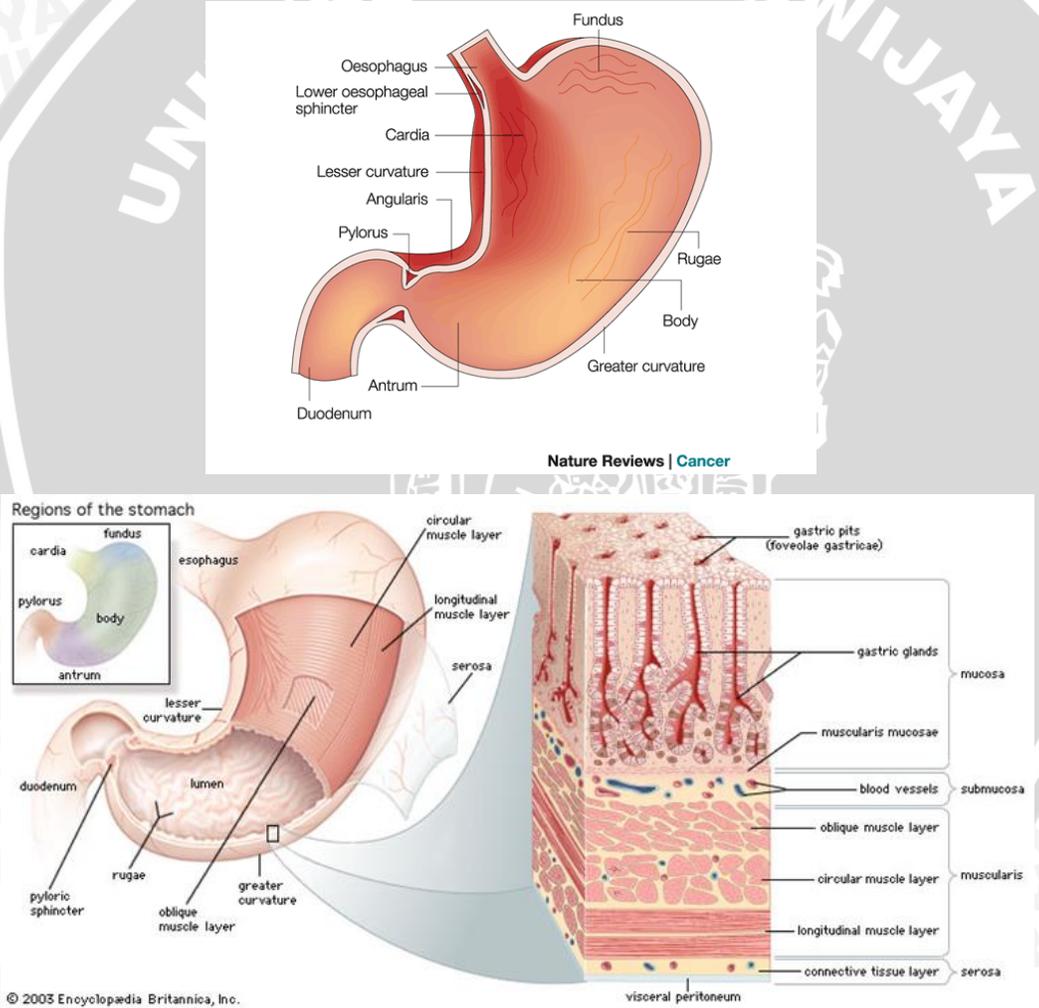


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Lambung



Gambar 2.1 Anatomi Lambung

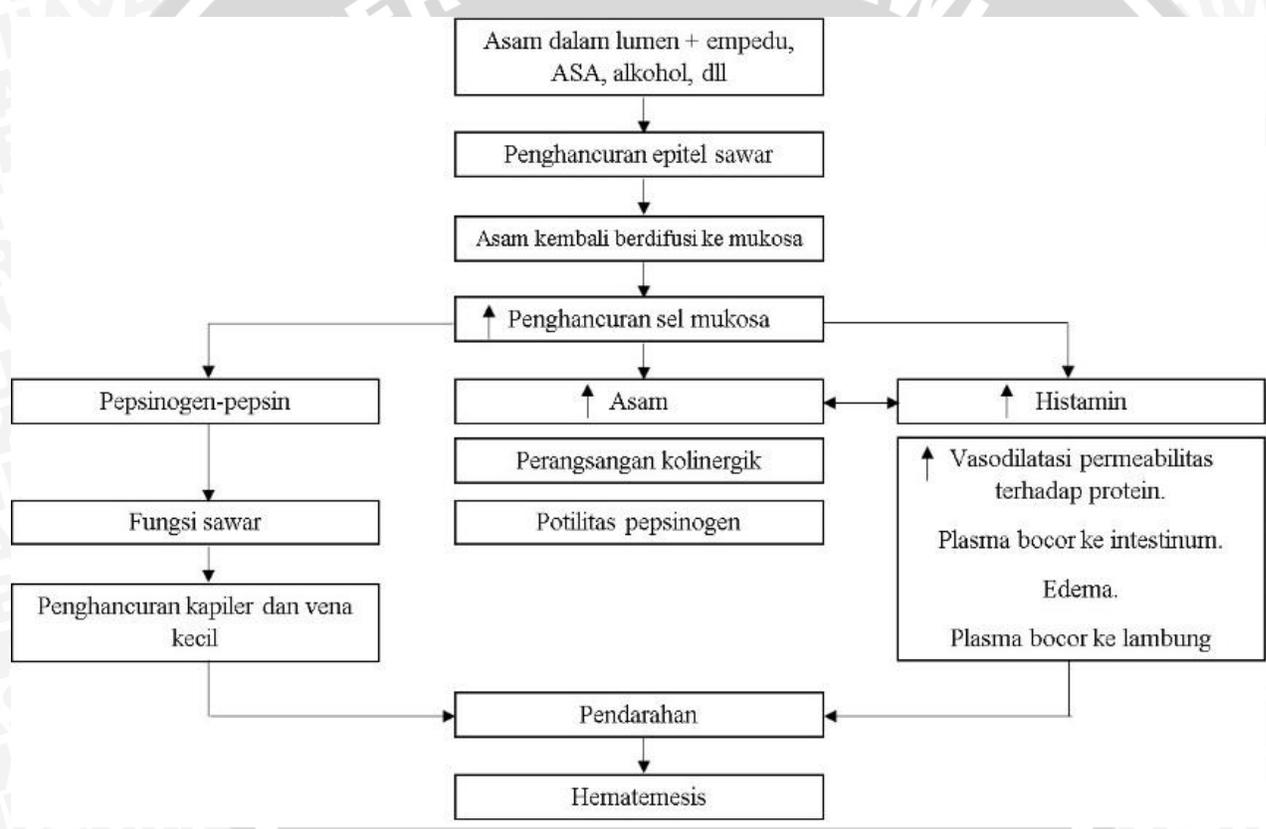
Terdapat 4 area pada lambung berdasarkan lokasi anatomi dan tipe sel predominan. Area kardiak terletak di sebelah distal *gastroesophageal junction* dan memiliki banyak kelenjar yang mengandung sel mukus. Sel ini bertanggung jawab untuk menyekresikan mukus yang berperan melindungi permukaan lambung dari lingkungan yang asam. Area kardiak dibatasi oleh fundus yang memiliki konsentrasi sel parietal dan *chief* yang tinggi. Sel parietal memiliki mitokondria dalam jumlah yang besar, menghasilkan eosinofilia terang pada pewarnaan *Hemotoxylin* dan *Eosin*. Sel parietal menghasilkan faktor intrinsik dan asam hidroklorida. Faktor intrinsik terikat ke vitamin B₁₂ untuk memungkinkan absorpsi ileal. Defisiensi B₁₂ akan mengakibatkan anemia makrosistik dan megaloblastik. Asam hidroklorida membantu dalam pencernaan makanan dengan cara mengurangi pH sehingga pepsin (enzim pemecah protein) bisa teraktivasi. Sel *chief* merupakan sel basofilik besar dengan granula zimogen orientasi apikal. Sel ini memproduksi pepsinogen yang memecah pepsin pada lingkungan asam (Shaffer, 2004).

Area distal dari fundus dibatasi oleh korpus. Antral merupakan area distal terjauh dalam lambung yang kaya dengan mukus dan sel G. Sel mukus memproduksi mukus untuk meningkatkan pH bolus makanan yang mau masuk duodenum. Sel G memproduksi gastrin yang menstimulasi motilitas gastrik dan sekresi asam, faktor intrinsik, dan pepsinogen I dan II (Shaffer, 2004).

2.2 Gastritis

Gastritis merupakan penyakit inflamasi pada mukosa lambung yang bersifat akut atau kronik. Gejala yang umum ditemui adalah nyeri epigastrik, *bloating*,

pendarahan, dan mual. Gastritis terbagi menjadi 2 bentuk berdasarkan waktunya, yaitu akut dan kronis . 50% populasi dunia terinfeksi dengan *Helicobacter pylori* sehingga gastritis kronik lebih sering ditemui. Prevalensi infeksi bakteri ini tinggi di Asia dan negara berkembang, dan gastritis multifokal atropik dan adenokarsinoma memiliki prevalensi lebih tinggi di Asia. (Harman dan Mason, 2002).



Gambar 2.2 Patofisiologi Gastritis (Priyanto & Lestari, 2009)

2.2.1 Gastritis Akut

Gastritis akut merupakan inflamasi transien pada mukosa lambung, secara tipikal ditandai dengan neutrofil dan adanya pendarahan pada mukosa lambung (terutama bagian atas). Pasien bisa datang dengan keluhan mual, muntah, dispepsia, dan nyeri epigastrik, disertai hematemesis (muntah darah berwarna terang) atau melena (darah berwarna kehitaman). Gastritis akut biasanya sembuh dengan cepat dan tidak membutuhkan obat (Huether, 2013).

Gastritis akut paling sering disebabkan oleh penggunaan OAINS, salah satunya indometasin (untuk pasien dengan penyakit artritis reumatoid). Lebih dari 50% kasus erosi gastritis disebabkan oleh pemakaian OAINS. Secara radiologi, erosi gastritis akibat pemakaian OAINS akan memberikan gambaran erosi yang linear di daerah antrum, korpus, atau di sekitar kurvatura mayor. Erosi tersebut merupakan hasil terlarutnya OAINS di daerah tersebut dan terakumulasi akibat gravitasi sehingga melukai mukosa lambung. Apabila ditemukan gambaran ini, pasien mesti ditanyai tentang penggunaan OAINS dan apabila didapatkan penggunaan OAINS, OAINS yang menyebabkan hal tersebut harus dihentikan (Hodler *et al*, 2014).

Faktor risiko lain yang menyebabkan gastritis akut meliputi alkohol, merokok, pasien kemoterapi, infeksi *Salmonella* (pH rendah bisa menyebabkan diseminasi bakteri), iskemia, infeksi, stres (trauma, luka bakar), menelan bahan korosif, atau trauma mekanis. Beberapa penyebab dan faktor risiko lainnya dikategorikan sebagai idiopatik, seperti stress psikologik yang bisa meningkatkan kadar asam hidroklorida dalam lambung. Faktor risiko di atas akan menyebabkan peningkatan sekresi asam, berkurangnya *buffer* bikarbonat, berkurangnya aliran darah, disrupsi lapisan mukosa,

atau kerusakan epitelium. Secara mikroskopik, akan terlihat invasi neutrofil pada lamina propria di atas membran basalis. Pada derajat yang lebih parah, terdapat area erosi spesifik atau hilangnya epitelium superfisial. Reaksi inflamasi akan menguat akibat masuknya eksudat purulen ke dalam lumen (LeMone *et al*, 2013).

2.2.2 Gastritis Kronik

Menurut Myers (2002), gastritis kronik memiliki gejala yang mirip dengan gastritis akut (mual, muntah, dan rasa tidak nyaman pada abdomen bagian atas). Secara spesifik, gastritis kronik ditandai dengan atrofi kelenjar penghasil mukus dan displasia epitel secara sekunder terhadap inflamasi kronik, secara tipikal dengan limfosit dan sel plasma. Mukosa pada gastritis kronik biasanya tidak mengalami erosi, tetapi bisa berkembang menjadi displasia dan karsinoma. Penyebab terpenting gastritis kronik adalah infeksi *Helicobacter pylori* dan imun yang disertai anemia pernisiiosa. Penyebab gastritis kronik lainnya meliputi alkohol, merokok, terapi dengan radiasi, penyakit Crohn, dan post-operasi.

Helicobacter pylori merupakan bakteri spiral yang berdiam di dalam lapisan mukus mukosa gastrik. Organisme ini menghasilkan beberapa enzim, seperti urease dan protease mukolitik yang berperan dalam kemampuannya bertahan hidup dan efek patogeniknya (Ghosh, 2010). *Helicobacter pylori* telah diidentifikasi dan dikenali sebagai salah satu penyebab masalah pada perut, terutama gastritis kronis (Tams & Rawlings, 2011) yang pada akhirnya akan berkembang menjadi ulkus atau dispepsia non ulkus sebagai komplikasi (Ghosh, 2010). Bakteri ini juga diklasifikasikan sebagai

satu-satunya bakteri karsinogen kelas 1 oleh WHO sehingga bisa memicu terjadinya limfoma MALT di lambung (Moss, 2013).

Morfologi gastritis kronis hampir sama seperti gastritis akut secara mikros dan makros. Pada pemeriksaan makroskopis, lambung terlihat kemerahan disertai dengan perataan mukosa atau mukosa dengan rugae tebal. Pada tahap lanjut, mukosa menjadi tipis dan datar karena rugae menghilang. Secara mikros, sel plasma dan limfosit mendominasi di lamina propria. Secara histologi, akan terjadi 4 fase berikut: 1) perubahan regeneratif sebagai respon terhadap kerusakan kronik kelenjar gastrik; 2) metaplasia ketika mukosa digantikan oleh sel goblet dan kolumnar; 3) atrofi ketika sel parietal berkurang diikuti dengan kompensasi peningkatan jumlah sel yang memproduksi gastrin; 4) displasia yang bisa berkembang menjadi karsinoma (Shaffer, 2004).

2.2.3 Tata Laksana Gastritis

Gastritis akut terkait pendarahan parah bisa ditangani dengan pemberian cairan, antasida, aspirasi gaster, dan *lavage*. Untuk gastritis akibat OAINS, hentikan penggunaan obat tersebut. Untuk prevensi, rencanakan kembali penggunaan OAINS pada pasien dengan usia yang lebih tua untuk mengurangi kejadian gastritis terkait OAINS (Sainani, 1998). Berdasarkan studi yang dilakukan, misoprostol 100-200 µg per hari bekerja efektif dalam mencegah ulkus akibat OAINS pada pasien artritis, dimana studi lain menunjukkan bahwa ranitidin dan sukralfat tidak begitu efektif. Akan tetapi, efek samping diare dari misoprostol dan minum obat 4 kali sehari membuatnya tidak terlalu diterima untuk diterapkan sehingga pasien dengan riwayat ulkus akibat

OAINS diberikan obat golongan *H2-antagonist* seperti ranitidin (Hughes, 2001). Pada pasien dengan infeksi *Helicobacter pylori* persisten, terapi menggunakan inhibitor pompa proton, levofloxacin, dan amoxicillin untuk 10 hari lebih efektif dibandingkan inhibitor pompa proton, bismuth, tetrasiklin, dan metronidazole. Suplai cairan dan elektrolit juga dibutuhkan apabila pasien memiliki gejala muntah (Sainani, 1998).

2.3 Inflamasi

Menurut Ward (2010), inflamasi merupakan suatu respon tubuh sebagai pelindung dari kerusakan jaringan atau invasi mikroba, dimana respon ini memiliki tujuan untuk menghancurkan agen perusak dan membersihkan jaringan mati sehingga proses penyembuhan dan perbaikan jaringan bisa dimulai. Proses inflamasi membutuhkan durasi waktu yang berbeda-beda tergantung kerusakan yang terjadi, namun proses inflamasi yang berkepanjangan dalam beberapa kasus bisa mengakibatkan kerusakan jaringan yang meluas, disfungsi organ, hingga kematian.

Mikrosirkulasi berperan penting dalam memulai dan mempertahankan respon inflamasi dengan cara memicu perubahan struktur dan fungsi yang luas secara mikrovaskular. Perubahan yang terjadi meliputi berkurangnya kemampuan arteriol untuk dilatasi, menurunnya perfusi kapiler, melekatnya leukosit dan platelet dalam vena, meningkatnya koagulasi dan trombogenesis, meningkatnya permeabilitas vaskular terhadap air dan protein plasma, serta meningkatnya kecepatan proliferasi darah dan pembuluh limfatik. Perubahan yang terjadi akan menyebabkan pergerakan sel inflamasi ke jaringan yang terluka, melemahkan agen perusak, mengisolasi area

yang terluka dari jaringan sehat, serta mempersiapkan tempat untuk memulai proses regenerasi (Granger & Senchenkova, 2010).

2.3.1 Inflamasi Akut

Inflamasi akut merupakan proses pertama pada jaringan lokal dan pembuluh darah terhadap kerusakan, memiliki durasi waktu singkat, dan ditandai dengan eksudasi cairan dan plasma protein. Tujuan utama inflamasi akut adalah membersihkan agen perusak dan membatasi kerusakan jaringan. Proses ini dipicu oleh berbagai stimuli, seperti infeksi, trauma (tumpul dan penetrasi), senyawa kimia atau fisik, dan lain sebagainya (DeLong & Burkhart, 2007).

Inflamasi akut diawali dengan tahap vaskular. Vasodilatasi pada tahap vaskular melibatkan pembukaan kapiler pada arteriola yang menyebabkan kemerahan (eritema) dan panas. Hal ini diinduksi oleh aksi beberapa mediator inflamasi, terutama histamin dan nitrit oksida. Vasodilatasi dengan cepat diikuti keluarnya protein eksudat ke ruang ekstrasvaskuler, yang berperan dalam membatasi penyebaran mikroorganisme infeksius. Hilangnya protein plasma akan mengurangi tekanan osmotik intrakapiler dan meningkatkan tekanan osmotik cairan interstisial. Hasilnya, cairan akan berpindah ke jaringan dan menyebabkan bengkak, nyeri, dan gangguan fungsi. Cairan ini dinamakan sebagai eksudat dan proses akumulasi eksudat disebut sebagai eksudasi. Eksudat berguna untuk memindahkan sel dan komponen plasma yang berperan dalam proses inflamasi serta mengurangi racun (Porth, 2011).

Tahap inflamasi akut selanjutnya adalah tahap seluler yang melibatkan berpindahnya leukosit ke area kerusakan. Berpindahnya leukosit dan aktivasinya bisa dijabarkan secara singkat, yaitu adhesi, marginasi, transmigrasi, dan kemotaksis. Pengambilan leukosit menuju vena prekapiler difasilitasi dengan cara melambatnya aliran darah dan marginasi sepanjang permukaan pembuluh. Adhesi dan transmigrasi leukosit dari ruang vaskuler ke dalam jaringan ekstrasvaskuler difasilitasi oleh molekul adhesi komplementer pada permukaan leukosit dan endotel. Setelah itu, leukosit bergerak ke arah jaringan yang rusak karena ditarik oleh kemotaksis (Porth, 2011).

2.3.2 Inflamasi Kronik

Menurut McConell (2007), inflamasi kronik berkembang dari proses inflamasi akut yang rekuren atau respon lemah yang gagal memicu proses inflamasi akut. Jenis inflamasi ini memiliki durasi waktu yang lebih panjang dan berkaitan dengan proliferasi pembuluh darah, nekrosis jaringan, dan pembentukan jaringan parut, serta ditandai oleh infiltrasi sel mononuklear (makrofag, limfosit, dan sel plasma). Inflamasi kronik biasanya disebabkan oleh infeksi mikroorganisme persisten (*Mycobacterium tuberculosis* bisa memicu reaksi *delayed-immunity*), penyakit autoimun (seperti reumatoid arthritis), atau terpapar agen perusak secara persisten (seperti asap rokok). Tujuan dari inflamasi kronik adalah untuk memperbaiki jaringan penghubung, termasuk pembentukan pembuluh baru (angiogenesis). Pada akhir proses, akan terjadi pembentukan jaringan parut (sel parenkim yang hilang digantikan oleh sel fibroblas dan kolagen) atau proses inflamasi tetap berlanjut (pada area inflamasi, akan

ditemukan gabungan dari pembuluh darah baru, sel inflamasi, cairan edema, dan jaringan parut).

2.4 Mediator Inflamasi

Mediator inflamasi adalah substansi kimia yang berperan langsung pada aksi sel yang bertugas dalam inflamasi dan proses lainnya. Mediator ini bertugas memanggil sel ke dalam area luka, menentukan aksi spesifik apa yang dibutuhkan, dimana aksi ini dilakukan, dan berapa lama aksi ini dipertahankan. Mediator inflamasi dibagi menjadi eksogen dan endogen (DeLong & Burkhart, 2013).

Mediator inflamasi eksogen diproduksi di luar tubuh. Toksin yang diproduksi oleh bakteri atau terbentuk ketika bakteri hancur merupakan komponen mediator eksogen. Lipopolisakarida (LPS) merupakan contoh komponen yang dihasilkan ketika bakteri gram negatif hancur. Bahan iritan kimia, seperti senyawa yang dilepaskan ke dalam jaringan ketika digigit nyamuk atau terkena minyak dari racun tanaman bisa dikelompokkan sebagai mediator inflamasi eksogen juga (DeLong & Burkhart, 2013).

Mediator inflamasi endogen diproduksi dalam tubuh melalui serangkaian proses yang mengaktifkan bentuk inaktif suatu senyawa atau prekursor, atau produksi sel spesifik lainnya. Mediator endogen terbagi menjadi 3 kategori, yaitu *preformed* (histamin dan serotonin), sintesis (Platelet Activating Factor / PAF, prostaglandin, leukotrien, dan sitokin), dan derivat plasma (sistem komplemen, klot, dan kinin) (DeLong & Burkhart, 2013).

Prostaglandin disintesis oleh semua tipe leukosit sebagai respon terhadap stimulus. Prostaglandin menyebabkan vasodilatasi, meningkatkan permeabilitas

vaskular, dan mempertajam rasa sensitif terhadap nyeri. Prostaglandin juga bisa menyebabkan bronkokonstriksi dan konstriksi otot polos, serta berperan dalam meningkatkan suhu tubuh (DeLong & Burkhart, 2013). PGE₂ merupakan salah satu prostanooid yang disintesis dari asam arakidonat, yang diproduksi dari membran fosfolipid oleh fosfolipase A₂. PGE₂ memiliki berbagai macam fungsi pada aktivitas biologis, termasuk respirasi, perlindungan traktus gastrointestinal, pengaturan tekanan darah, dan fungsi makrofag (Wild, 2005). Dari semua komponen prostaglandin, PGE₂ merupakan mediator yang paling menonjol dalam inflamasi, demam, nyeri, dan memiliki fungsi fisiologis pada traktus gastrointestinal, ginjal, imunitas, dan sistem saraf sentral (Levin & Laufer, 2012).

TNF merupakan limfokin yang diproduksi oleh sistem imun dan mampu menyebabkan nekrosis hemorragik *in vivo* pada sel tumor. TNF juga bisa menghancurkan sel terkait respon inflamasi. TNF- α merupakan sitokin inflamasi yang diketahui bisa menstimulasi peningkatan kemampuan adhesif leukosit lewat reseptor menuju lokasi inflamasi dengan cara mengekspresikan molekul adhesin, seperti *E-selectin* dan VCAM-1 pada sel endotel (Marme & Fusenig, 2008). Pada rheumatoid sinovium, TNF- α diproduksi dalam jumlah besar dan bisa menginduksi perubahan pada morfologi sel endotel vaskuler, serta meningkatkan migrasi dan ikatan leukosit pada jaringan inflamasi (Rugstad *et al*, 1992).

Interleukin merupakan protein yang penting dalam proliferasi protein. IL-1 diproduksi oleh makrofag dan menginduksi produksi IL-2 oleh sel T yang terstimulasi antigen. IL-2 menstimulasi proliferasi sel T dengan reseptor spesifik untuk IL-2, juga menginduksi produksi interferon dan digunakan sebagai obat anti kanker. IL-3 penting

untuk diferensiasi sel T supresor. IL-1 β ditemukan dalam proses nyeri dan inflamasi dalam tingkat sentral dan perifer. IL-1 β memiliki mekanisme sebagai fasilitator aktivitas sinaps dan transmisi nyeri, serta memiliki kontribusi dalam perkembangan nyeri kronik (Ren & Torres, 2009).

Nitrit oksida merupakan molekul intraseluler dan interseluler yang berperan penting dalam proses fisiologi dan patologi, termasuk vasodilatasi, transmisi neuronal, modulasi imun, dan kontraksi jantung. Molekul ini memiliki waktu paruh kurang lebih 6 detik dalam tubuh dan sangat mudah terdifusi untuk mencapai sel secara cepat. Nitrit oksida bisa didapatkan dari konversi donor NO, seperti SNAP (*S-nitroso-N-acetylpenicillamine*) atau disintesis dari substrat L-arginin dibantu oleh enzim NOS (Lei, 2008).

Enzim NOS sendiri memiliki 3 bentuk yang diekspresikan sesuai kebutuhan. eNOS diekspresikan dalam sel endotel dan bisa ditemukan dalam sel otot polos, kardiomyosit, sel tulang, dan neuron. nNOS diekspresikan di neuron dan bisa ditemukan di otot skeletal, pankreas, dan ginjal (Lei, 2008). Bersama eNOS, nNOS diaktifkan oleh peningkatan kalsium intraseluler sebagai hasil dari kalmodulin yang terikat ke kedua enzim ini (eNOS dan nNOS). Aktivasi nNOS dan eNOS akan menghasilkan NO dalam jumlah sedikit yang diperlukan tubuh. iNOS tidak diekspresikan dalam kondisi normal, tetapi bisa terinduksi oleh berbagai macam stimulasi seperti sitokin inflamasi, mikroba, dan mekanisme yang mengganggu keseimbangan tubuh yang kemudian menghasilkan NO dalam jumlah besar. Produksi NO oleh iNOS tidak distimulasi oleh kalsium, berlawanan dengan iNOS dan eNOS (Ignarro, 2000).

NO memiliki beberapa peran dalam perlindungan tubuh, seperti fungsi antimikroba dan menghambat pertumbuhan virus. Selain itu, NO juga mengurangi adhesi neutrofil dan platelet serta memiliki peran dalam pengaturan imun untuk aktivasi limfosit dan penolakan alograf. Walaupun demikian, NO dalam jumlah besar (terutama akibat ekspresi berlebihan iNOS) bisa menyebabkan kerusakan. Ekspresi iNOS berlebihan menyebabkan vasodilatasi berlebihan dan hipotensi sebagai mekanisme syok septik. NO juga bersifat sitotoksik pada penyakit autoimun, seperti artritis dan nefritis terkait imun. Selain itu, penelitian yang dilakukan juga menunjukkan NO menyebabkan kerusakan DNA dan ekspresi iNOS tercatat sebagai salah satu penyebab kanker (Lei, 2008). Bukti lain juga menunjukkan ada hubungan antara NO yang diekspresikan iNOS dengan COX-2, dimana NO bisa mengaktifkan COX-2 dan meningkatkan output toksin. Bukti ini didapat berdasarkan penelitian pada model hewan, bahwa inhibisi iNOS secara selektif turut menurunkan produksi COX-2 di otak post-iskemia. Ketika iNOS tidak dihambat, NO yang dihasilkan meningkatkan produksi COX-2 (Fukuuchi, 2001).

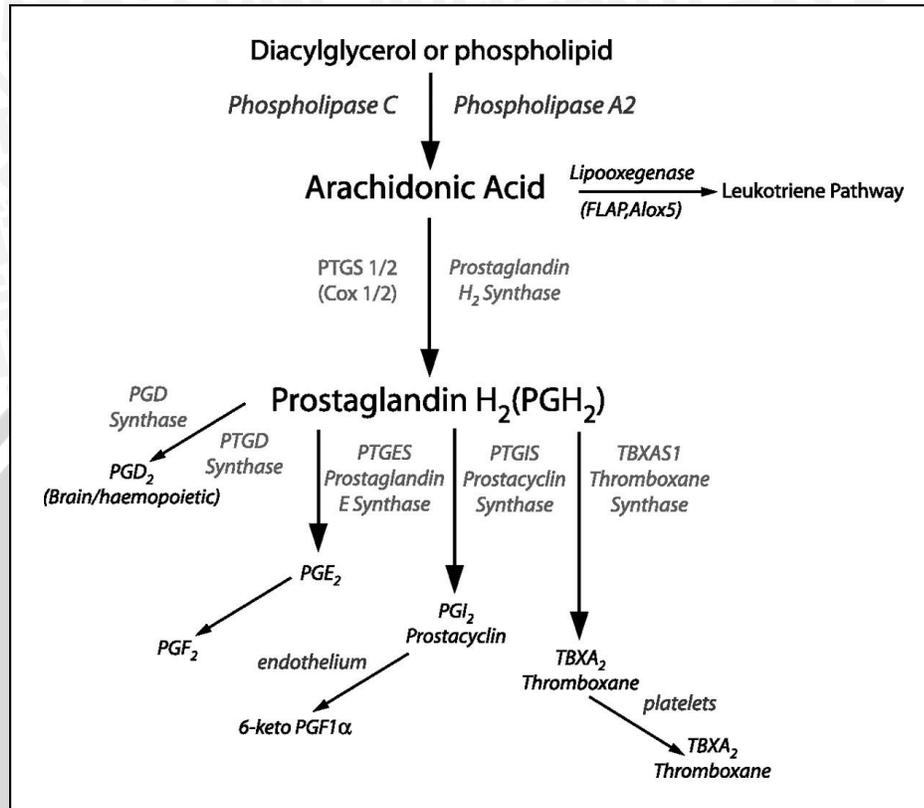
2.5. Cyclooxygenase (COX)

Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim yang memiliki fungsi untuk katalis perubahan asam arakidonat menjadi komponen prostaglandin dan tromboksan yang aktif. Terdapat 2 bentuk COX, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 diproduksi secara luas dalam jaringan dan memiliki peran sebagai *housekeeping* atau menjaga. COX-2 diinduksi sebagai respon terhadap mediator biologis dan inflamasi. COX-2 diproduksi terutama di jaringan yang terluka sebagai mediator inflamasi dan sensitisasi reseptor

terhadap stimulasi nyeri. COX-2 juga terdapat di otak (mediator demam dan berkontribusi terhadap persepsi nyeri), ginjal, pembuluh darah (sebagai vasodilator), dan kolon (Bountra *et al*, 2003).

Berdasarkan fungsi masing-masing COX, inhibisi COX bisa memicu berbagai efek menguntungkan maupun merugikan. Inhibisi COX-1 lebih banyak memicu efek yang merugikan, yaitu menyebabkan erosi dan ulserasi gaster serta mengganggu fungsi ginjal. Inhibisi COX-2 memicu lebih banyak efek yang menguntungkan, yaitu menekan inflamasi dan demam serta meredakan nyeri (Lehne, 2013).

Asam arakidonat yang diproduksi oleh fosfolipase pada membran sel fosfolipid merupakan substrat untuk sintesis oleh COX. COX mengatalisir sintesis prostaglandin (PG) melalui 2 langkah. Pertama, terjadi de-oksigenase yang meng-oksigenase asam arakidonat menjadi PGG₂. Lalu, terjadi aktivitas peroksidase yang mengatalisir reduksi PGG₂ menjadi PGH₂. PGH₂ merupakan prekursor dari PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , PGI₂, dan tromboksan A₂ (TXA₂). Prostaglandin merupakan mediator yang penting untuk inflamasi, salah satunya berperan penting dalam perlindungan mukosa lambung dan pengaturan homeostasis renal (Gorski *et al*, 2001).



Gambar 2.3 Proses Sintesis Prostaglandin (Alreja et al, 2013)

2.6 Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) merupakan jenis obat yang berfungsi untuk menghambat sintesis prostaglandin (anti inflamasi). OAINS juga memiliki efek analgesik dan antipiretik, tetapi lebih banyak dipakai untuk efek anti inflamasinya. Efek anti inflamasi OAINS membutuhkan pemberian dosis yang lebih besar dibanding efek analgesik dan antipiretik. OAINS terbagi atas 7 kelompok, yaitu salisilat yang berkaitan dengan aspirin, derivat asam *para*-klorobenzoat, derivat pirazolon, derivat asam proprionat, fenamat, oksikam, dan asam fenilasetat (Kee & Hayes, 1996).

Aspirin merupakan agen anti inflamasi yang termasuk dalam kategori salisilat. Penggunaan aspirin ditujukan untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular,

seperti trombosis arteri koroner dan *unstable angina*. Pemakaian aspirin dalam jangka lama akan meningkatkan risiko kanker kolon karena mekanisme menghambat COX yang dimilikinya (Katzung *et al*, 2012). Pemakaian aspirin dalam dosis tinggi untuk tujuan anti inflamasi akan menyebabkan rasa nyeri pada lambung karena aspirin bersifat non selektif terhadap *cyclooxygenase* (COX-1 sebagai pelindung mukosa lambung juga dihambat). Obat ini tidak boleh dipakai bersama OAINS lainnya, karena mengurangi kadar OAINS dalam darah dan mempengaruhi efektivitasnya (Kee & Hayes, 1996).

Contoh obat dari golongan asam *para*-klorobenzoat adalah indometasin yang merupakan derivat dari indol. Penggunaan obat ini ditujukan untuk pasien rematik, gout, dan osteoarthritis serta memiliki efek penghambat prostaglandin yang kuat. Obat ini juga bisa menghambat fosfolipase A dan C, mengurangi migrasi neutrofil, dan mengurangi proliferasi sel T dan B (Katzung *et al*, 2012). Indometasin bersifat kompetitif terhadap obat lain dengan cara mengambil alih ikatan protein dari obat lain (indometasin mudah berikatan dengan protein) sehingga dapat menimbulkan toksisitas. Kelompok OAINS ini dapat menurunkan tekanan darah dan menyebabkan retensi natrium dan air (Kee & Hayes, 1996). Sama seperti aspirin, indometasin juga memiliki efek samping pada lambung, termasuk rasa nyeri dan pembentukan ulkus karena menghambat enzim COX secara non selektif (Strauss & Barbieri, 2014).

Fenilbutazon merupakan contoh obat golongan derivat pirazolon yang mudah berikatan dengan protein dan dipakai untuk mengobati artritis gout dan rematik. Agen-agen pirazolon lain, seperti oksifenbutazon, aminopirin, dan dipiron jarang dipakai karena menimbulkan reaksi yang merugikan. Golongan derivat pirazolon

menimbulkan diskrasia darah, seperti agranulositosis dan anemia aplastik (Kee & Hayes, 1996).

Golongan asam proprionat merupakan generasi baru OAINS. Obat ini memiliki efek anti inflamasi lebih kuat dari aspirin, tetapi menimbulkan efek samping iritasi gaster lebih kecil. Obat ini juga mudah terikat dengan protein. Ibuprofen merupakan obat yang banyak dipakai dari golongan asam proprionat. Reaksi yang merugikan, seperti diskrasia darah tidak banyak terjadi pada golongan obat ini (Kee & Hayes, 1996). Mirip dengan indometasin, ibuprofen digunakan juga untuk menutup duktus arteriosus pada pasien infant. Dibandingkan dengan indometasin, ibuprofen mengurangi *output* urin lebih sedikit dan juga menyebabkan retensi cairan lebih jarang (Katzung *et al*, 2012).

Golongan fenamat banyak dipakai untuk keadaan artritis akut dan kronik. Seperti kebanyakan OAINS pada umumnya, golongan fenamat juga memiliki efek samping berupa iritasi gaster. Efek samping lain yang ditimbulkan golongan ini adalah edema, pusing, tinnitus, dan pruritus. Contoh obat dari golongan ini adalah meklofenamat sodium monohidrat dan asam mefenamat (Kee & Hayes, 1996).

Piroksikam adalah OAINS golongan oksikam baru yang pada konsentrasi tinggi bisa menghambat migrasi leukosit polimorfonuklear, mengurangi produksi oksigen radikal, dan inhibsi fungsi limfosit. Berdasarkan studi epidemiologi, piroksikam memiliki risiko menimbulkan ulkus dan pendarahan gaster 9,5 kali lebih tinggi dibanding penggunaan OAINS lainnya (Katzung *et al*, 2012). Obat ini diindikasikan untuk keadaan artritis. Keuntungan utama dari obat ini adalah memiliki waktu paruh

yang panjang. Piroksikam tidak boleh dipakai bersama aspirin atau OAINS lain, karena piroksikam juga mudah berikatan dengan protein (Kee & Hayes, 1996).

Natrium diklofenak merupakan contoh obat derivat asam fenilasetat. Efek analgesik dan anti inflamasinya serupa dengan aspirin, tetapi efek antipiretiknya lebih kecil. Obat ini ditujukan untuk pengobatan artritis reumatoid, osteoarthritis, dan ankilosing spondilitis. Golongan asam fenilasetat memiliki efek samping yang serupa dengan OAINS lainnya (Kee & Hayes, 1996). Efek samping ulserasi gaster lebih jarang terjadi dibandingkan OAINS lainnya. Kombinasi diklofenak dengan misoprostol bisa menurunkan risiko ulserasi gaster, tetapi menimbulkan diare. Alternatif lain, kombinasi diklofenak dengan omeprazole terbukti efektif mencegah pendarahan gaster, tetapi menimbulkan efek samping pada ginjal (Katzung *et al*, 2012).

2.7 Nilam (*Pogostemon cablin*)



**Gambar 2.4 Daun Nilam
(Rukmana, 2003)**

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Labiales
Famili	: Labiatae
Genus	: Pogostemon
Spesies	: <i>Pogostemon cablin</i>

Nilam adalah tanaman perdu yang memiliki akar serabut dan daun yang halus apabila diraba dengan tangan, dengan bentuk agak bulat lonjong dan bewarna agak pucat. Bagian bawah daun dan rantingnya memiliki bulu yang halus. Batangnya berkayu dengan diameter 10-20mm, dengan berbentuk hampir menyerupai segiempat. Sebagian besar daun yang menempel pada rantingnya hampir selalu memiliki pasangan. Tanaman ini memiliki umur tumbuh yang cukup panjang, yaitu sekitar tiga tahun, bahkan lebih. Nilam termasuk tanaman singkat. Hal ini dapat dilihat dari umur panen yang cepat. Panen awal dapat dilakukan mulai bulan ke 6-7 dan seterusnya setiap 2-3 bulan. Nilam dapat diremajakan kembali dengan cara penyemaian atau penyetekan (Mangun *et al*, 2012).

Indonesia memiliki tiga jenis nilam, yaitu *Pogostemon cablin* yang dikenal sebagai nilam aceh, *Pogostemon heyneanus* yang dikenal sebagai nilam Jawa, dan *Pogostemon hortensis* yang sering disebut sebagai nilam sabun. Nilam aceh tidak berbunga dan memiliki daun yang halus. Nilam jawa berbunga, tetapi memiliki daun yang tipis. *Pogostemon hortensis* disebut juga sebagai nilam jawa, tetapi tidak berbunga. Dari tiga jenis nilam tersebut, nilam aceh memiliki kandungan minyak terbesar, yaitu 2,5-5,0% dan termasuk nilam bermutu tinggi yang banyak diburu konsumen. 2 jenis nilam lainnya memiliki kandungan minyak sebesar 0,5-1,5% (Mangun *et al*, 2012).

Tanaman nilam dapat tumbuh di berbagai area lahan, mulai dari daratan rendah hingga daratan tinggi. Idealnya, nilam tumbuh di daerah dengan ketinggian 10-700 meter dpl. Kebutuhan curah hujan tanaman ini sebesar 2.500-3.000mm per tahun. Suhu ideal pertumbuhannya adalah 24-28°C dengan kelembaban sebesar

75%. Nilam membutuhkan banyak air, tetapi tidak boleh sampai tergenang. Kondisi lingkungan sangat mempengaruhi kandungan dan mutu minyak nilam. Jika ternaungi, pertumbuhan tanaman ini terlihat lebih subur dengan daun berwarna lebih hijau, tetapi kadar minyak yang bisa diambil rendah. Sebaliknya, apabila tidak ternaungi, warna daunnya akan terlihat kemerahan, tetapi kadar minyak yang bisa diambil lebih tinggi (Kardinan & Mauludi, 2004).

2.7.1 Minyak Nilam

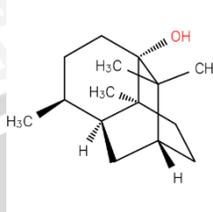
Indonesia merupakan salah satu negara penghasil minyak atsiri di dunia. Berbagai bagian tanaman, seperti akar, batang, daun, bunga, dan buah dapat menghasilkan minyak atsiri. Di Indonesia, penggunaan minyak atsiri bisa melalui mulut (dikonsumsi langsung, seperti jamu atau bahan penyedap makanan), pemakaian luar (misalnya obat luka), dan pernafasan (dihirup untuk parfum dan aromaterapi). Tanaman nilam merupakan salah satu penghasil minyak atsiri di Indonesia. Minyak yang dihasilkan tanaman ini disebut juga dengan minyak nilam (*patchouli oil*). Minyak nilam mengandung beberapa senyawa, seperti *benzaldehyd* (2,34%), *kariofilen* (17,29%), α -*patchoulen* (28,28%), *buenesen* (11,76%), dan *patchouli alcohol* (40,04%). Kandungan minyak dalam batang, cabang, atau ranting jauh lebih kecil (0,4-0,5%) dibandingkan bagian daun (5-6%) (Kardinan, 2005).

Tabel 2.1 Komposisi Minyak Nilam (Aisyah & Anwar, 2012)

No	Waktu Retensi (min)	Komposisi	Minyak nilam A (%)	Minyak Nilam B (%)
1	10.19	<i>B-patchoulene</i>	3.32	2.51
2	10.34	<i>B-elemene</i>	1.25	0.93
3	10.89	<i>Seychellene</i>	0.93	0.54
4	11.09	<i>Trans-caryophyllene</i>	4.61	2.96
5	11.54	α - <i>guaiene</i>	14.15	10.41
6	15.26	<i>Seychellene</i>	8.25	6.51
7	11.92	α - <i>humulene</i>	1.07	0.73
8	12.04	α - <i>patchoulene</i>	5.94	4.92
9	12.11	δ - <i>gurjunene</i>	2.69	2.14
10	12.17	<i>Patchoulene</i>	1.13	0.93
11	12.26	<i>Trans-caryophyllene</i>	0.70	0.54
12	12.42	α - <i>guaiene</i>	0.81	0.65
13	12.74	<i>Eremophilene</i>	0.95	0.79
14	12.97	α - <i>guaiene</i>	5.35	0.63
15	13.20	δ - <i>guaiene</i>	16.35	15.02
16	15.10	<i>Caryophyllene</i>	0.74	0.96
17	16.26	<i>Benzocyclohepten</i>	1.08	1.23
18	17.31	<i>Veridiflorol</i>	2.78	4.51
19	17.63	<i>Patchouli alcohol</i>	27.03	36.87
20	19.47	<i>2H-pyran-2-one</i>	0.87	1.02

Minyak nilam memiliki berbagai macam kegunaan. Dalam industri parfum, minyak nilam digunakan sebagai zat pengikat (fiksatif). Selain itu, minyak nilam juga banyak dicari untuk industri parfum karena belum bisa dibuat sintesisnya. Minyak ini juga banyak digunakan dalam pembuatan sabun dan kosmetik karena dapat dicampur dengan berbagai jenis minyak atsiri lainnya. Dalam industri makanan, minyak nilam merupakan salah satu bahan untuk *essence* atau penambah rasa. Dalam bidang farmasi, minyak nilam digunakan sebagai obat anti radang, anti fungi, anti depresan, dan dekongestan. Minyak nilam juga berfungsi untuk menstimulasi pertumbuhan kulit baru dan mencegah pembentukan jaringan parut (Ramya, 2013).

2.7.2 Patchouli Alcohol



Gambar 2.5 Patchouli Alcohol (www.ebi.ac.uk)

Patchouli alcohol atau *patchoulol* merupakan komponen utama dari minyak nilam (*patchouli oil*) yang diekstrak dari tanaman nilam (*Pogostemon cablin*) dengan metode distilasi uap (Stevens & Verhe, 2004). *Patchoulol* merupakan alkohol dengan bentuk kristalin dan sangat sering digunakan dalam bentuk *patchouli oil* kompleks sebagai dasar pembuatan parfum. *Patchouli oil* dipakai karena memiliki karakteristik bau seperti kayu dan sifat fiksatif yang sangat baik, walaupun komponen *patchouli alcohol* tidak berperan banyak dalam hal ini (komponen *nor-pachoulenol* lebih berkontribusi dalam karakteristik bau) (Theimer, 2012).

Patchouli alcohol diperoleh dengan berbagai cara metode sintesis, namun yang paling umum digunakan adalah reaksi inter- atau intramolekular Diels-Alder antara derivat trimetil sikloheksadien dengan alkene sebagai kunci dalam memutuskan hubungan retrosintetik. Penambahan derivat organolithium berfungsi untuk memenuhi persyaratan tertier *patchouli alcohol* sebagai diastereoisomer. Akan tetapi, penambahan derivat organolithium juga memiliki kerugian karena menghambat fusi dan mempengaruhi aroma yang dihasilkan. Metode terbaru mereduksi struktur kimia alkohol *patchouli alcohol* menjadi keton dan memberi aroma yang lebih spesifik dengan fungsi alkohol sekunder dibanding fungsi tertier alkohol (Hermann, 2010).

Patchouli alcohol memiliki efek sebagai anti inflamasi dalam bidang medis. Pada penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa *patchouli alcohol* menghambat edema pada telinga tikus yang diinduksi *xylene* dan telapak tikus yang diinduksi *carrageenan*. *Patchouli alcohol* juga menurunkan produksi TNF- α , IL-1 β , PGE₂, dan NO, serta inhibisi produksi COX-2 pada telapak tikus yang diinduksi *carrageenan* (Li *et al*, 2011). Selain itu, *patchouli alcohol* juga memiliki efek perlindungan pada lambung dengan cara meningkatkan COX-1, aliran darah di lambung, serta produksi mukus di lambung sehingga membantu mempercepat penyembuhan (Zheng, 2014).

Patchouli alcohol juga diketahui memiliki efek sebagai anti tumor. Penelitian yang dilakukan oleh Jeong (2013) pada sel kanker kolorektal manusia secara *in vitro* menunjukkan bahwa *patchouli alcohol* bisa menekan pertumbuhan sel dan menginduksi apoptosis pada sel kanker kolorektal (HCT116 & SW480), serta menginduksi aktivitas transkripsional NF- κ B melalui peningkatan translokasi nuklear p65. *Patchouli alcohol* juga menghambat ekspresi HDAC2 dan aktivitas enzim HDAC, serta menurunkan produksi c-myc dan aktivasi NF- κ B.

Penelitian lain juga dilakukan oleh Kim (2010) mengenai efek *patchouli alcohol* terhadap sel neuroglioma manusia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *patchouli alcohol* secara efektif melindungi sel neuroglioma manusia terhadap nekrosis dan apoptosis yang diinduksi oleh hidrogen peroksida (H₂O₂). *Patchouli alcohol* memiliki efek *dose-dependent* dimulai dari dosis 0,2 – 5mg/ml. Selain itu, *patchouli alcohol* juga mencegah deplesi ATP selular dan aktivasi poli ADP-ribose polimerase, serta mencegah pelepasan induksi H₂O₂ dari sitokrom c ke dalam sitosol.