

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nanas (*Ananas comosus*)

2.1.1 Sejarah dan Morfologi Nanas



Gambar 2.1 Tanaman Nanas (JES, 2011)

Nanas berasal dari Amerika Selatan, tepatnya di Brasil. Tanaman ini telah dibudidayakan penduduk pribumi disana sejak lama. Kemudian pada abad ke-16 orang Spanyol membawa nanas ini ke Filipina dan Semenanjung Malaysia, masuk ke Indonesia pada abad ke-15 (1599) tepatnya di Jawa dan Sumatra. Tanaman nanas berbentuk semak dan hidupnya bersifat tahunan (*perennial*). Tanaman nanas terdiri dari akar, batang, daun, batang, bunga, buah dan tunas-tunas. Akar nanas dapat dibedakan menjadi akar tanah dan akar samping, dengan sistem perakaran yang terbatas Akar-akar melekat pada pangkal batang dan termasuk berakar serabut (*monocotyledonae*). Kedalaman perakaran pada media tumbuh yang baik tidak lebih dari 50 cm, sedangkan di tanah biasa jarang

mencapai kedalaman 30 cm. Tumbuhan nanas dapat tumbuh di dataran rendah sampai dataran tinggi lebih dari 200-800 m diatas permukaan laut (Ashari, 1995). Batang tanaman nanas berukuran cukup panjang 20-25 cm atau lebih, tebal dengan diameter 2,0 -3,5 cm, beruas-ruas (buku-buku) pendek. Batang sebagai tempat melekat akar, daun bunga, tunas dan buah, sehingga secara visual batang tersebut tidak nampak karena disekelilingnya tertutup oleh daun. Tangkai bunga atau buah merupakan perpanjangan batang.



Gambar 2.2 Buah Nanas
(Rachel M., 2012)



Gambar 2.3 Bonggol (Batang) Nanas
(Elizabeth R., 2012)

Daun nanas panjang tidak mempunyai tulang daun utama. Pada daunnya ada yang tumbuh dari duri tajam dan ada yang tidak berduri. Tetapi ada pula yang durinya hanya ada di ujung daun. Duri nanas tersusun rapi menuju ke satu arah menghadap ujung daun. Daun nanas tumbuh memanjang sekitar 130-150 cm, lebar antara 3-5 cm atau lebih, permukaan daun sebelah atas halus mengkilap berwarna hijau tua atau merah tua bergaris atau coklat kemerah-merahan. Sedangkan permukaan daun bagian bawah berwarna

keputih-putihan atau keperak-perakan. Jumlah daun tiap batang tanaman sangat bervariasi antara 70-80 helai yang tata letaknya seperti spiral, yaitu mengelilingi batang mulai dari bawah sampai ke atas arah kanan dan kiri (Collins, 1960).

Nanas mempunyai rangkaian bunga majemuk pada ujung batangnya. Bunga bersifat hermaphrodit dan berjumlah antara 100-200, masing-masing berkedudukan di ketiak daun pelindung. Jumlah bunga membuka setiap hari, berjumlah sekitar 5-10 kuntum. Pertumbuhan bunga dimulai dari bagian dasar menuju bagian atas memakan waktu 10-20 hari. Waktu dari menanam sampai terbentuk bunga sekitar 6-16 bulan. Pada umumnya pada sebuah tanaman atau sebuah tangkai buah hanya tumbuh satu buah saja. Akan tetapi, karena pengaruh lingkungan dapat pula membentuk lebih dari satu buah pada satu tangkai yang disebut *multiple fruit* (buah ganda). Pada ujung buah biasanya tumbuh tunas mahkota tunggal, tetapi ada pula tunas yang tumbuh lebih dari satu yang biasa disebut *multiple crown* (mahkota ganda). Nanas tumbuh dan berproduksi pada kisaran curah hujan yang cukup luas yaitu dari 600 sampai diatas 3500 mm/tahun dengan curah hujan optimum untuk pertumbuhan yaitu 1000-1500 mm/tahun. Laju pertumbuhan dan perkembangan berhubungan positif dengan kenaikan suhu sampai 29°C, pada suhu yang tinggi ukuran tanaman dan daun lebih besar, dan lebih lentur, teksturnya halus dan warnanya gelap, ukuran buah lebih besar dan kandungan asamnya lebih rendah. Pada suhu yang rendah dan daerah dataran tinggi tanaman nanas mempunyai ukuran yang lebih pendek, daunnya sempit dengan tekstur yang cukup keras, ukuran buah kecil (kurang dari 1.8 kg), warna daging buah kuning pucat, kandungan asam cukup tinggi ($\pm 1\%$), kandungan gula rendah, tangkai buah lebih panjang

daripada ukuran tanaman, mata buah lebih menonjol. Pada suhu yang sedang tanaman lebih besar dan datar, daging buah lebih kuning, kandungan gula lebih tinggi, kandungan asam lebih rendah daripada buah dataran tinggi. Suhu yang optimum untuk pertumbuhan akar yaitu 29°C. pertumbuhan daun 32°C dan untuk pemasakan buah yaitu 25°C (Nakasone dan Paull, 1999).

Dikatakan dalam laman BPP teknologi, penanaman nanas di dunia berpusat di Negara-negara Brazil, Hawaii, Afrika Selatan, Kenya, Pantai Gading, Mexico, dan Puerto Rico. Di Asia, tanaman nanas ditanam di Negara-negara seperti Thailand, Filipina, Malaysia, dan Indonesia. Di Indonesia terdapat di daerah Sumatra Utara, Jawa Timur, Riau, Sumatra Selatan, dan Jawa Barat.

2.1.2 Klasifikasi Nanas

Dalam klasifikasi atau sistematika tumbuhan (taksonomi), nanas termasuk dalam famili bromiliaceae. Kerabat dekat spesies nanas cukup banyak, terutama nanas liar yang biasa dijadikan tanaman hias, misalnya *A. bracteatus* (Lindl) Schultes, *A. Fritzmuelleri*, *A.* Adapun secara lengkap, klasifikasi tanaman Nanas menurut BAPPENAS dalam buku Teknologi Tepat Guna (TTG) Budidaya Pertanian, (2000:1) adalah sebagai berikut:

| | |
|---------|------------------------------------|
| Kingdom | : Plantae (tumbuh-tumbuhan) |
| Divisi | : Spermatophyta (tumbuhan berbiji) |
| Kelas | : Angiospermae (berbiji tertutup) |
| Ordo | : Farinosae (Bromeliales) |
| Famili | : Bromiliaceae |
| Genus | : Ananas |
| Species | : <i>Ananas comosus</i> (L) Merr. |

2.1.3 Kandungan Kimia Nanas

Buah nanas mempunyai kandungan air hampir 90%. Zat-zat kimia yang terkandung di dalam nanas antara lain adalah vitamin A dan C, kalsium, fosfor, magnesium, sulfur, chlor, besi, natrium, kalium, biotin, dekstrosa, sukrosa, saponin, flavonoid, polifenol, serta enzim bromelain (Dalimartha S, 2000)

Dalam laman Departemen Pertanian Indonesia mengenai sari buah nanas kaya manfaat tahun 2008 dijelaskan bahwa, Bromelain merupakan salah satu jenis enzim protease *sulfhidril* yang mampu menghidrolisis ikatan peptida pada protein atau polipeptida menjadi molekul yang lebih kecil yaitu asam amino. Bromelain ini berbentuk serbuk amori dengan warna putih bening sampai kekuning-kuningan, berbau khas, larut sebagian dalam: Aseton, Eter, dan CHCL₃, stabil pada pH: 3,0 . 5,5. Suhu optimum enzim bromelain adalah 50°C-80°C, kelarutan di dalam air: 20°C larut. Bromelain disimpan dalam suhu di bawah 15°C (Merck KGaA, 2013).

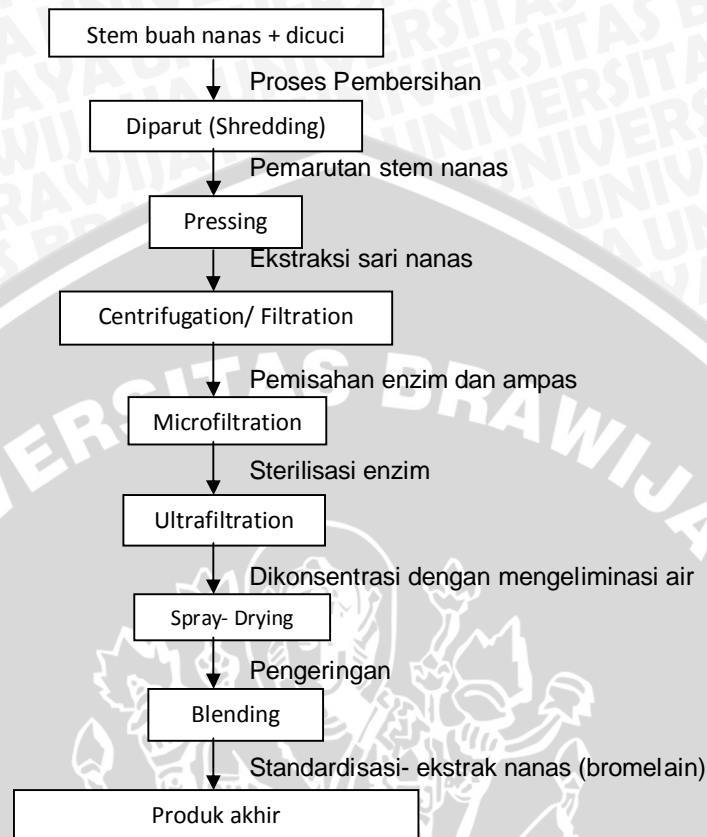
Enzim bromelain terdapat pada tangkai, kulit, daun, buah, maupun batang tanaman nanas dalam jumlah yang berbeda. Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa kandungan enzim bromelain lebih banyak terdapat pada batang yang selama ini kurang dimanfaatkan. Distribusi bromelain pada batang nanas tidak merata dan tergantung pada umur tanaman. Kandungan bromelain pada jaringan yang umurnya belum tua terutama yang bergetah sangat sedikit sekali bahkan kadang-kadang tidak ada sama sekali. Sedangkan bagian tengah batang mengandung bromelain lebih banyak dibandingkan dengan bagian tepinya (Kurniawan, 2008).

Berdasarkan hasil penelitian Muniarti (2006) buah nanas yang masih hijau atau belum matang ternyata mengandung bromelain lebih sedikit dibanding buah

nanas segar yang sudah matang. Penelitian yang lain menunjukkan buah yang matang karena diperam memiliki kandungan yang lebih sedikit dibandingkan buah yang masih hijau.

Bromelain sudah banyak digunakan secara klinis sebagai agen antiinflamasi, proteolitik, menghambat agregasi platelet, dan menghambat sintesis prostaglandin (Ammon, 2002; Lemay *et al.*, 2004; Darshan and Doreswamy, 2004). Bromelain juga dapat menghambat migrasi leukosit dan menghambat induksi mediator proinflamasi (Engwerda *et al.*, 2001; Eckert *et al.*, 1999, Hale *et al.*, 2002). Pada penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa bromelain dapat menurunkan level prostaglandin (PGE_2) dan thromboxane B_2 (Vellini M., *et al.*, 1986). Enzim bromelain ini di absorpsi di saluran gastrointestinal. Bromelain dapat dideteksi (mencapai 40%) di dalam darah tikus setelah diberikan secara per oral. Konsentrasi tertinggi bromelain dalam darah, ditemukan satu jam setelah bromelain diberikan secara per oral. Lebih dari 40% bromelain, diabsorpsi di saluran pencernaan. Half life bromelain adalah 6-9 jam dan konsentrasi dalam plasma 2,5-4 ng/ml setelah diberikan bromelain per oral dosis 8,6 gram per hari (White R.R, *et al.*, 1988; Castell J.V, 1995). Bromelain tidak memiliki efek negative untuk kesehatan walaupun digunakan dalam jangka panjang (Barun, 2008). Pemberian bromelain per oral tidak menimbulkan toksisitas akut pada mencit, tikus, dan kelinci sampai 10 g/kgBB.

Pembuatan serbuk *Pineapple Stem* (Bromelain) diproses oleh PT GGP Terbang Besar Kabupaten Lampung Tengah Provinsi Lampung Indonesia, dengan cara:



Gambar 2.4. Diagram Pembuatan Serbuk *Pineapple Stem*

2.1.4 Kegunaan Klinis Nanas

2.1.4.1 Manfaat Enzim Bromelain dalam Nanas

Menurut BPPHP dalam buletin Teknopro Hortikultura edisi 71 tahun 2004, protein *bromelain* pada nanas memiliki potensi yang sama dengan *papain* yang ditemukan pada pepaya yang dapat mencerna protein sebesar 1000 kali beratnya, sehingga nanas bermanfaat sebagai penghancur lemak. Berikut beberapa manfaat enzim bromelain (Ammon, 2002; Lemay *et al.*, 2004; Darshan and Doreswamy, 2004; Engwerda *et al.*, 2001; Eckert *et al.*, 1999; Hale *et al.*, 2002):

- Mencerna protein di dalam makanan agar mudah untuk diserap oleh tubuh.

- b. Membantu melarutkan pembentukan mukus dan juga mempercepat pembuangan lemak melalui ginjal.
- c. Membantu proses penyembuhan luka dan mengurangi pembengkakan atau peradangan di dalam tubuh.
- d. Bromelain sudah banyak digunakan secara klinis sebagai agen antiinflamasi, proteolitik, menghambat agregasi platelet, dan menghambat sintesis prostaglandin.
- e. Bromelain juga dapat menghambat migrasi leukosit dan menghambat induksi mediator proinflamasi.
- f. Bromelain juga memiliki asam sitrat dan malat yang penting dan diperlukan untuk memperbaiki proses pembuangan lemak dan mangan, dan menjadi komponen penting enzim tertentu yang diperlukan dalam metabolisme protein dan karbohidrat.
- g. Enzim bromelain membantu membersihkan tubuh dan mengimbangi kadar keasaman dalam darah. Nanas menaikkan kadar basa darah dan membantu meringankan penyakit edema dengan cara mengurangi air berlebih di dalam tubuh.

Bromelain tidak memiliki efek negatif untuk kesehatan walaupun digunakan dalam jangka panjang (Barun K., 2008). Pemberian bromelain per oral tidak menimbulkan toksisitas akut pada mencit, tikus dan kelinci sampai 10g/kgBB. Tidak ada perubahan signifikan terhadap parameter koagulasi darah setelah pemberian bromelain (3000 FIP unit/hari) pada manusia selama 10 hari pemberian bromelain (Eckert K., 1999).

2.1.4.2 Manfaat Lainnya

Selain enzim bromelain diatas, dalam tanaman maupun buah nanas terdapat dekstrosa, *valine*, *leucine*, *laevulosa*, *manit*, sakarosa, asam organik, ergosterol peroksida, asam chlorogen, asam ananasat, asam sitrat dan gula (Gian Ardiansyah, 2010).

Secara garis besarnya, selain manfaat bromelain yang tersebut diatas, menurut BPPHP dalam buletin Teknopro Hortikultura edisi 71 tahun 2004, nanas memiliki manfaat lain yang bisa digunakan oleh manusia, antara lain ;

- a. Mengobati batuk, demam, haid tidak teratur, membangkitkan nafsu makan, mulas, obat cacing, radang tenggorokan, sembelit, amandel, sakit kuning, kaplan dan ketombe.
- b. Dapat menghambat pertumbuhan sel tumor dalam jaringan karena mengandung enzim peroksidase yang mempunyai keunggulan sebagai komponen anti tumor.
- c. Nanas mengandung citric dan malic acid yang memberi rasa manis dan asam pada buahnya. Asam ini membuat nanas menjadi bahan makanan yang digunakan secara luas untuk membuat masakan asam manis.
- d. Kandungan serat dan kalium dalam buah nanas dapat digunakan untuk mengobati obat sembelit dan gangguan pada saluran air kencing. Minum segelas sari nanas segar dicampur dengan sedikit lada dan garam berkhasiat untuk menyembuhkan mual-mual di pagi hari, pengeluaran empedu berlebihan, selesma (flu), wasir dan kurang darah. Penyakit kulit seperti gatal-gatal, eksim dan kudis juga dapat diobati dengan diolesi sari buah nanas.

- e. Nanas juga mengandung serat yang berguna untuk membantu proses pencernaan. Menurunkan kolesterol dalam darah dan mengurangi resiko diabetes dan penyakit jantung.
- f. Serat dari 150 gram nanas setara dengan separuh dari jeruk. selain itu kandungan vitamin dan mineral menjadikan nanas sumber yang bagus untuk vitamin C dan berbagai macam vitamin lainnya.
- g. Asam chlorogen, yaitu antioksidan yang banyak terdapat di buah-buahan juga dapat ditemukan pada nanas. Asam ini memblokir formasi dari nitrosamine, zat yang dapat menyebabkan kanker. Nitrosamine terbentuk ketika daging olahan yang diberi pengawet dipanaskan pada suhu tinggi.
- h. Zat valine dan leucine yang terdapat di dalam nanas juga dibutuhkan oleh tubuh kita untuk pertumbuhan dan memperbaiki jaringan otot. Zat ini juga termasuk salah satu zat esensial yang diperlukan untuk mempertahankan kadar energi tubuh kita.

2.2 Inflamasi

2.2.1 Definisi dan Gejala Inflamasi

Inflamasi adalah bagian dari respon biologis yang kompleks dari jaringan vaskular dan jaringan ikat terhadap rangsangan berbahaya yang disebabkan stimuli eksogen (dari luar tubuh) dan endogen (dari dalam tubuh) yang menyebabkan kerusakan sel. Stimuli tersebut bisa berupa virus, bakteri, dan jamur (patogen), atau trauma (Ferrero-Miliani *et al.*, 2007). Tanda-tanda utama inflamasi adalah sebagai berikut (Kee JL dan Hayes ER, 1996) :

- *Dolor* (nyeri)

Disebabkan oleh pembengkakan dan pelepasan mediator-mediator kimia.

- *Calor* (panas)
Panas disebabkan oleh bertambahnya pengumpulan darah dan mungkin juga karena pirogen (substansi yang menimbulkan demam) yang mengganggu pusat pengatur panas pada hipotalamus.
- *Rubor* (kemerahan)
Kemerahan terjadi pada tahap pertama dari inflamasi. Darah berkumpul pada daerah cedera jaringan akibat pelepasan mediator kimia tubuh (kinin, prostaglandin, dan histamin).
- *Tumor* (bengkak/edema)
Merupakan tahap kedua dari inflamasi. Plasma merembes ke dalam jaringan interstitial pada tempat cedera.
- *Functio laesa* (gangguan fungsi)
Disebabkan karena penumpukan cairan pada tempat cedera jaringan dan karena rasa nyeri, yang mengurangi mobilitas pada daerah yang terkena.

Inflamasi adalah upaya perlindungan oleh organisme untuk menghapus rangsangan merugikan dan untuk memulai proses penyembuhan. Inflamasi tidak sama dengan infeksi, bahkan dalam kasus-kasus di mana inflamasi disebabkan oleh infeksi. Meskipun infeksi disebabkan oleh mikroorganisme, inflamasi merupakan salah satu respon dari organisme patogen. Namun, peradangan adalah respon stereotip, dan karena itu dianggap sebagai mekanisme kekebalan bawaan (Abbas A.B *et al*, 2009)

2.2.2 Pembagian Inflamasi

Inflamasi dibagi menjadi 3 fase, yaitu: Inflamasi akut, respon imun, dan inflamasi kronis (Furst and Munster, 2002). Inflamasi akut adalah peradangan

yang berlangsung singkat, tiba-tiba, dalam beberapa menit, jam, atau beberapa hari yang ditandai oleh tanda-tanda klasik seperti *dolor*, *tumor*, *rubor*, *calor*, dan *functio laesa*. Disertai juga dengan adanya eksudasi cairan dan plasma (edema) serta berperannya leukosit terutama neutrofil. Inflamasi akut merupakan respon awal terhadap cedera jaringan. Hal ini menyebabkan rilis autacoids seperti: histamine, serotonin, bradikinin, leukotrien, dan prostaglandin. Respon imun terjadi saat sejumlah sel imun diaktifkan untuk merespon organisme asing atau subtansi antigenik yang terlepas selama respon inflamasi. Respon imun dapat menguntungkan sel *host* bila penyebab inflamasi dapat difagosit atau dinetralisir. Sebaliknya, dapat merugikan bila inflamasi menjurus ke arah kronis tanpa penghilangan dari proses yang mendasari jaringan inflamasi tersebut. Sedangkan inflamasi kronis adalah peradangan yang berlangsung lambat dan menetap (lama) serta ditandai oleh pembentukan jaringan ikat baru, yang kemungkinan merupakan kelanjutan bentuk akut yang berkepanjangan. Komponen jaringan yang berperan adalah limfosit dan makrofag, serta terjadi proliferasi pembuluh darah, fibrosis, dan kerusakan jaringan (Robbin, 1999; Dorland, 2002; Meru, 2010).

2.2.3 Mekanisme Inflamasi

Respon peradangan diawali oleh adanya trauma, virus, bakteri, jamur yang menyebabkan tubuh terluka. Pada daerah yang luka, mula-mula terjadi vasokonstriksi pembuluh darah arteri. Selanjutnya dalam beberapa detik terjadi vasodilatasi diikuti dengan pembukaan pada katup pembuluh kapiler. Vasodilatasi pembuluh darah arteri dan pembukaan pembuluh darah kapiler menyebabkan peningkatan aliran darah ke daerah luka, sehingga menyebabkan

warna kemerahan dan panas. Akibat vasodilatasi dan peningkatan aliran darah terjadi peningkatan tekanan hidrostatik intravaskuler yang menyebabkan filtrasi cairan meningkat dari kapiler dan dihasilkan cairan yang mengandung sedikit protein dari filtrasi plasma darah yang disebut transudasi. Pembentukan transudasi kemudian diikuti dengan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah yang menyebabkan keluarnya cairan yang kaya protein (eksudat) ke interstitial. Keluarnya protein dari plasma mengurangi tekanan osmotik intravaskuler dan meningkatkan tekanan osmotik cairan interstitial. Akibatnya terjadilah aliran cairan keluar dari intravaskuler ke jaringan interstitial sehingga terjadi edema (Robbin, 1999; Chandrasoma & Taylor, 2005)

Proses berikutnya adalah respon seluler, yaitu munculnya leukosit terutama neutrofil di daerah yang mengalami cedera yang disebut ekstrasvasasi. Mula-mula neutrofil tampak mengelompok di sepanjang sel endothel pembuluh darah yang disebut marginasi yang disertai perlekatan pada endotel. Kemudian leukosit keluar dari pembuluh darah dengan menyelip di antara sel-sel endotel yang disebut transmigrasi atau diapedesis. Selanjutnya leukosit menuju daerah cedera dan menjalankan fungsinya yang disebut kemotaksis. Bila radang menjadi kronis, maka sel mononuclear akan muncul pada daerah cedera setelah keluar dari pembuluh darah melalui cara yang sama dengan neutrofil dan terjadi proliferasi fibroblas sehingga terbentuk jaringan granulasi (Robbin, 1999; Chandrasoma & Taylor, 2005).

Kerusakan sel yang menyertai peradangan menyebabkan pelepasan enzim lisosom dari leukosit melalui kerja atas membrane sel. Kemudian asam arakidonat dilepaskan dari senyawa precursor oleh fosfolipase. Enzim siklooksigenase mengubah asam arakidonat menjadi endoperoksida yang aktif

secara biologis dan bermasa hidup singkat. Senyawa ini cepat diubah menjadi prostaglandin dan tromboksan. Lipoksigenase adalah yang mengubah asam arakidonat menjadi leukotrien. Leukotrien mempunyai efek kemotaksis yang kuat pada eosinofil, neutrofil, dan makrofag, serta meningkatkan bronkokonstriksi dan perubahan-perubahan dalam permeabilitas pembuluh darah. Kinin, neuropeptida, dan histamine juga dilepaskan pada tempat jaringan cedera, seperti juga komponen komplemen, *cytokine*, serta produk leukosit dan platelet lainnya. Rangsangan dari membrane neutrofil menghasilkan radikal bebas yang berasal dari oksigen. Anion superoksida dibentuk melalui reduksi dari oksigen molekuler yang bisa merangsang produksi molekul reaktif lain seperti hidrogenperoksida dan radikal hidroksil. Interaksi senyawa ini dengan asam arakidonat menghasilkan pembentukan substansi-substansi kemotaksis, selanjutnya secara berkesinambungan meneruskan proses inflamasi (Katzung, 2002).

Tabel 2.1. Efek Inflamasi dan Mediator Utama Inflamasi
(Cotran dan Mitchell, 2007)

| Efek Inflamasi | Mediator |
|------------------------------------|---|
| Vasodilatasi | Prostaglandin Nitrit oksida |
| Peningkatan permeabilitas vaskuler | <i>Amin</i> vasoaktif (histamin, serotonin) C3a dan C5a (dengan menginduksi <i>Amin</i> vasoaktif) Bradikinin Leukotrien C4, D4,E4 PAF |
| Kemotaksis dan aktivasi leukosit | C5a Leukotrien B4 Produk bakteri Kemokin (misal: IL-8) |
| Demam | IL-1 , IL-6, TNF Prostaglandin |
| Nyeri | Prostaglandin Bradikinin |
| Kerusakan jaringan | Enzim lisosom neutrofil dan makrofag Metabolit oksigen Nitrit oksida |

2.3 Obat Antiinflamasi

Seperti kita ketahui obat antiinflamasi yang selama ini banyak digunakan adalah obat golongan kortikosteroid dan NSAID. Biasanya agen-agen antiinflamasi ini mempunyai khasiat tambahan, seperti meredakan nyeri (analgesik), menurunkan suhu tubuh yang naik (antipiretik), dan menghambat agregasi platelet (antikoagulan). Aspirin adalah obat antiinflamasi tertua, yang mulanya dipakai untuk khasiat analgesik dan antipiretiknya. Biasanya digunakan sebagai standart untuk mengukur obat antiinflamasi lainnya.

2.3.1 NSAID

NSAID merupakan obat yang mirip seperti Aspirin yang menghambat sintesa prostaglandin. serta memiliki efek analgesik dan antipiretik yang berbeda tiap kelompoknya, namun utamanya dipakai sebagai agen antiinflamasi untuk meredakan inflamasi dan nyeri. Efek antipiretik dari NSAID tidak sekuat efek antiinflamasinya. NSAID juga tidak dianjurkan pemakaiannya untuk meredakan sakit kepala ringan dan demam karena lebih cocok untuk mengurangi pembengkakan nyeri dan kekakuan sendi-sendi. Ada 7 kelompok NSAID:

1. Salisilat yang berkaitan dengan aspirin
2. Derivate asam para-klorobenzoat atau indol
3. Derivate pirazolon
4. Fenamat
5. Oksikam
6. Asam-asam fenilasetat

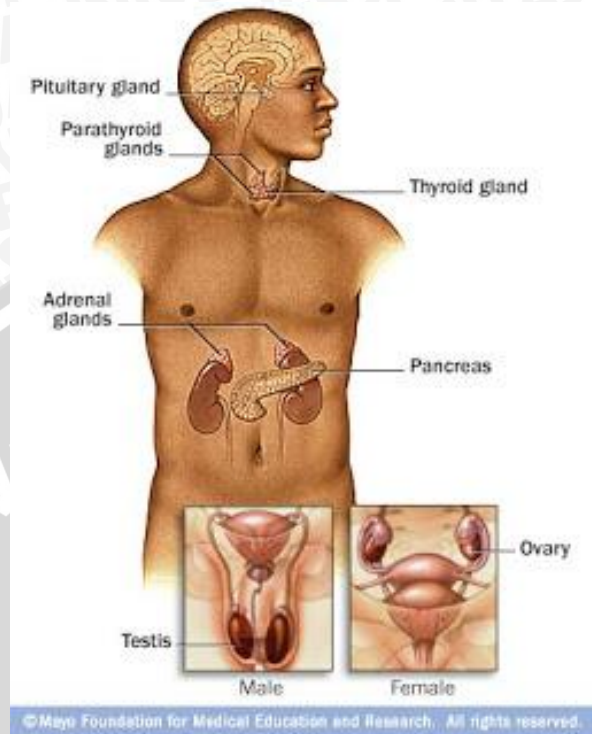
Waktu paruh NSAID berbeda-beda, beberapa memiliki waktu paruh yang singkat sedangkan yang lain mempunyai waktu paruh yang sedang sampai panjang yang biasanya berkisar antar 8-24 jam. Aspirin dan NSAID tidak boleh

dipakai bersama-sama karena efek sampingnya, selain itu terapi kombinasi tidak meningkatkan efektifitas (FKUI, 1995; Kee JL dan Hayes ER, 1996; Katzung, 2002)

2.3.2 Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah golongan obat hormonal dan merupakan obat antiinflamasi yang kuat. Ia bekerja dengan mempengaruhi ekspresi gen pada inti sel tubuh sehingga secara luas mempengaruhi efek kerja tubuh meliputi metabolisme elemen penting dalam tubuh seperti: karbohidrat, protein, lemak, dan keseimbangan cairan serta elektrolit tubuh. Selain itu, ia mempengaruhi kerja sistem peredaran darah, imunitas, sistem kerja otot dan tulang, hormon, dan syaraf. Ia juga menekan efek peradangan yang erat kaitannya dengan kerja sistem imun. Gejala-gejala seperti pegal-pegal, nyeri sendi dan pinggang, alergi, asma, dan gatal-gatal melibatkan mekanisme peradangan. Karena efeknya menekan peradangan, kortikosteroid dapat meredakan gejala-gejala tersebut. Kortikosteroid juga diresepkan oleh dokter untuk menangani penyakit yang disebabkan reaksi sistem imun (penyakit autoimun) (Zazuli, 2012).

Obat golongan kortikosteroid sebenarnya memiliki efek yang sama dengan hormon cortisone dan hydrocortisone yang diproduksi oleh kelenjar adrenal. Kelenjar ini berada tepat diatas ginjal kita (lihat gambar 2.5). Dengan efek yang sama bahkan berlipat ganda, maka kortikosteroid sanggup mereduksi sistem imun (kekebalan tubuh) dan inflamasi. Maka dari itu, orang dengan penyakit-penyakit yang terjadi karena proses dasar inflamasi seperti rheumatoid arthritis, gout arthritis (asam urat) dan alergi gejalanya bisa lebih ringan setelah pemberian kortikosteroid.



Gambar 2.3 Kelenjar Adrenal (Julie Behling, 2013)

Mekanisme kerja kortikosteroid (Laurence DR, Bennett PN. 1992; Zazuli, 2012):

- Memasuki sel di mana kortikosteroid itu bergabung dengan reseptor steroid dalam sitoplasma
- Kombinasi itu memasuki nucleus dimana ia mengendalikan sintesis protein, termasuk enzim yang mengatur aktivitas sel yang penting atas berbagai fungsi metabolisme termasuk semua aspek inflamasi.
- Menghambat proliferasi limfosit (Limfosit T) dengan menurunkan imunitas selular
- Menekan kerja limfokin dalam migrasi makrofag dan produksi factor pertumbuhan
- Inhibisi degranulasi netrofil granulosit, makrofag, sel mast, dan basofil

- Pembentukan protein yang menghambat A2 fosfolipase enzim yang dibutuhkan untuk memungkinkan pasokan asam arakidonat.
- Mensupresi sintesis asam arakidonat sehingga menurunkan produksi Prostaglandin
- Pada sistem vaskuler, bekerja pada membran sel untuk mengubah permeabilitas-ion
- Memodifikasi produksi neurohormonnya

Waktu paruh kortikosteroid sangat panjang, yakni lebih dari 24 jam (Kee, Joyce L. 1993) dan jika diresepkan dalam dosis besar, hanya diberikan sekali sehari. Jika ingin menghentikan kortikosteroid dosis harus diturunkan perlahan untuk mencegah insufisiensi adrenal. Sampai saat ini ratusan produk kortikosteroid banyak tersedia di pasaran. Kortikosteroid yang biasa digunakan untuk penelitian dan pengobatan inflamasi adalah Deksamethason. Deksamethason adalah obat antiinflamasi kuat yang telah banyak digunakan untuk respon peradangan berat (Kee, Joyce L. 1993), dapat diberikan secara oral, intramuscular, intravena, topical, intranasal, dan salep. Bentuk oral dan intramuscular diabsorpsi dengan baik oleh mukosa saluran gastrointestinal dan otot. Presentase yang terikat protein tidak diketahui, waktu paruhnya 2-5 jam. Pemberian obat Deksamethason peroral mula kerjanya tidak diketahui, namun mencapai kadar puncak setelah 1-2 jam dengan lama kerja 2-3 hari (Kee, Joyce L. 1993).

Seperti obat lainnya, kortikosteroid juga beresiko menimbulkan efek samping yang tidak diharapkan, bahkan beberapa efek sampingnya dapat menimbulkan masalah kesehatan yang cukup serius.

a. Efek samping jangka pendek (Taufik, 2009) :

- Gangguan tidur
- Meningkatkan nafsu makan
- Meningkatkan berat badan
- Efek psikologis, termasuk peningkatan atau penurunan energy
- Peningkatan tekanan darah

Efek samping yang jarang namun mencemaskan dari penggunaan singkat kortikosteroids adalah: mania, kejiwaan, jantung, ulkus peptik, diabetes dan nekrosis aseptik yang pinggul.

b. Efek samping jangka panjang (Taufik, 2009) :

- Pengurangan produksi cortisol sendiri. Selama dan setelah pengobatan steroid, maka kelenjar adrenal memproduksi sendiri sedikit cortisol, yang dihasilkan dari kelenjar di bawah otak-hypopituitary-adrenal (HPA) penindasan axis. Untuk sampai dua belas bulan setelah steroids dihentikan, kurangnya respon terhadap steroid terhadap stres seperti infeksi atau trauma yang dapat mengakibatkan sakit parah.
- Osteoporosis terutama perokok, perempuan post-menopausal, orang tua, orang-orang yang kurang berat atau yang tidak bergerak, dan pasien dengan diabetes atau masalah paru-paru. Osteoporosis dapat menyebabkan patah tulang belakang, ribs atau pinggul bersama dengan sedikit trauma. Ini terjadi setelah tahun pertama dalam 10-20% dari pasien dirawat dengan lebih dari 7.5mg Prednisone per hari. Hal ini diperkirakan hingga 50% dari pasien dengan kortikosteroid oral akan mengalami patah tulang.
- Keterlambatan pertumbuhan pada anak-anak
- Otot lemah, terutama di bahu dan otot paha.

- Meningkatkan glukosa dalam darah.
 - Kenaikan lemak darah (trigliserida).
 - Terjadi redistribusi lemak tubuh: wajah bulan (*moon face*), punuk kerbau dan *truncal obesity*.
 - Retensi garam: kaki bengkak, menaikkan tekanan darah, meningkatkan berat badan dan gagal jantung.
 - Tremor.
 - Penyakit mata, khususnya glaukoma (peningkatan tekanan intraocular) dan katarak subcapsular posterior.
 - Efek psikologis: insomnia, perubahan *mood*, peningkatan energi, kegembiraan, delirium atau depresi.
 - Sakit kepala dan menaikkan tekanan intrakranial.
 - Peningkatan resiko infeksi internal, terutama ketika dosis tinggi diresepkan (misal tuberkulosis).
 - Ulkus peptikum, terutama pada pengobatan yang menggunakan antiinflamasi.
 - Nekrosis avascular pada caput tulang paha namun hal ini jarang terjadi
- Selain itu, juga terdapat efek samping dari mengurangi dosis: termasuk kelelahan, sakit kepala, nyeri otot dan sendi, serta depresi.

2.4 Carrageen

Carrageen berasal dari bahasa Irlandia *carragin* yang artinya *Irish moss*, bukan hanya diartikan sebagai spesies dari alga merah (*Chondrus crispus*) yang dapat ditemukan disepanjang area bebatuan pantai Atlantik Isles Inggris, Eropa dan Amerika Utara. Kata *carragin* juga bisa berarti ekstrak

mukopolisakarida, yang ditemukan oleh seorang farmasis Inggris di Standford pada tahun 1862.

Struktur kimia carrageen adalah kompleks polisakarida yang terdiri dari pengulangan *galactose-related monomer* dan dibagi menjadi 3 jenis, yaitu: kappa, iota dan lambda, yang memiliki perbedaan pada karakteristik gel dan kereaktifan proteinnya. Carrageen kappa dan iota membentuk gel dengan air sedangkan carrageen lambda tidak. Carrageen lambda digunakan sebagai zat additive makanan karena berinteraksi dengan protein untuk menstabilkan produk susu. Carrageen lambda juga dapat digunakan sebagai penginduksi inflamasi akut saat disuntikkan ke jaringan lunak tikus, karena bukan gel kuat dalam suhu ruangan dan sudah umum digunakan untuk mengukur edema dan *hyperalgesia* (Paul G. Winyard and D.A Willoughby, 2003).

Menurut Riaz Sabi *et al.*, selama 7 jam observasi mengenai carrageenan, level dari edema yang berasal dari injeksi carrageen pada tikus mengalami peningkatan. Carrageen banyak digunakan sebagai penginduksi edema pada telapak kaki tikus untuk mendeteksi agen antiinflamasi. Hal tersebut disebabkan karena carrageen tidak bersifat antigenik dan tidak berefek sistemik. Carrageen merupakan mediator sintesis prostaglandin dan memiliki reaksi yang lambat dengan efek puncak ditemukan setelah 3 jam disuntikkan pada telapak kaki tikus (Hosseinzadeh H. *Et al.*, 2000; Zakaria MNM *et al.*, 2001; Somchit MN *et al.*, 2003). Efek edema yang mengindikasikan adanya histamin, serotonin, bradikinin diikuti dengan prostaglandin, muncul antara 1 sampai 2 jam setelah carrageen diinjeksikan ke telapak kaki tikus (Owoyele BV *et al.*, 2001).