

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Inflamasi

Inflamasi atau peradangan adalah respon jaringan vaskular terhadap infeksi dan kerusakan jaringan yang memicu datangnya sel-sel dan molekul-molekul yang berperan dalam pertahanan tubuh dari sirkulasi ke area yang mengalami kerusakan untuk mengeliminasi agen-agen penyebab kerusakan. Berdasarkan waktunya inflamasi terbagi menjadi inflamasi akut dan kronik. Respon awal yang cepat terhadap infeksi dan kerusakan jaringan disebut inflamasi akut. Ini biasanya berkembang dalam hitungan menit atau jam dan berdurasi singkat, berlangsung selama beberapa jam atau beberapa hari. Respon inflamasi ini bertujuan untuk menghilangkan agen penyebab kerusakan dan untuk memperbaiki jaringan tersebut, namun jika gagal akan menimbulkan inflamasi berkelanjutan yang dinamakan inflamasi kronik dengan durasi lebih lama dan area keruskannya luas, selain itu juga adanya limfosit dan makrofag serta mengakibatkan terbentuknya fibrosis.<sup>15</sup>

Reaksi inflamasi yang khas berkembang melalui serangkaian langkah berurutan mulai dari agen penyebab di jaringan ekstrasvaskular dikenali oleh sel dan molekul pertahanan tubuh, leukosit dan protein plasma direkrut dari sirkulasi ke area agen penyebab kerusakan berada, leukosit dan protein plasma diaktifkan dan bekerja untuk menghancurkan dan menghilangkan agen penyebab kerusakan, reaksi jadi dikendalikan dan diakhiri, dan jaringan yang rusak diperbaiki.

Manifestasi eksternal dari inflamasi, seringkali adalah panas (kalor), warna kemerahan (rubor), bengkak (tumor), nyeri (dolor), dan hilangnya fungsi (*functio laesa*).<sup>15,16</sup>

Penyebab dari inflamasi dapat berupa hal-hal sebagai berikut.

1. Infeksi (bakteri, virus, fungi, parasit) dan toksik mikroba dapat memicu respon inflamasi yang berbeda mulai dari akut inflamasi ringan dengan sedikit kerusakan dan waktu yang sebentar serta bisa diatasi dan diperbaiki, hingga mencapai reaksi sistemik berat yang bisa menjadi fatal akibat inflamasi kronik yang berkepanjangan yang mengakibatkan kerusakan jaringan yang luas.
2. Benda asing contohnya seperti serpihan, kotoran dan jahitan dapat menimbulkan inflamasi atau bisa menyebabkan cedera jaringan traumatis atau bahkan membawa mikroba ke jaringan tersebut. Beberapa zat endogen berbahaya jika disimpan terlalu banyak di suatu jaringan contohnya seperti pada penyakit *gout* yang terjadi karena kristalisasi asam urat atau pada aterosklerosis terjadi kristalisasi kolesterol.
3. Reaksi imun (hipersensitivitas) dapat memicu kerusakan jaringan individu itu sendiri. Respon imun yang merugikan dapat diarahkan terhadap antigen sendiri sehingga menyebabkan penyakit autoimun atau mungkin reaksi yang tidak sesuai terhadap zat lingkungan, seperti pada alergi, atau terhadap mikroba, karena rangsangan untuk respon inflamasi pada penyakit autoimun dan alergi (antigen diri dan lingkungan) tidak dapat dihilangkan, reaksi ini cenderung persisten dan sulit disembuhkan, sering dikaitkan dengan peradangan kronis, dan merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas.<sup>15</sup>

### 2.1.1.1 Inflamasi Akut

Respon inflamasi akut merupakan kondisi terkumpulnya leukosit dan protein plasma di tempat jejas dengan onset mulai dari beberapa menit hingga beberapa jam. Leukosit akan menghancurkan agen penyebab inflamasi dan memulai proses pembersihan jaringan nekrotik. Inflamasi akut memiliki tiga komponen utama yaitu dilatasi pembuluh darah kecil yang mengakibatkan terjadinya peningkatan aliran darah, peningkatan permeabilitas mikrovaskular yang memungkinkan protein plasma dan leukosit meninggalkan sirkulasi, dan emigrasi leukosit dari mikrosirkulasi dan terakumulasi di area yang mengalami jejas untuk menghancurkan agen penyebab inflamasi.<sup>15</sup>

Morfologi inflamasi akut adalah ketika terjadi dilatasi pembuluh darah dan akumulasi leukosit serta cairan di jaringan ekstrasvaskular, dapat berupa serosa, fibrinosa, purulen, dan ulcer yang dapat menunjukkan agen penyebabnya. Terdapat efek sistemik pada fase inflamasi akut seperti demam, peningkatan kadar protein plasma, leukositosis, peningkatan detak jantung dan tekanan darah, menggigil, anoreksia, somnolen, dan malaise.<sup>15</sup>

Substansi yang akan menginisiasi dan meregulasi reaksi inflamasi disebut mediator inflamasi. Mediator inflamasi dapat diproduksi secara lokal oleh sel-sel di lokasi peradangan dan bisa berasal dari peredaran prekursor tidak aktif yang diaktifkan di lokasi peradangan. Jenis sel utama dalam menghasilkan mediator inflamasi akut adalah makrofag jaringan, sel dendritik, dan sel mast, tetapi platelet, neutrofil, sel endotel dan sebagian besar epitel juga dapat diinduksi untuk menguraikan beberapa mediator. Satu mediator dapat merangsang pelepasan mediator lain. Sebagai contoh, produk aktivasi komplemen merangsang pelepasan

histamin, dan sitokin *tumor necrosis factor* (TNF) bekerja pada sel endotel untuk merangsang produksi sitokin lain, *interleukin-1* (IL-1), dan banyak kemokin. Sebagian besar mediator ini berukuran pendek, cepat membusuk, cepat dinaktivasi oleh enzim, atau cepat diinhibisi. Mediator inflamasi diantaranya terdiri dari:

#### 1. Vasoaktif Amin: Histamin dan Serotonin

Histamin dan serotonin disimpan sebagai molekul di dalam sel dan berperan sebagai mediator pertama yang dilepaskan selama inflamasi. Sumber histamin yang paling banyak adalah sel mast, biasanya terdapat di jaringan ikat yang berdekatan dengan pembuluh darah. Histamin menyebabkan dilatasi arterioli, meningkatkan permeabilitas *venule*, dan kontraksi otot polos. Serotonin (*5-hydroxytryptamine*) adalah mediator vasoaktif yang terdapat di dalam trombosit dan sel-sel neuroendokrin tertentu. Fungsi utamanya adalah sebagai neurotransmitter di saluran pencernaan juga berperan sebagai vasokonstriktor, tetapi peranannya dalam peradangan masih tidak jelas.

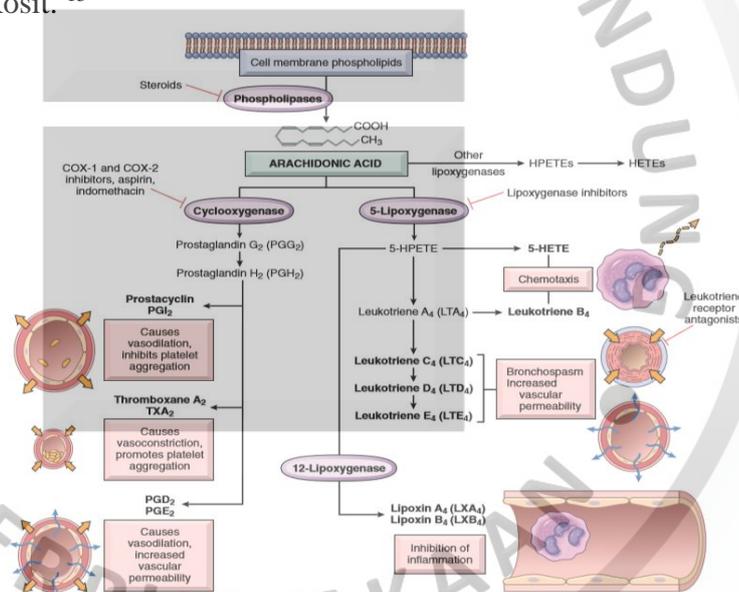
#### 2. Metabolit Asam Arakidonat: Prostaglandin dan Leukotrien

Prostaglandin dan leukotrien merupakan mediator lipid yang dihasilkan oleh asam arakidonat yang terdapat di dalam membran fosfolipid. Asam arakidonat adalah *20-carbon polyunsaturated fatty acid* yang berasal dari makanan atau dari hasil konversi asam linoleat yang merupakan asam lemak esensial. Sebagian besar asam arakidonat seluler diesterifikasi dan dimasukkan ke dalam membran fosfolipid. Stimulasi mekanik, kimia, dan fisik atau mediator lain (misalnya C5a) memicu pelepasan asam arakidonat dari membran dengan mengaktifkan fosfolipase seluler, terutama fosfolipase A2. Setelah dibebaskan dari membran, asam arakidonat dikonversi menjadi mediator bioaktif disebut

eicosanoid yang terbentuk dari asam lemak 20-karbon yang disintesis oleh dua enzim utama yaitu enzim siklooksigenase yang mensintesis prostaglandin dan enzim lipooksigenase yang mensintesis leukotrien dan lipoksin.

Prostaglandin diproduksi oleh sel mast, makrofag, sel endotel dan sel-sel lain yang berperan dalam reaksi vaskular dan reaksi sistemik dalam proses inflamasi. COX-2 yang diinduksi stimulus inflamasi akan menghasilkan prostaglandin (Gambar 2.1).

Lipoksin diproduksi oleh leukosit dan sel mast melalui aksi enzim lipooksigenase yang berperan dalam reaksi vaskular dan reaksi otot polos serta rekrutmen leukosit.<sup>15</sup>



**Gambar 2. 1 Produksi Metabolit Asam Arakidonat dalam Proses Inflamasi**

Dikutip dari: Kumar<sup>15</sup>

### 3. Sitokin dan Kemokin

Sitokin dan kemokin merupakan protein yang disekresikan oleh limfosit, makrofag, sel endotel, sel dendritik, dan sel-sel di dalam jaringan ikat. Sitokin dan kemokin memediasi dan mereguasi reaksi imun dan reaksi inflamasi.

*Tumor necrosis factor* diproduksi oleh limfosit T dan sel mast serta beberapa

sel epitel memproduksi IL-1. Mikroba, benda asing, dan sel nekrosis akan memicu sekresi TNF dan IL-1.

#### 4. Sistem Komplemen

Merupakan kumpulan dari protein solubel yang reseptor membrannya berfungsi untuk melawan mikroba dan reaksi inflamasi yang patologis serta terdapat lebih dari 20 protein komplemen.<sup>15</sup>

##### 2.1.1.2 Inflamasi Kronik

Inflamasi kronik merupakan respon dari durasi inflamasi yang berkepanjangan dengan onset peradangan berhari-hari (minggu atau bulan), cedera jaringan, dan upaya untuk memperbaiki terjadi bersamaan dalam berbagai kombinasi. Penyebab inflamasi kronik akibat adanya infeksi yang persisten, penyakit hipersensitivitas, dan terpapar agen toksik dalam waktu yang lama. Gambaran morfologinya menunjukkan adanya infiltrasi sel mononuklear dan pembentukan fibrosis.<sup>15</sup>

Sel-sel dan mediator inflamasi kronik diantaranya sebagai berikut.

##### 1. Makrofag

Sel yang paling dominan pada kebanyakan inflamasi kronik adalah makrofag yang berperan dalam sekresi sitokin dan *growth factor* yang akan menghancurkan benda asing yang menginvasi jaringan melalui aktivasi sel limfosit T.

##### 2. Limfosit

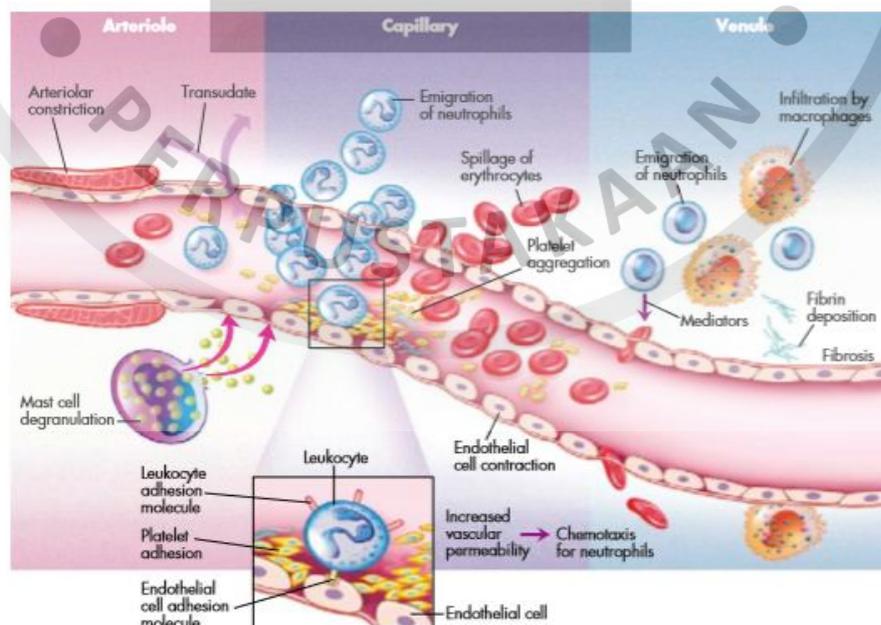
Mikroba dan antigen lain yang mengaktivasi sel limfosit T dan sel limfosit B yang memperkuat dan menyebarkan peradangan kronis. Ketika sel-sel ini diaktifkan, peradangan cenderung persisten dan berat. Berdasarkan

kemampuannya untuk mengeluarkan sitokin, limfosit T *cluster of differentiation* + (CD4 +) meningkatkan peradangan dan mempengaruhi sifat reaksi peradangan.

### 3. Sel mast dan neutrophil

#### 2.1.1.3 Tahapan Inflamasi

Inflamasi terjadi dalam beberapa tahap yang terdiri dari fase *pre- arteriole*, *capillary*, dan *post-capillary venule* (Gambar 2.2). Proses tersebut terjadi sebagai berikut. Fase *pre-capillary* terjadi dengan adanya respon neurologis saat stimulus yang datang dikenali oleh sel dendrit dan masuk dalam sistem saraf simpatetik disusul dengan terjadinya akut vaskular yang menyebabkan terjadinya respon vaskular berupa vasokonstriksi intermediet, yaitu pengecilan pembuluh darah yang bersifat sementara. Leukosit banyak berperan dalam proses inflamasi dan terdiri dari polimorfonuklear (PMN) berupa neutrofil, eosinofil, dan basofil serta ada mononuklear yang terdiri dari limfosit dan monosit.<sup>16</sup>



**Gambar 2. 2 Tahapan Inflamasi**

Dikutip dari: Mc Cance<sup>16</sup>

Basofil yang ada di jaringan disebut sel mast. Setelah terjadi vasokonstriksi terjadi degranulasi sel mast mengeluarkan mediator-mediator yang menyebabkan kontraksi sel endotel. Kontraksi endotel dapat meningkatkan permeabilitas yang menimbulkan celah-celah diantara sel-sel endotel, selain itu mediator ini juga menyebabkan terjadinya vasodilatasi yaitu pelebaran pembuluh darah yang dapat mengakibatkan peningkatan aliran darah sehingga hal tersebut dapat mengindikasikan terjadinya kemerahan dan juga rasa panas. Terjadi peningkatan permeabilitas sehingga cairan plasma keluar dari pembuluh darah melewati celah endotel akibat peningkatan tekanan hidrostatis dan penurunan tekanan osmotik. Cairan plasma yang keluar ke jaringan ekstrasvaskular mengakibatkan edema dan meningkatkan konsentrasi sel darah merah sehingga mengakibatkan peningkatan viskositas yang dapat menyebabkan aliran darah menjadi stasis.<sup>16</sup>

Proses *rolling* ketika leukosit akan bergerak menuju celah endotel supaya dapat keluar dan menginvasi stimulus penyebab inflamasi. Memasuki proses di dalam *capillary*, leukosit mengalami adesi atau pelekatan pada dinding endotel dilanjutkan dengan emigrasi dari neutrofil. Keluarnya neutrofil dan sel-sel debris ke jaringan ekstrasvaskular menyebabkan terbentuknya suatu pus. Dilanjutkan dengan diapedesis dari eritrosit yaitu keluarnya eritrosit ke ekstrasvaskular melalui celah endotel tanpa merusak komponen dari eritrositnya. Pada proses ini dapat terjadi resolusi yaitu infiltrasi dari makrofag (fagositosis) yang merupakan tahapan dari fase penyembuhan. Diawali dengan emigrasi neutrofil kemudian melakukan kemotaksis atau pendekatan menuju agen penyebab inflamasi, selanjutnya apabila mengalami proses penyembuhan akan terjadinya proses fagositosis oleh makrofag, yang terdiri dari tiga tahapan (1) pengenalan dan perlekatan atau *binding* agen

penyebab pada suatu makrofag; (2) penelanan dengan pembentukan vakuola fagositik; (3) pembunuhan atau *killing* yang diakibatkan oleh *reactive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan oleh makrofag. Ketika sudah dibunuh, sampah agen tersebut akan didegradasi oleh lisosom, namun apabila tidak terjadi proses penyembuhan, maka masuk ke dalam proses selanjutnya yaitu *post-capillary venule*, yaitu terjadinya inflamasi kronik yang diakibatkan karena adanya peradangan berkepanjangan sehingga memicu emigrasi dari limfosit ke jaringan ekstrasvaskuler melalui celah endotel untuk menginvasi agen penyebab inflamasi melakukan proses kemotaksis. Perbedaan kondisi inflamasi akut dan kronik dapat dilihat dari sel yang berperan. Pada inflamasi akut terdapat migrasi neutrofil menuju agen penyebab inflamasi, sedangkan pada inflamasi kronik terdapat migrasi dari sel limfosit. Leukosit yang bermigrasi menuju agen penyebab inflamasi kronik seluler adalah limfosit sedangkan pada inflamasi akut seluler adalah neutrofil. Inflamasi kronik menyebabkan terbentuknya jaringan parut, sehingga terjadi deposit dari fibrin yang menyebabkan suatu fibrosis.<sup>16</sup>

### 2.1.2 Antiinflamasi

Antiinflamasi adalah jenis obat untuk mengatasi inflamasi. Perawatan pasien dengan peradangan melibatkan dua tujuan utama: pertama, menghilangkan gejala dan mempertahankan fungsi, yang biasanya merupakan keluhan utama pasien dan kedua memperlambat atau menghentikan proses kerusakan jaringan, contoh obat antiinflamasi adalah glukokortikoid dan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Obat yang termasuk NSAIDs seperti aspirin, salisilat, ibuprofen, indometasin, ketoprofen, meloksikam, piroksikam, diklofenak, dan sebagainya.<sup>3</sup>

Diklofenak terdiri dari dua jenis yaitu natrium dan kalium diklofenak. Natrium diklofenak merupakan salah satu golongan dari NSAID, turunan asam fenilasetat yang relatif non-selektif sebagai inhibitor COX-2, sehingga mengakibatkan inhibisi sintesis *thromboxane A<sub>2</sub>* (TXA<sub>2</sub>) yang dapat mengganggu agregasi platelet dan menginhibisi *prostacyclin* (PGI<sub>2</sub>) yang dapat mengakibatkan terganggunya proteksi mukus pada saluran pencernaan. Ulserasi pada gastrointestinal terjadi lebih jarang dibanding dengan efek beberapa NSAID lainnya. Dosis maksimal dalam satu hari adalah 100 mg, bisa diminum dalam 3 atau empat dosis terbagi. Mengonsumsi obat ini bisa saat makan atau segera setelah makan untuk menghindari efek pada gastrointestinal.<sup>3</sup>

### 2.1.3 Ciplukan

Ciplukan merupakan tanaman herba dengan nama local ceplukan (Jawa), Cecendet (Sunda), yor-yoran (Madura), keceplukan (Bali) dan leletokan (Minahasa). Tanaman ciplukan merupakan tanaman perdu dengan taksonomi sebagai berikut.<sup>5</sup>

Kingdom : *Plantae*  
 Divisi : *Spermatophyta*  
 Sub divisi : *Angiospermae*  
 Kelas : *Dicotyledonae*  
 Ordo : *Solanales*  
 Famili : *Solanaceae*  
 Marga : *Physalis*  
 Spesies : *Physalis angulata*

Morfologi dari tanaman ciplukan yang merupakan tanaman herba, bunganya berwarna kuning, bentuk buahnya bulat dan berwarna hijau kekuningan bila masih muda, tetapi bila sudah tua berwarna coklat dengan rasa asam manis. Buah ciplukan muda ditutupi oleh cangkang atau kerudung penutup buah.<sup>5</sup>

Ciplukan mengandung fisalin B, fisalin D, fisalin F dengan angulatin A, asam palmiat, flavonoid, saponin dan alkaloid. Buah ciplukan yang sudah matang mengandung gula 6% dan protein 7% per 100 ml jus. Flavonoid merupakan salah satu jenis antioksidan yang terdapat di dalam ciplukan. Studi yang dilakukan dengan menggunakan metode *in silico* yaitu suatu metode simulasi model menggunakan computer pada mode pengikat flavonoid dengan COX-2 mengeksplorasi bahwa beberapa flavonol dan flavon berperan sebagai inhibitor COX-2. Pengamatan ini ditemukan untuk kelas flavonol, flavon, dan flavon atau isoflavon yang banyak ditemukan pada buah dan sayur seperti paprika merah, apel, jeruk, ciplukan, persik juga bisa ditemukan pada teh hijau. Penemuan ini mengarah pada pengembangan inhibitor selektif COX-2 yang merupakan kelas senyawa dengan aktivitas antiinflamasi yang baik dengan mengurangi efek samping gastrointestinal.<sup>6,9</sup>

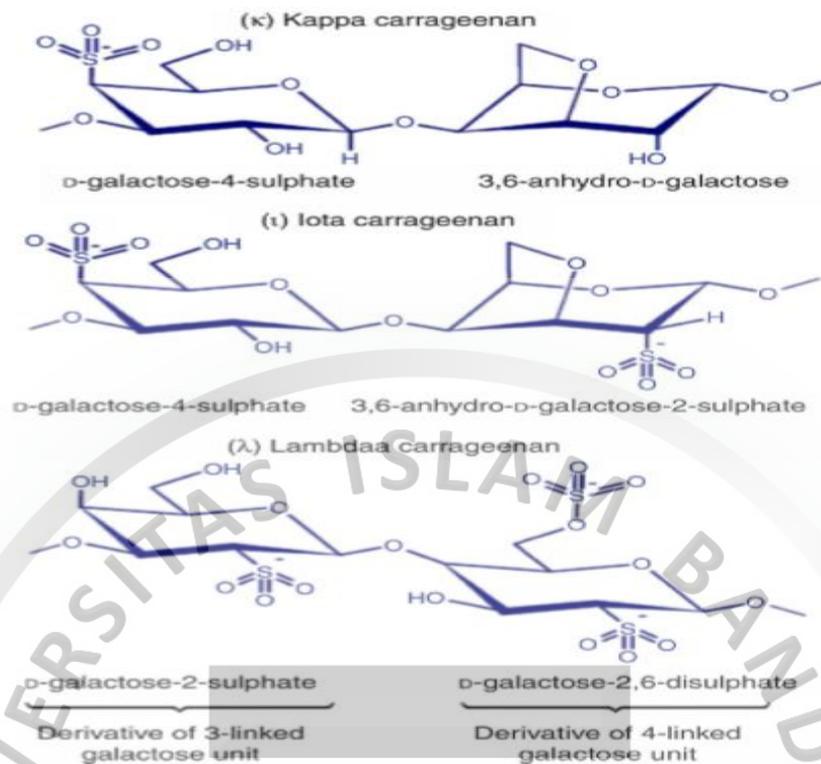
#### 2.1.4 Karagenan

Karagenan adalah *family* dari polisakarida alami yang berasal dari spesies rumput laut merah *Rhodophyta* yang pertama kali diekstraksi pada tahun 1837. Karagenan terdiri dari rantai linear panjang dari *D-galactose* dan *D-anhydrogalactose* dengan sulfat ester. Massa rata-rata karagenan di atas 100 kDa, dengan 15-40% sulfat ester. Terdapat tiga jenis utama dari karagenan yaitu iota ( $\tau$ ), lambda ( $\lambda$ ), kappa (k) (Gambar 2.3).<sup>17</sup>

Lambda karagenan adalah polimer *non-gelling* yang mengandung sekitar 35% ester sulfat berat dan tidak ada 3,6 hidrogalaktosa, sedangkan kappa dan iota merupakan polimer *gelling*. Karagenan terbagi menjadi karagenan yang terdegradasi dan yang tidak terdegradasi. Karagenan yang tidak terdegradasi digunakan sebagai agen pengemulsi, bahan dasar gel, zat penstabil, agen suspensi, agen penambah viskositas pada makanan dan formula farmasi, sedangkan karagenan yang terdegradasi digunakan sebagai penginduksi inflamasi dalam eksperimen untuk menguji suatu bahan yang mengandung antiinflamasi.<sup>14</sup>

Karagenan terutama diekstraksi dari empat jenis rumput laut yaitu *Chondrus*, *Eucheuma*, *Gigartina*, dan *Hypnea*. Meskipun detail proses ekstraksi karagenan dianggap sebagai rahasia dagang, terdapat pola yang sama yaitu secara umum, perlu dilakukan pencucian ulang rumput laut agar kotoran, seperti pasir, garam, dan biota laut dapat dihilangkan. Untuk menghindari degradasi, rumput laut dikeringkan sebelum diekstraksi alkali panas untuk melepaskan karagenan dari sel-sel, lalu diubah menjadi bubuk. Sementara itu, struktur kimia dan sifat pembentuk gel dari karagenan dipengaruhi oleh parameter ekstraksi, termasuk suhu, pH dan durasi sebelum perlakuan.<sup>17</sup>

Karagenan yang digunakan untuk menginduksi inflamasi adalah karagenan yang terdegradasi. Injeksi larutan karagenan ke dalam subkutan menghasilkan reaksi inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi sel, peningkatan eksudat, dan ditandai dengan produksi mediator pro-inflamasi seperti prostaglandin, leukotrien, dan sitokin, serta komponen-komponen dari respon stres oksidatif.<sup>17</sup>



**Gambar 2.3 Struktur Karagenan**

Dikutip dari Guan<sup>17</sup>

### 2.1.5 Carboxymethylcellulose

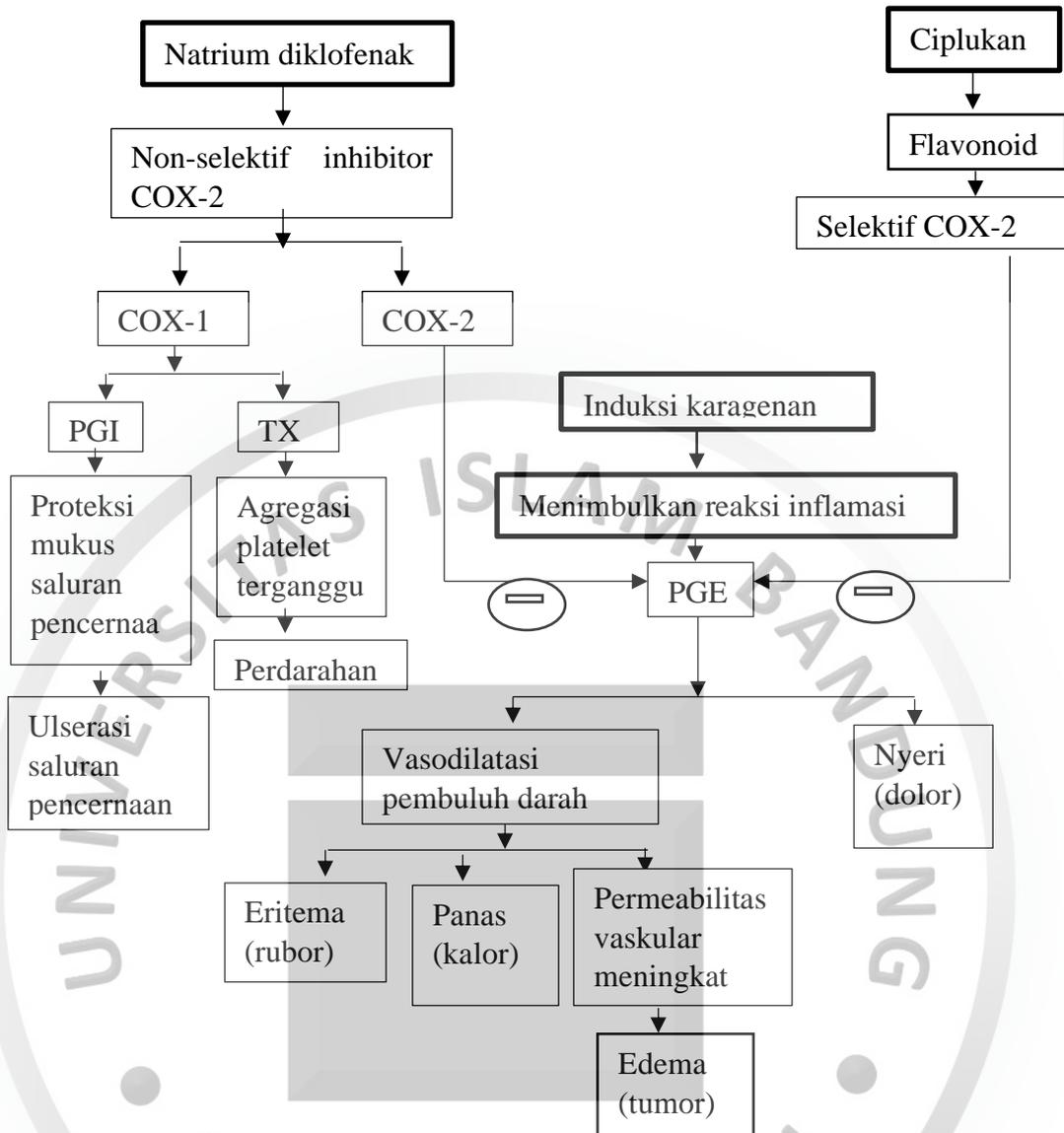
*Carboxymethylcellulose* (CMC) merupakan agen pelapis, agen suspensi, zat penstabil, agen penambah viskositas dan agen penyerap air. *Carboxymethylcellulose* digunakan dalam oral atau topical formula farmasi yang berperan untuk meningkatkan viskositas suatu bahan. Jumlah *carboxymethylcellulose* sebanyak 0,25-1% digunakan untuk agen pengemulsi dan dalam konsentrasi 3,0-6,0% digunakan sebagai agen pembentuk gel.<sup>14</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Respon tubuh terhadap benda asing ditandai dengan inflamasi. Inflamasi menunjukkan tanda-tanda seperti adanya rubor, calor, tumor, dolor dan bahkan

*functio laesa*. Proses inflamasi berperan penting untuk menghilangkan agen penyebab inflamasi dan memperbaiki jaringan yang rusak, namun apabila kondisi inflamasi berlangsung lama dapat menimbulkan suatu kondisi kronis. Penggunaan antiinflamasi dapat membantu untuk mengurangi tanda-tanda inflamasi dan untuk memperlambat atau menghentikan kerusakan jaringan. Banyak obat yang termasuk ke dalam antiinflamasi salah satunya dari golongan NSAID yaitu natrium diklofenak, merupakan inhibitor non-selektif dari COX-2 yang dapat menghambat sintesis prostaglandin.<sup>15</sup>

Untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan, masyarakat Indonesia saat ini sering beralih mencari pengobatan herbal yang berasal dari tanaman obat asli Indonesia. Tanaman obat yang berperan sebagai antiinflamasi banyak tersebar di Indonesia, salah satunya adalah ciplukan. Kandungan flavonoid dalam ciplukan dapat menghambat enzim siklooksigenase sehingga sintesis prostaglandin dapat diinhibisi. Hal ini dapat menghambat terjadinya vasodilatasi sehingga tidak menimbulkan eritema dan kalor, begitupun permeabilitas vaskular tidak meningkat. Permeabilitas vaskular dengan tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik yang seimbang mempertahankan cairan supaya tidak mengalami ekstravasasi, sehingga edema pun tidak akan terbentuk. Prostaglandin dapat menstimulasi *nociceptor* untuk meneruskan sinyal melalui jalur *spinothalamic tract* menuju *primary somatosensory area of cerebral cortex* untuk persepsi nyeri, sehingga apabila produksi prostaglandin dihambat dapat menghilangkan nyeri.<sup>15</sup>



Gambar 2. 4 Bagan Kerangka Penelitian