diamkan selama 5 hari (selama pendiaman, diaduk minimal sebanyak 3 kali). Saring dengan kain penyaring. Ampas dibilas dengan etanol sampai diperoleh 100 bagian. Masukkan ke dalam wadah tertutup rapat, diamkan selama 2 hari di tempat gelap. Enap tuangkan, masukkan ke dalam wadah yang sesuai (Amelia, 2011).

A.6 Hewan Percobaan

Hewan percobaan adalah spesies–spesies hewan yang dipelihara di laboratorium secara intensif dengan tujuan digunakan pada penelitian baik di bidang obat–obatan ataupun zat kimia yang berbahaya atau berkhasiat bagi umat manusia.

Ada bermacam–macam hewan yang dijadikan percobaan atau penelitian antara lain jenis hewan kecil seperti Mencit, Merpati, Tikus, Kelinci dan lain sebagainya.

Untuk mendapatkan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas standar dibutuhkan beberapa fasilitas dalam pemeliharaannya antara lain fasilitas kandang yang bersih, makanan dan minuman yang bergizi dan cukup, pengembangbiakan yang terkontrol serta pemeliharaan kesehatan hewan itu sendiri.

Penelitian ini menggunakan Merpati (*Columbia olivia*) sebagai hewan percobaan karena Merpati masih tahan pada suhu tubuh 42°C. Merpati yang digunakan adalah Merpati jenis kelamin jantan dan betina serta sehat.

Ciri –ciri Merpati sehat antara lain:

- a) Tingkah laku Merpati lincah.
- b) Matanya bening.
- c) Bulunya mulus/tidak kusut.

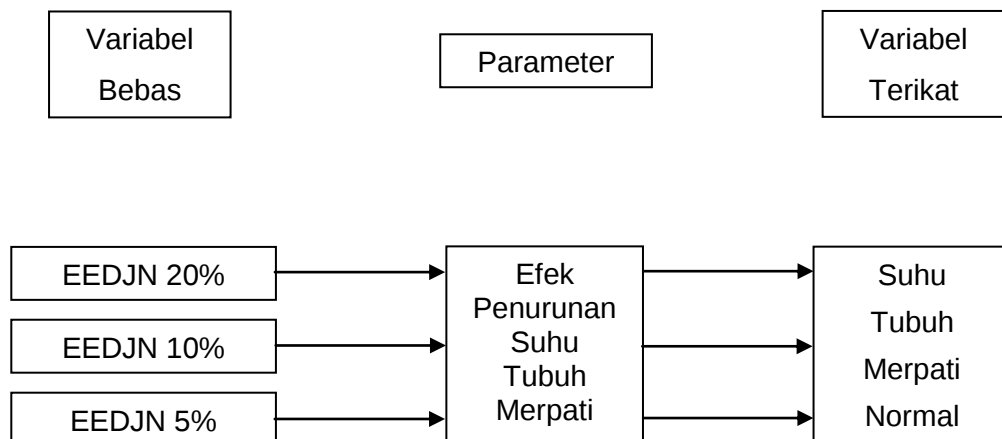
Ciri–ciri Merpati yang tidak sehat antara lain:

- a) Merpati bergerak lambat dan malas.
- b) Matanya sayu, sering memejamkan mata dalam waktu yang cukup lama.
- c) Bulunya terlihat kusam dan kusut.

Untuk menjaga Merpati agar tetap sehat, ada beberapa hal yang perlu diperhatikan:

- a) Lingkungan harus bersih, nyaman dan sehat seperti kandang yang kering, ventilasi yang baik.
- b) Makanan yang diberikan harus bermutu baik.
- c) Minuman Merpati harus diberikan secara teratur.
- d) Keadaan Merpati harus diamati setiap hari, jika ada gejala Merpati kurang sehat harus segera diatasi.

B. Kerangka Konsep



C. Defenisi Operasional

1. Demam adalah respon yang terkoordinasi akibat adanya stimulus imun (biologis maupun kimiawi), berupa peningkatan suhu inti tubuh yang melebihi normal.
2. Antipiretik adalah obat yang dapat menekan atau mengurangi peningkatan temperatur tubuh yang tidak normal.

3. Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi bahan baku yang telah ditetapkan.
4. Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis 20% adalah Sediaan yang diperoleh dari ekstrak kental yang dibuat dengan cara maserasi dan ditimbang sebanyak 20 gram, lalu ditambah CMC 0,5% b/v hingga 50 ml.
5. Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis 10% adalah Sediaan yang diperoleh dari ekstrak kental yang dibuat dengan cara maserasi dan ditimbang sebanyak 10 gram, lalu ditambah CMC 0,5% b/v hingga 50 ml.
6. Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis 5% adalah Sediaan yang diperoleh dari ekstrak kental yang dibuat dengan cara maserasi dan ditimbang sebanyak 5 gram, lalu ditambah CMC 0,5% b/v hingga 50 ml.
7. Suspensi 2,4-Dinitrofenol adalah zat yang bersifat toksik (racun).

D. Hipotesis

Ekstrak Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* L.) memiliki Efek Antipiretik pada Merpati.