

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Asma

#### 2.1.1 Etiologi Asma

*World Health Organization* (WHO) menyebutkan 100 - 150 juta penduduk dunia menderita asma, dan terus meningkat hingga 180.000 orang setiap tahun. Beberapa sumber lain menyatakan bahwa pasien asma sudah mencapai 300 juta penduduk dunia dan terus meningkat selama 20 tahun terakhir (Depkes RI, 2008). Ewing (2014) menyebutkan bahwa lebih dari 800.000 populasi kucing domestik di Amerika menderita asma baik akut maupun kronis. *The National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) mendefinisikan asma sebagai penyakit radang kronis pada saluran pernafasan. Asma merupakan respon inflamasi kompleks yang melibatkan berbagai jenis sel inflamasi termasuk sel mast, makrofag alveolar, neutrofil, eosinofil, limfosit, trombosit, dan berbagai mediator inflamasi. Beberapa faktor predisposisi asma ialah faktor lingkungan yaitu alergen, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok, polusi udara, infeksi pernapasan (virus), diet, dan status sosioekonomi (McKeever, 2004).

#### 2.1.2 Patomekisme Asma

Penderita asma yang menghirup alergen akan mengalami reaksi hipersensitivitas tipe 1. Secara khusus, sel dendritik pada saluran pernapasan memfagosit partikel antigen, kemudian bermigrasi ke kelenjar getah bening untuk mempresentasikan substansi asing kepada limfosit (sel T helper 1 [TH1]). Interaksi antara sel-sel TH1 dan sel TH2 mengaktifkan diferensiasi sel plasma

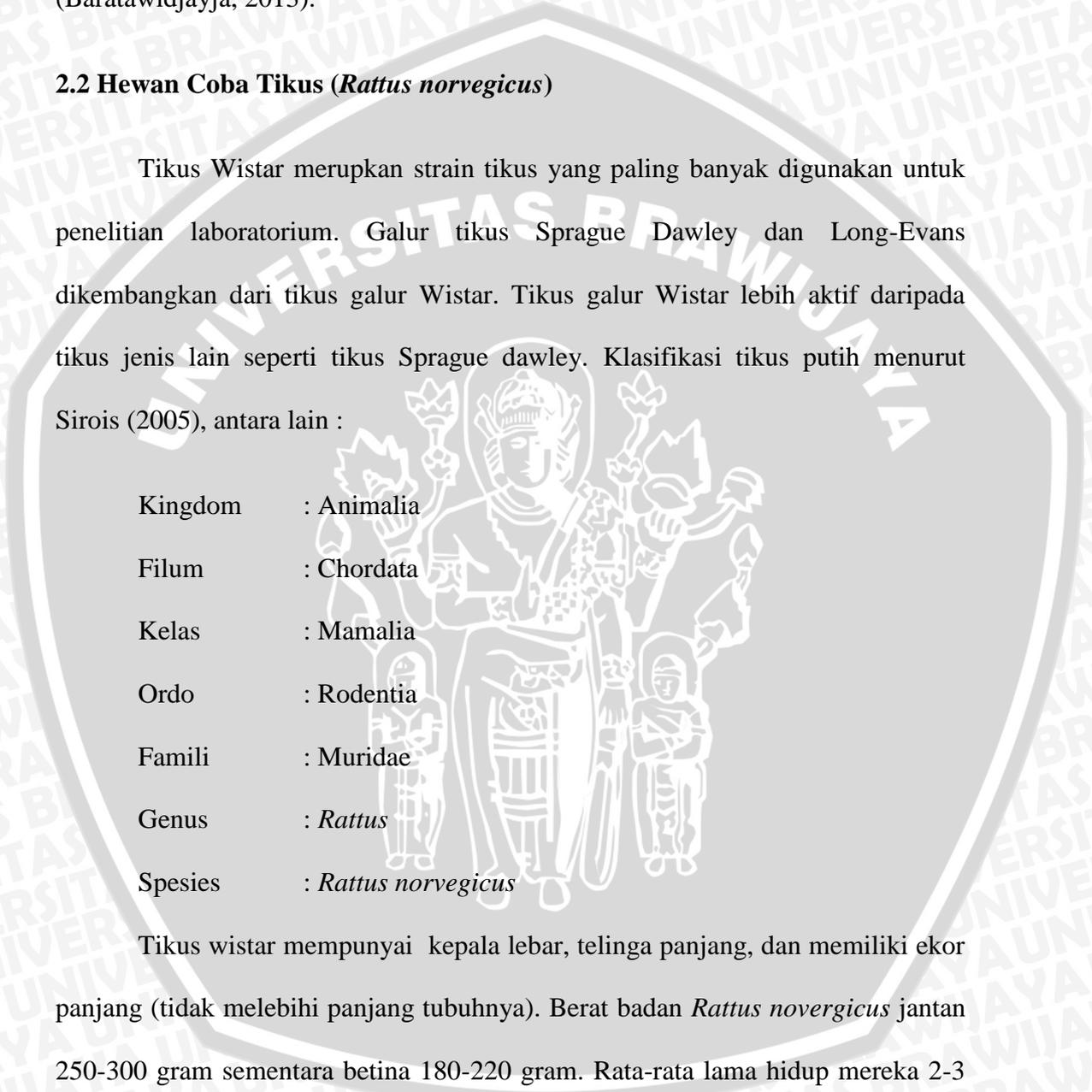
untuk menghasilkan IgE. IgE kemudian berikatan dengan reseptor pada sel mast dan basofil, yang meningkatkan kepekaan sistem imun untuk paparan di masa mendatang terhadap antigen yang sama. Hewan yang kembali terkena iritasi identik, akan menunjukkan reaksi silang IgE yang terjadi pada permukaan sel mast yang tersensitisasi menghasilkan reaksi yang melepaskan mediator, terutama histamin. Selain itu, jalur asam arakidonat diaktifkan, dan asam arakidonat diubah oleh cyclooxygenases menjadi prostaglandin dan tromboksan A<sub>2</sub> oleh lipooxygenases ke leukotrien. Histamin adalah amina vasoaktif diyakini memicu bronkokonstriksi dan dengan mediator lainnya, juga diduga meningkatkan sekresi lendir, meningkatkan permeabilitas kapiler, dan mempromosikan kemotaksis granulosit. Sel mast juga mengandung eosinofil faktor kemotaktik, seperti interleukin (IL) -1, 2, 3, 4, dan 5, *macrophage colony-stimulating factor*, interferon- $\gamma$ , dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (Byers and Dhupa, 2005).

Interleukin-1, Interleukin-6 dan TNF- $\alpha$  merupakan sitokin pro inflamasi dan inflamasi spesifik, IL-1 berfungsi meningkatkan permeabilitas vaskular serta sebagai kemokin yang mengerahkan sel-sel fagosit. Peningkatan permeabilitas memacu degenerasi sel mast dan atau basofil yang melepas histamin, histamin menyebabkan kontraksi otot polos dan memberikan jalan untuk migrasi sel-sel leukosit dan keluarnya plasma yang mengandung banyak antibodi, opsonin dan komplemen ke jaringan. Oleh membran sel yang rusak, fosfolipid yang ditemukan dari berbagai sel (makrofag, monosit, neutrofil, dan sel mast) dipecah menjadi asam arakidonat (AA). Metabolisme asam arakidonat melalui jalur siklooksigenase menghasilkan prostaglandin (PG). Prostaglandin menunjukkan

efek fisiologis seperti peningkatan permeabilitas vaskular, dilatasi vaskular dan induksi kemotaksin neutrofil yang kemudian disebut sebagai gejala inflamasi (Baratawidjaja, 2013).

## 2.2 Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus Wistar merupakan strain tikus yang paling banyak digunakan untuk penelitian laboratorium. Galur tikus Sprague Dawley dan Long-Evans dikembangkan dari tikus galur Wistar. Tikus galur Wistar lebih aktif daripada tikus jenis lain seperti tikus Sprague dawley. Klasifikasi tikus putih menurut Sirois (2005), antara lain :



Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Tikus wistar mempunyai kepala lebar, telinga panjang, dan memiliki ekor panjang (tidak melebihi panjang tubuhnya). Berat badan *Rattus novergicus* jantan 250-300 gram sementara betina 180-220 gram. Rata-rata lama hidup mereka 2-3 tahun, denyut jantung 330-480 kali per menit, frekuensi respirasi 85 kali per menit, dan memasuki masa dewasa usia 40-60 hari (Epstein, 2004). Penggunaan tikus sebagai hewan model asma dikarenakan tikus memiliki beberapa keunggulan

yaitu produksi IgE yang merupakan antibodi anafilaksis (hipersensitivitas terhadap antigen) terbesar. Selain itu tikus memiliki kemampuan untuk mengalami *airway hipereaktivitas* yang lebih lama (Zosky and Sly, 2007).

### 2.3 Ovalbumin

Alergen yang umum digunakan dalam pembuatan hewan model asma untuk menimbulkan peradangan pada paru adalah Ovalbumin (OVA) (Utomo, 2012). Ovalbumin yang berasal dari telur dan merupakan alergen kuat yang sering digunakan untuk menginduksi radang pada saluran pernapasan hewan coba (Nials dan Uddin, 2008). Ovalbumin adalah salah satu komponen yang terdapat pada putih telur 60-65 % protein yang dapat menyebabkan reaksi alergi. Ovalbumin terdiri dari 385 asam amino dengan massa molekul 45 kDa. Paparan kronik ovalbumin sebagai alergen akan menimbulkan perubahan struktur saluran nafas dan inflamasi. Secara konvensional ovalbumin lazim dipakai secara umum sebagai bahan induksi timbulnya asma (Huntington and Stein, 2001; Xiao *et al.*, 2013).

### 2.4 Lipopolisakarida (LPS)

Lipopolisakarida (LPS) adalah salah satu komponen membran bakteri Gram negatif yang merupakan penyebab patogenik sepsis. Lipopolisakarida merupakan endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri Gram negatif, misalnya *Eschericiacoli*, *Pseudomonas sp.*, *Porphyromonas gingivalis* (Marianingsih, 2012). Lipopolisakarida yang biasa digunakan untuk memperparah kejadian asma berasal dari LPS *Porphyromonas gingivalis*. Selama terjadi infeksi, produk bakteri seperti LPS mengaktifkan makrofag dan sel lain untuk memproduksi dan

melepas berbagai sitokin seperti IL-1 yang merupakan pirogen endogen, TNF- $\alpha$  dan IL-6 (Baratawidjaja, 2013).

Menurut Beumer *et al.* (2003), lipopolisakarida dapat terikat dengan dinding sel saluran pernapasan melalui bantuan senyawa *Lipopolysaccharide-binding protein* (LBP) dan mengantarkan LPS untuk dikenali CD14. Ikatan LPS dan CD14 akan melawati *Toll Like Receptor-4* (TLR-4) sehingga akan meningkatkan aktivasi sel dendrit dan TH2 akan membuat sel B memproduksi IgE dan menyebabkan inflamasi serta remodeling jaringan saluran pernafasan.

## 2.5 Protease

Protease merupakan enzim proteolitik yang merespon adanya inflamasi (EBSCO, 2011). Protease pada asma berfungsi sebagai mediator inflamasi, aktivasi sitokin, dan remodeling jaringan. Sel mast, neutrofil, dan makrofag adalah sel yang memproduksi protease sehingga menimbulkan gejala asma. Aktivitas protease yang meningkat dapat dipergunakan sebagai indikasi adanya inflamasi serta tingkat keparahan asma (Simpson *et al.*, 2005).

Secara normal, protease memiliki peran penting dalam pertumbuhan dan perkembangan paru sebagai bentuk pertahanan tubuh. Namun protease dapat menyebabkan kerusakan sel secara langsung pada kondisi asma melalui degradasi komponen dari matrik ekstraselular dan memecah makromolekul permukaan sel. Protease dapat bereaksi dengan reseptor Protease Activated Receptor (PAR) di saluran pernapasan untuk meningkatkan infiltrasi leukosit sebagai respon terhadap alergen (Shetty *et al.*, 2008). Protease dikeluarkan melalui proses penebalan otot polos dan sel endotel yang kemudian diekspresikan oleh sel epitel pada saluran

pernapasan. Molekul adhesi yang diekspresikan oleh protease dapat membantu menangkap alergen yang berada di permukaan saluran pernapasan (Schmidlin *et al.*, 2013).

Protease berperan dalam proses kesembuhan luka dan fagositosis mikroorganisme pada jaringan inflamasi. Aktivitas protease yang tidak terkontrol pada jaringan inflamasi akan menyebabkan kerusakan pada jaringan. Aktivitas protease yang dihasilkan neutrofil akan merusak sel melalui mekanisme fagolisosom mikroorganisme. Satu unit aktivitas enzim menurut persetujuan internasional didefinisikan sebagai satu mikromol produk per menit pada kondisi optimal enzim protease (Hantoko dan Drajat, 2003).

## 2.6 Interleukin-1 (IL-1)

Sitokin merupakan polipeptida yang diproduksi sebagai respon terhadap rangsang mikroba dan antigen lainnya dan berperan sebagai mediator pada reaksi imun dan inflamasi. Sitokin yang berperan dalam imunitas nonspesifik dan spesifik umumnya diproduksi oleh berbagai sel dan bekerja terhadap sel sasaran yang berbeda, meskipun tidak mutlak hal tersebut disebabkan karena sitokin yang sama dapat diproduksi selama reaksi imunitas. Berbagai sitokin yang diproduksi dapat menunjukkan reaksi yang tumpang tindih. Makrofag diangsang oleh IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan IL-1 di samping juga memproduksi sitokin-sitokin tersebut. Fungsi utama IL-1 ialah sebagai mediator inflamasi yang merupakan respon terhadap infeksi. Bersama TNF, IL-1 berperan pada imunitas non spesifik. Sumber utama IL-1 ialah fagosit mononuklear yang diaktifkan. Efek biologis IL-1 tergantung dari jumlah yang diproduksi seperti merangsang makrofag mensekresi kemokin

dan menginduksi kemotaksis dan pengerahan leukosit, menginduksi apoptosis sel inflamasi, sebagai pirogen endogen, serta gangguan metabolik yang dirangsang LPS (Baratawidjaja, 2013). IL-1 terlibat dalam fase awal respon inflamasi dan merubah respon jalan napas dari pasien asma, peningkatan kadar protein IL-1 telah terbukti terjadipada saluran udara penderita asma (Whelanet *al.*, 2004).

### **2.7 Daun sirih merah (*Piper crocatum*)**

Tanaman sirih merah tumbuh menjalar seperti halnya sirih hijau. Batangnya bulat bertangkai berwarna hijau keunguan dan tidak berbunga. Daunnya bertangkai membentuk jantung dengan bagian atas meruncing. Bertepi rata, dan permukaannya mengkilap atau tidak berbulu. Panjang daunnya bisa mencapai 15–20 cm. Warna daun bagian atas hijau bercorak putih keabu-abuan, bagian bawah daun berwarna merah hati cerah. Daunnya berlendir, berasa sangat pahit, dan beraroma wangi khas sirih. Batangnya bersulur dan beruas dengan jarak buku 5–10 cm, disetiap buku tumbuh bakal akar. Sirih merah bisa tumbuh dengan baik ditempat yang teduh dan tidak terlalu banyak terkena sinar matahari. Jika terkena sinar matahari langsung pada siang hari secara terus menerus warna merah daunnya bisa menjadi pudar, buram, dan kurang menarik. Tanaman sirih merah akan tumbuh baik jika mendapatka 60–75 % cahaya matahari (Sudewo, 2005).

Daun sirih merah memiliki kandungan kimia dengan khasiat tertentu yang disebut dengan metabolit sekunder yang menyimpan senyawa aktifseperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, cyanogenic, glucoside, isoprenoid nonprotein amino acid, eugenol, sedangkan senyawa flavonoid dan polevenolad memiliki

sifat antioksidan, antidiabetik, antikanker, antiseptik, dan antiinflamasi (Sudewo, 2005).

Flavonoid bekerja menghambat fasepenting dalam biosintesis prostaglandin, yaitu pada lintasan siklooksigenase. Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamine oksidase, protein kinase, DNAPolymerase dan lipooksigenase (Fitriyani 2011). Tanin diketahui mempunyai aktifitas antiinflamasi, astringen, antidiare, diuretik dan antiseptik (Khanbabaee dan Ree, 2001). Sedangkan aktivitas farmakologi saponin yangtelah dilaporkan antara lain sebagai antiinflamasi, antibiotik, antifungi, antivirus, hepatoprotektor serta antiulcer (Soetan, 2006).

