

ABSTRACT

The rhizome of *Gynura pseudo-china* D.C. extract was evaluated for anti-inflammatory activity on an experimental animal model. The polar fraction of the extract exhibited a profound anti-inflammatory activity on the carragenin induced paw edema in rats. The dose-response regression lines of both the polar fraction of the extract and ASA at the third hour after carragenin injection were found to be parallel. The high positive correlation of the dose-response curves of both substances suggested the dose-related manner of their anti-inflammatory effect.

PENDAHULUAN

Obat-obatan yang dipakai untuk pengobatan anti-inflamasi dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok pertama adalah obat-obatan anti-inflamasi non-steroid (OAINS). Yang terbanyak dari kelompok ini adalah senyawaan-senyawaan asam organik dan beberapa adalah senyawaan non-asam. Kelompok ini banyak sekali dipakai dan paling banyak terjual, seperti aspirin, ibuprofen, naproksen, dsb. Kelompok kedua adalah obat-obat anti-inflamasi steroid. Kelompok ketiga disebut "second line anti-inflammation drugs" dengan karakteristik "slow onset" dan efek samping yang besar (Shearn, 1982). Contohnya adalah garam-garam emas, penisilamin, hidroklorokuin dan nrotoprim. OAINS dan steroid dapat menekan inflamasi dan simptom-simptomnya, namun efek samping yang ditimbulkannya sering perlu penghentian pemberian obat-obat tersebut. Alternatif dari penggunaan ketiga kelompok obat-obat anti-inflamasi tersebut ditujukan kepada tumbuhan yang mengandung kandungan kimia yang aktif secara farmakologik. Penelitian terhadap tumbuhan ini berkembang cukup pesat (Arlian, 1991). Tumbuhan *Gynura pseudo-china* D.C. adalah species yang berasal dari India, dibudidayakan secara ekstensif di provinsi negeri Timor. Tumbuhan ini dipandang sebagai anti-inflamasi alat hidup. Tumbuhan ini mempunyai umbi yang dipakai secara eksternal ataupun internal apabila sirkulasi darah terganggu terutama apabila noda-noda biru dan "blotches" karena pukulan. Daun dipakai untuk mengobati jerawat, dan dibanbuik dalam air garam digunakan untuk menstruasi yang tidak teratur. Di Indo-China tapal daun tumbuhan ini digunakan untuk menyembuhkan tumor buah dada, yaitu dengan menempelkan tapal tersebut pada tumor. Cara terakhir ini juga digunakan untuk menyembuhkan penyakit kulit yang menyebabkan demam dan "deep-ted inflammation" (Berkill, 1966). Tumbuhan ini juga dipakai oleh masyarakat untuk mengobati penyakit rematik, asma, demam serta pembunuh rasa sakit. Penelitian secara laboratoris menunjukkan bahwa fraksi polar ekstrak daun tumbuhan ini mempunyai efek inhibisi yang besar terhadap pembentukan edema pada kaki belakang tikus yang diinduksi dengan karagen (Dahlau, 1999).

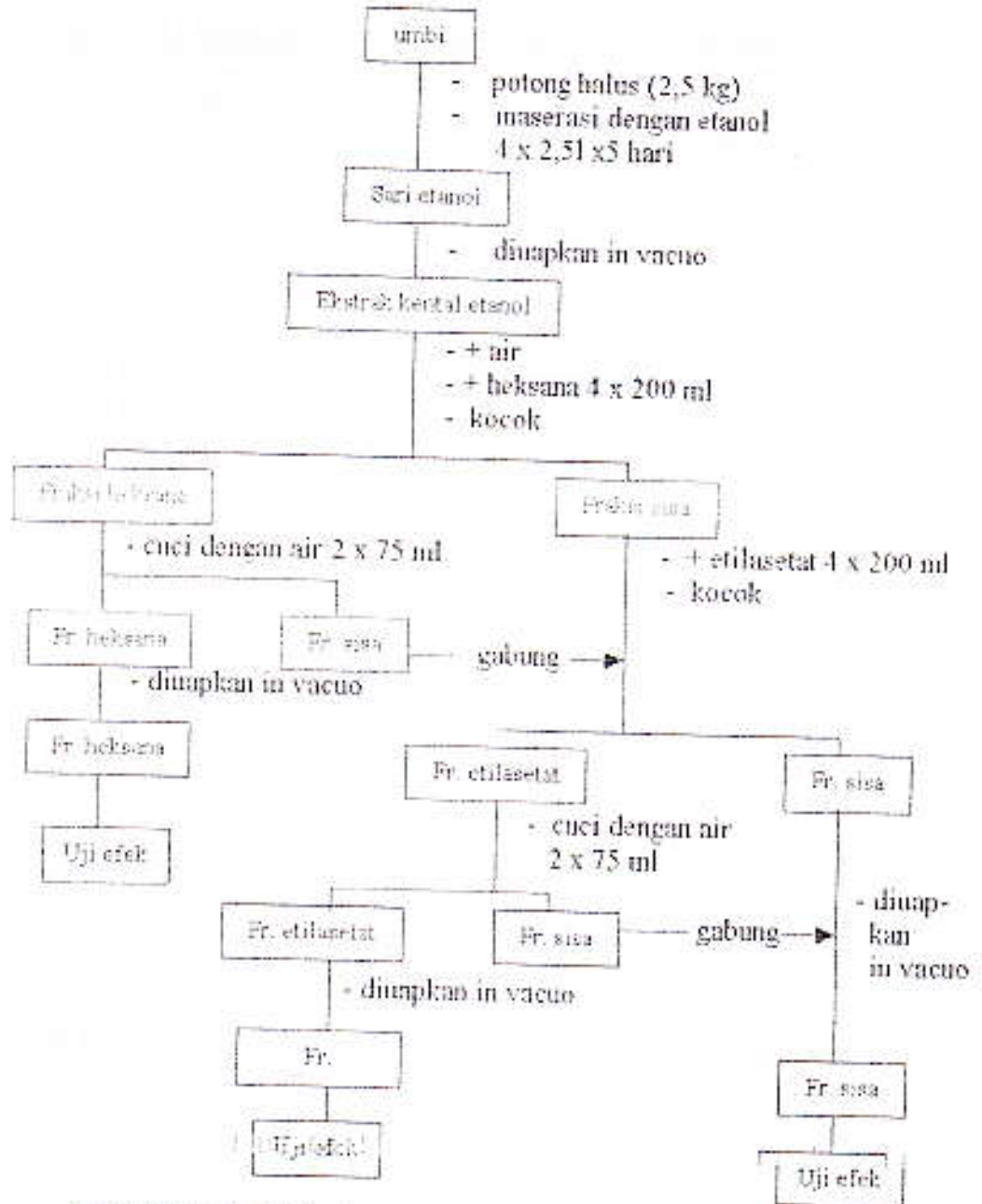
BAHAN DAN METODA

Identifikasi tumbuhan: Identifikasi tumbuhan dilakukan di Herbarium Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Padang.

Ekstraksi dan fraksinasi: Umbi *Gynura pseudo-china* D.C

Skema penyarian umbi tumbuhan *Gynura pseudo-china* D.C

Skema penyarian umbi digambarkan sebagai berikut :



- **Hewan-hewan percobaan:** Tikus putih jantan yang digunakan adalah dari galur Wistar. Semua hewan diklimasikan sekurang-kurangnya 5 hari sebelum percobaan.

Pemberian obat: Larutan polisorbit 80 (Tween 80) 5% digunakan sebagai pembawa untuk obat yang dites. Obat yang dites diberikan secara intraperitoneal

dengan volume ekuivalen dengan 0,5 ml / 100 g berat badan hewan. Hewan-hewan kelompok kontrol hanya menerima pembawa (Tween 80) dengan volume yang sama.

Edema telapak kaki belakang tikus yang diinduksi dengan karagen: Percobaan ini dilakukan untuk menyelidiki efek inhibisi obat-obat anti-inflamasi atas pembentukan edema yang diinduksi oleh karagen. Tikus yang dipakai mempunyai berat antara 170-200 g, aspirin, fraksi-fraksi dari ekstrak umbi tumbuhan *Gynura pseudo-china* D.C. dan pembawa kontrol diberikan secara intraperitoneal kepada masing-masing kelompok yang terdiri dari lima lima tikus 30 menit sebelum injeksi karagen. Suspensi karagen disiapkan dalam larutan NaCl fisiologis. Hewan dimasukkan ke dalam sangkar plastik dan telapak kaki belakang kanan disterilkan dengan etanol 70%. Volume kaki hewan ditentukan sebelum injeksi dan 1, 3 dan 5 jam sesudah injeksi karagen.

Volume edema kaki dan persen inhibisi masing-masing obat yang dites diperoleh dengan formula berikut ini.

$$VE_x = VEx - Vko$$

$$\% IE = \frac{VE_{\text{kelompok kontrol}} - VE_{\text{kelompok yang dites}}}{VE_{\text{kelompok kontrol}}} \times 100\%$$

dimana:

VEx = Volume edema pada waktu x (ml)

Vkx = Volume telapak kaki pada waktu x (ml)

Vko = Volume telapak kaki normal diukur sebelum injeksi karagen (ml)

IE = Inhibisi edema oleh substansi yang dites pada waktu x

Pemberian dosis: Dosis untuk asam asetilsalisilat sebagai pembanding adalah 50, 100 dan 150 mg/kg BB hewan percobaan, sedangkan dosis untuk fraksi yang aktif dari ekstrak umbi tumbuhan ini adalah 300, 600 dan 900 mg/kg BB hewan percobaan. Pengulangan untuk masing-masingnya dilakukan 5 kali.

Analisis Statistik: Student's t-test digunakan untuk mengevaluasi signifikansi perbedaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Inflamasi adalah suatu perubahan-perubahan jaringan yang mempunyai pembuluh-pembuluh darah terhadap kerusakan yang disebabkan oleh mikroorganisme, trauma fisik, kerusakan karena panas, radiasi, benda-benda asing dan lain-lainnya (Cawson, 1982). Jaringan yang mengalami inflamasi mempertahankan vitalitasnya dengan munculnya ciri-ciri klasik inflamasi yaitu aliran darah meningkat, vasodilatasi, akumulasi sel dan eksudat kaya protein, nyeri, demam dan gatal-gatal. Pada jaringan yang mengalami inflamasi ditemukan mediator-mediator inflamasi

seperti histamin, bradikinin, prostaglandin dan lain-lain (Dale dan Foreman, 1993; Vane, 1957). Pemberian obat-obat anti-inflamasi dimaksud untuk menghambat sintesis mediator-mediator tersebut.

Hewan percobaan seperti tikus atau mencit digunakan untuk menyelidiki perjalanan response inflamasi dan untuk mengevaluasi aktivitas anti-inflamasi senyawa kimia. Beberapa iritantia telah dipakai sejak lama untuk menginduksi pembengkakan telapak kaki tikus. Iritantia ini termasuk formalin, kaolin, dekstran, ragi, karagen dan lain-lain (Cryglesky, 1977). Iritantia yang umum dipakai adalah karagen yang mempunyai keunggulan komparatif dari iritantia lain (Winter, Risley dan Nuss, 1962).

Pada penelitian ini plethimometer dipakai untuk mengukur volume edema telapak kaki hewan percobaan yang diinduksi dengan karagen. Asam asetilsalisilat (AAS), suatu obat anti-inflamasi non-steroid yang terkenal, dipakai dalam penelitian ini sebagai obat pembanding. Mekanisme anti-inflamasinya meliputi inhibisi biosintesis prostaglandin, interaksi dengan mediator-mediator inflamasi tertentu (bradikinin, histamin dsb), stabilisasi membran lisosom dan inhibisi permeabilitas vaskuler (Higgs, Flower dan Vane, 1979; Piliero and Colombo, 1969). Pada model edema telapak kaki hewan percobaan ini efek inhibisi dari senyawa apa saja biasanya dievaluasi pada jam ketiga sesudah injeksi karagen, yaitu waktu edema mencapai level maksimum.

Hasil percobaan yang diperoleh dari fraksi heksana dan fraksi etilasetat dari ekstrak umbi tumbuhan *Cynara pseudo-oliva DC.* ini masing-masing pada dosis 600 mg / kg BB tidak memberikan efek inhibisi, sedangkan fraksi sisa (fraksi polar) memberikan efek inhibisi yang signifikan pada model edema telapak kaki tikus. Untuk fraksi yang memberikan efek inhibisi ini percobaan dilakukan pada pada dosis 300 mg / kg BB dan 900 mg / kg BB, sedang untuk AAS pada dosis 50 mg / kg BB, 100 mg / kg BB dan 150 mg / kg BB. Dosis yang pada lebih kecil untuk AAS karena AAS merupakan zat murni (lihat tabel 1).

Tabel 1. Efek inhibisi fraksi polar dari ekstrak umbi tumbuhan *Cynara pseudo-oliva DC.* dan AAS pada edema telapak kaki tikus yang diinduksi dengan karagen.

Obat	Dosis (mg/kg BB)	Waktu sesudah injeksi karagen					
		1 jam		3 jam		5 jam	
		VE (ml)	%IE	VE (ml)	%IE	VE (ml)	%IE
kontrol	-	0,22±0,04	-	0,62±0,033	-	0,73±0,07	-
	50	0,14±0,04	40,91	0,52±0,05	16,13	0,67±0,05	8,22
	100	0,07±0,02*	59,09	0,29±0,06***	53,23	0,47±0,06***	35,62
Fr pol	150	0,06±0,03*	63,64	0,23±0,04***	62,90	0,33±0,06***	54,79
	300	0,11±0,05	50,00	0,46±0,06	25,81	0,60±0,04	17,89
	600	0,08±0,04*	63,64	0,24±0,04***	51,29	0,41±0,04***	33,84
	900	0,07±0,04*	68,18	0,22±0,04***	64,52	0,28±0,03***	61,64

Obat diberikan secara intraperitoneal 30 menit sebelum injeksi karagen. Harga dinyatakan sebagai rata-rata ts.b (n=5). *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; VE=Volume Edema; IE = Inhibisi Edema; s.b = simpangan baku; Fr pol = Fraksi polar ekstrak umbi tumbuhan *Cynara pseudo-oliva DC.*

Hasil-hasil percobaan menunjukkan bahwa satu jam sesudah injeksi karagen, fraksi polar ekstrak umbi tumbuhan *Gynura pseudo-china* D.C. pada dosis 300, 600 dan 900 mg/kg dan AAS pada dosis 50, 100 dan 150 mg/kg memperlihatkan aktivitas anti-inflamasi yang besar. Pengukuran volume kaki belakang hewan pada jam ketiga sesudah injeksi karagen memperlihatkan bahwa AAS pada dosis 50 mg/kg BB dan fraksi polar ekstrak umbi tumbuhan *Gynura pseudo-china* D.C. pada dosis 300 mg/kg BB masing-masing hanya memberikan inhibisi sebesar 16,13% dan 25,81% sedangkan AAS pada dosis 100 dan 150 mg/kg BB memberikan efek inhibisi yang besar masing-masing 53,33% dan 62,90% dan fraksi polar ekstrak umbi tumbuhan *Gynura pseudo-china* D.C. pada dosis 600 dan 900 mg/kg BB masing-masing 61,29% dan 64,52%. Baik AAS maupun fraksi polar ekstrak umbi tumbuhan *Gynura pseudo-china* D.C. pada dosis percobaan memberikan inhibisi edema yang signifikan pada jam kelima sesudah injeksi karagen. Garis-garis regresi linear dari hubungan log dosis-respon dari fraksi polar ekstrak umbi dan AAS, yang diperoleh pada jam ketiga sesudah injeksi karagen memberikan koefisien korelasi, r masing-masing 0,9583 dan 0,9832. Harga IE_{30} (inhibisi edema 30%) untuk fraksi polar dari ekstrak umbi dan AAS yang dihitung dari kurva log dosis-respon masing-masing adalah 545,33 dan 65,98 mg/kg. IE_{30} yang tinggi untuk fraksi polar ekstrak umbi ini dapat dipalekan karena fraksi polar ini bukanlah senyawaan murni seperti halnya AAS. Harga koefisien korelasi yang positif memberi kesan efek inhibisi yang bergantung pada dosis bagi kedua substansi ini.

Pelepasan mediator mediator pada edema telapak kaki tikus yang diinduksi dengan karagen dilaporkan oleh Di Rosa dkk (1971). Ada tiga fase yang berbeda, yaitu pelepasan awal histamin dan 5-hidroksitriptamin (5-HT), fase kedua dimediasi oleh kinin dan akhirnya fase ketiga, dengan mediator yang diperlakukan adalah prostaglandin (Di Rosa dkk, 1971). Pada jam pertama sesudah injeksi karagen, pembentukan edema bersesuaian dengan pelepasan awal histamin, 5 hidroksitriptamin (5-HT) dan diikuti oleh pelepasan bradikinin. Peningkatan pada jam ketiga dan kelima berguna sebagai penentu fase ketiga dengan mediator prostaglandin.

Hasil-hasil yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan bahwa fraksi polar ekstrak daun dewa mempunyai kerja inhibisi edema yang signifikan yang bergantung kepada dosis dan waktu. Satu jam sesudah injeksi karagen, fraksi polar dari ekstrak umbi memperlihatkan inhibisi pembentukan edema yang signifikan. Efek inhibisi boleh jadi karena gangguan sistem pelepasan dan / atau proses biosintesis histamin dan 5-HT. Aktivitas inhibisi yang mengesankan pada jam ketiga dan kelima dari fraksi polar ini memberi kesan bahwa mekanisme utama dari fraksi polar ini melibatkan jalur biosintesis prostaglandin. Analisis dosis-respon AAS memberikan kesan bahwa fraksi polar mempunyai mekanisme kerja AAS.

DAFTAR PUSTAKA

- Arbain,Dayar., 1991. 'Hutan Sumatar; Dari Sumber Kehidupan Tradisional Ke Sumber Senyawa Aktif Biologis dan Senyawa Kimia Ekonomi'. Disampaikan sebagai Pidato Dies Natalis Universitas Andalas ke XXXV. September 1991 di Kampus Limau Manis Padang.
- Burkitt,L.H.,1966. A Dictionary of the Economic Products of Malay Peninsula.
- Cawson,R.A.,A.W. McCracken and P.B.Mareur,1982. Pathological Mechanism and Human Disease, 46-65. London: C.V. Mosby Company.
- Dahlan,R., 1999. 'Aktifitas Anti-inflamasi Ekstrak Daun Dewa (*Gynura pseudo-china* D.C.)' J.Sains dan Tek.Far 4,no.2
- Dale,M.M. and J.C>Foreman. 1993, Textbook of Immunopharmacology, 115-117
- Di Rosa,M., J.P.Giroud and D.A.Willoughby.1971. "Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rat in different sites by carrageenin and turpentine "Journal of Pharmacy and Pharmacology., 104:15-29
- Cryglewski,R.J.1977."Some experimental model for the study of inflammation and anti-inflammatory drugs" Agents and Actions (Suppl)., 3:17-23
- Higgs, G.A.,R.J.Flower and J.R.Vane. 1971 "A new approach to anti-inflammatory drugs" Biochemical Pharmacology., 28:1959-1961
- Filiero,S.J. and C.Colombo. 1969 "Action of anti-inflammatory drugs on the lysozyme activity and "turbidity" of serum from rats with adjuvant arthritis or endocrine deficiency". The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics., 165:291-299
- Shearn,M.A.1982. "Non-steroidal anti-inflammatory agents, non-opiate analgesics: Drugs used in gout" In Katzung, B.E.(ed.), Basic and Clinical Pharmacology, 665-670, California: Lange Medical Publication
- Vane,J.R. 1957 "A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine" British Journal of Pharmacology., 12:344-349
- Winter,C.A., E.A.Risley and G.W.Nuss. 1962 "Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs" Proceeding of a Society for Experimental Biology and Medicine., 111:544-547

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada LPUA atas bantuan biaya melalui dana SPP-DPP UNAND sesuai kontrak No.23/LPUA/SPP-DPP/M/X/1999