

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Pepaya (*Carica papaya L.*)

Buah pepaya tergolong famili Caricaceae yang mempunyai empat genera di dunia. Genus *Carica Linn* mewakili salah satu dari empat spesies di Indonesia, dimana *Carica papaya Linn* adalah spesies yang paling banyak ditanam dan paling banyak dikenal diantara spesies yang lain (Krishna *et al.*, 2008).

Pepaya merupakan jenis buah tropis yang buahnya manis dan dagingnya berwarna kuning kemerahan. Buah pepaya mengandung banyak vitamin A, vitamin B₉, vitamin C, vitamin E, mineral seperti fosfor, magnesium, zat besi, dan kalsium (Surtiningsih, 2005 dalam Ramdani *et al.*, 2013). Selain vitamin dan mineral, pepaya juga mengandung senyawa fitokimia seperti polisakarida, vitamin, mineral, enzim, protein, alkaloid, glikosid, lemak, lektin, saponin dan flavonoid (Krishna *et al.*, 2007).

Kandungan flavonoid yang terdapat dalam pepaya sebesar 57.70 ± 2.11 mg rutin / 100 g berat kering (Asmah, 2012). Flavonoid dapat menghambat beberapa enzim antara lain : aldose reduktase, xantin oksidase, CA^{2+} ATPase, fosfodiesterase, lipooksigenase dan siklooksigenase. Flavonoid diduga mempunyai efek sebagai anti inflamasi. Flavonoid dapat diekstraksi dengan etanol 70%. Etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat

yang terlarut dan efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang cukup optimal. Etanol ini dapat menyari jenis flavonoid yang tidak dapat tersari dengan air, yaitu flavonoid polimetil yang mungkin juga berperan dalam antiinflamasi. Penyariannya dilakukan dengan metode maserasi, karena maserasi merupakan proses ekstraksi yang cukup sederhana dan cocok untuk senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan (Anggraini, 2008).

Tiap 100 g pepaya mengandung 793.83 ± 5.74 μg beta karoten, 779.69 ± 5.55 μg likopen dan 70.37 ± 0.65 μg asam askorbat (vit C) (Asmah, 2012). Vitamin C, selain sebagai antioksidan juga memiliki kemampuan menjaga fungsi kolagen, imunomodulator, antiinflamasi, dan aktivitas antikarsinogenik (Larasati, 2010).

Kapasitas antioksidan dari buah pepaya ditentukan oleh *total phenol content* (TPC), *total flavonoid content* (TFC), dan *ferric reducing antioxidant power* (FRAP). Semakin matang buah pepaya, maka semakin tinggi karakteristik fisikokimia, TPC dan TFCnya (Zuhair *et al.*, 2013).

Menurut BPOM (2008), taksonomi tanaman papaya sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Sub kingdom : Tracheobionta
Divisi : Spermatophyte
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Violales
Suku : Caricaceae

Genus : *Carica*

Spesies : *Carica papaya L.*

2. Inflamasi

Inflamasi adalah reaksi kompleks dalam jaringan ikat vascular terjadi karena rangsangan eksogen dan endogen. Peradangan adalah respon normal, pelindung terhadap cedera jaringan disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia berbahaya atau agen mikrobiologis. Hal tersebut berfungsi untuk menonaktifkan atau menghancurkan organisme asing, menghilangkan iritasi yang merupakan tahap pertama perbaikan jaringan (Purnamasari, 2013). Tanda klasik radang akut yaitu nyeri (*dolor*), panas (*kalor*), kemerahan (*rubor*), bengkak (*tumor*), dan hilangnya fungsi (*functio laesa*) (Dorland dan Newman, 2010).

Inflamasi ditandai oleh (1) vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran darah setempat yang berlebihan; (2) peningkatan permeabilitas kapiler, memungkinkan kebocoran cairan ke ruang interstitial; (3) sering kali terjadi pembekuan cairan di dalam ruang interstitial yang disebabkan oleh fibrinogen dan protein lainnya yang bocor dari kapiler dalam jumlah besar; (4) migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan, dan (5) pembengkakan sel jaringan (Guyton dan Hall, 2008).

Tahapan inflamasi berawal dari perubahan fosfolipid menjadi asam arakidonat yang merupakan substrat bagi enzim prostaglandin endoperoxide synthase (PGHS; COX, cyclooxygenase) menjadi PGG₂, dan reduksi peroksidatif PGG₂ menjadi PGH₂. Selanjutnya sebagai bahan baku prostaglandin, endoperoksidan PGH₂

diubah menjadi berbagai prostaglandin. Saat ini dikenal dua iso-enzim COX, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 sebagai enzim constitutive yaitu mengubah PGH₂ menjadi berbagai jenis prostaglandin (PGI₂, PGE₂) dan tromboxan (TXA₂) yang dibutuhkan dalam fungsi homeostatis. COX-2 yang terdapat di dalam sel-sel imun (makrofag dan lainnya), sel endotel pembuluh darah dan fibroblast sinovial sangat mudah diinduksi oleh berbagai mekanisme, akan merubah PGH₂ menjadi PGE₂ yang berperan dalam kejadian inflamasi, nyeri dan demam. Oleh karena itu COX-2 dikenal sebagai enzim *inducible*. Pada kenyataannya, baik COX-1 dan COX-2 adalah isoenzim yang dapat diinduksi (Lelo 2001 dalam Kusuma, 2013).

Umumnya peradangan terbagi menjadi dua jenis yaitu peradangan akut dan peradangan kronis. Peradangan akut adalah respon awal atau pertahanan pertama tubuh terhadap infeksi, trauma, dll. Pada fase ini terjadi akumulasi cairan dan plasma di lokasi yang terkena, aktivasi intravaskular, dan munculnya polimorfonuklear (neutrofil) sebagai sel inflamasi (Sen *et al*, 2010). Inflamasi kronik adalah onset yang terjadi kemudian dan durasi yang lebih lama dengan melibatkan limfosit serta makrofag dan menimbulkan proliferasi pembuluh darah serta pembentukan jaringan baru (Kusuma, 2013).

3. Duodenum

Intestinum adalah tempat akhir berlangsungnya pencernaan, absorpsi nutrien, dan sekresi endokrin. Intestinum berukuran sekitar 5 m dan terdiri atas tiga segmen: duodenum, jejunum, dan ileum. Ketiga bagian ini pada dasarnya mempunyai struktur histologi yang hampir sama. Lapisan-lapisan penyusun dinding intestinum

mulai dari dalam ke luar lumen usus terdiri dari tunika mukosa, tunika submukosa, tunika muskularis, dan tunika serosa (Eurell dan Frappier, 2013).

Duodenum merupakan bagian intestinum dengan panjang dari duodenum \pm 25 cm, dimulai dari akhir pylorus lambung, di sebelah kanan tulang belakang pada vertebra lumbal 1, kemudian membentuk *C-shaped curve* mengelilingi kaput pancreas dan akhirnya berhubungan dengan jejunum disebelah kiri vertebra lumbal 2. Duodenum merupakan bagian paling proksimal, paling lebar, paling pendek, dan paling sedikit pergerakannya dari bagian usus halus lainnya (Wiati, 2015). Fungsi utamanya adalah absorpsi, walaupun ukurannya sangat pendek, area permukaannya sangat diperluas karena mukosanya berlipat dengan vili yang bisa dilihat secara mikroskopik (Michael, 2006).

Duodenum merupakan bagian usus halus yang ditandai oleh banyak tonjolan mirip jari yang disebut vili, epitel sel kolumnar dengan mikrovili yang membentuk limbus striatus, sel goblet yang terpulask pucat, dan kelenjar intestinal (kriptus Lieberkuhn) tubular pendek di lamina propria. Kelenjar duodenal di submukosa merupakan ciri khas duodenum. Kelenjar ini tidak terdapat di bagian lain usus halus (jejunum dan ileum) dan usus besar (Lestari, 2009).

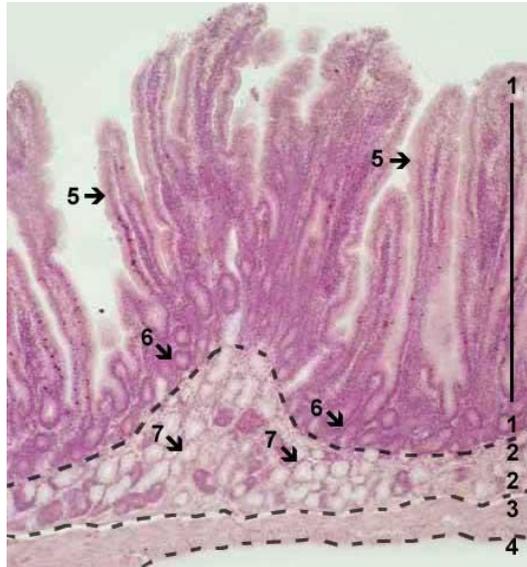
Dinding duodenum terdiri atas empat lapisan:

- a. Lapisan mukosa, terdiri dari 3 lapisan dari dalam keluar: lapisan muskularis mukosa, lamina propria, selapis sel-sel epitel kolumnar yang melapisi kripte dan vili-vilinya (Guyton dan Hall, 2007). Intestinum ditandai oleh banyak tonjolan mirip jari yang disebut vili. Adanya vili ini menyebabkan peningkatan lapisan

permukaan menjadi 10 kali lipat. Terdapat sel goblet yang terpusat dan kelenjar intestinal (kripte Lieberkuhn) tubuler pendek di lamina propria. Vili merupakan modifikasi permukaan mukosa. Di antara vili terdapat ruang intervilus. Epitel melapisi masing-masing vilus dan kelenjar intestinal. Setiap vilus memiliki bagian tengah lamina propria, berkas otot polos yang meluas ke dalam vili dari muskularis mukosa, dan sebuah pembuluh limfe sentral yaitu lakteal. Kripte Lieberkuhn terletak di lamina propria dan bermuara ke dalam intervilus. Pada intestinum juga terdapat tonjolan halus mirip rambut disebut mikrovili yang membentuk membran plasma (brush border) mengandung enzim enterokinase, disakaridase, dan aminopeptidase. Adanya brush border menyebabkan peningkatan lapisan permukaan menjadi 20 kali lipat. Pada irisan duodenum tertentu, kelenjar submukosa duodenal meluas ke dalam lamina propria. Lamina propria juga mengandung serat jaringan ikat halus dengan sel retikuler, jaringan limfoid difus, dan nodulus limfoid (Wiati, 2015).

- b. Lapisan submukosa, hampir terisi penuh oleh kelenjar duodenal (kelenjar Brunner) yang merupakan ciri khas dari duodenum. Kelenjar ini tidak terdapat di bagian lain intestinum (jejenum dan ileum) dan kolon. Muskularis mukosa terputus jika kelenjar duodenal menembus ke dalam lamina propria. Sekresi dari kelenjar Brunner masuk di dasar kripte Lieberkuhn (Wiati, 2015).
- c. Lapisan Muskularis, potongan longitudinal duodenum muskularis eksterna terdiri atas lapisan otot polos sirkuler dalam dan lapisan longitudinal luar, diantaranya terdapat jaringan ikat (Price dan Wilson, 2005).

- d. Lapisan serosa, tersusun atas selapis pipih sel-sel mesothelial diatas jaringan ikat longgar dan pembuluh darah sebagai kelanjutan dari peritonium (Eroschenko, 2010).



Keterangan: (1) tunika mukosa, (2) tunika submukosa, (3) tunika muskularis, (4) tunika serosa, (5) vili, (6) kriptas pada mukosa, (7) kelenjar Brunner pada submukosa

Gambar 1. Histologi duodenum dengan pewarnaan HE (Gunin, 2000).

Ciri khas duodenum adalah adanya kelenjar Brunner tubuloasiner yang bercabang di submukosa. Duktus ekskretoriusnya menembus muskularis mukosa untuk mencurahkan sekresinya di dasar kelenjar intestinal. Kelenjar duodenal mengeluarkan atau membebaskan produknya ke dalam lumen sebagai respon terhadap masuknya kimus asam lambung dari lambung dan stimulus parasimpatis oleh saraf vagus (Wiati, 2015). Fungsi utama kelenjar Brunner adalah melindungi membrane mukosa duodenum terhadap efek asam dari getah lambung dan

memberikan isi usus pH yang optimal untuk kerja enzim pancreas (Junqueira dan Carneiro, 2007).

Efisiensi fungsi absorpsi duodenum ditingkatkan oleh sejumlah struktur yang meningkatkan permukaan total dari lapisan mukosa. Struktur ini disebut plika sirkularis (valvula koniventes) (Eroschenko, 2010).

Antigen berupa bakteri dapat memasuki epitel usus dengan cara invaginasi pada mikrovili yang akan membesar dan menyatu bersamaan dengan masuknya bakteri tersebut melalui *brush border*. Antigen tersebut dapat merusak permukaan penghubung yang menyatukan sel epitel dan melakukan penetrasi pada *barrier* epitel melalui radang interselluler. Pada plak Peyer terjadi pembengkakan berwarna merah muda di akhir minggu I, namun permukaan mukosa tetap utuh. Kelenjar limfe mesenterium juga membesar dan terdapat area nekrotik serta hemoragik. Pada akhir minggu III dasar ulkus meluas sampai lapisan otot, permukaan usus tertutup serosa dan bisa menjadi peritonitis fibrosa (Ukhrowi, 2011).

4. Epitel duodenum

Sel-sel epitel melapisi vilus dan berada pada lapisan mukosa. Pada permukaan sel epitel terdapat struktur seperti rambut-rambut halus yang disebut *brush border*. Terdapat tiga enzim yang dapat melekat pada *brush border* antara lain enterokinase yang menaktifkan enzim pankreas tripsinogen, disakaridase yang menghidrolisis disakarida menjadi monosakarida konstituennya, aminopeptidase yang menghidrolisis komponen peptida-peptida kecil menjadi komponen-komponen asam aminonya (Sherwood, 2011).

Peradangan pada duodenum disebut duodenitis. Adanya stimulus baik eksogen maupun endogen yang menimbulkan jejas pada sel akan menyebabkan reaksi radang yakni berupa reaksi kompleks pada jaringan yang mempunyai vaskularisasi (Kumar *et al.*, 2007). Peradangan pada duodenum dapat menyebabkan kerusakan epitel mukosa yang dibedakan berdasarkan kedalaman kerusakannya dapat berupa erosi dan ulserasi lapisan epitel mukosa. Erosi merupakan kehilangan sebagian ketebalan epitel mukosa sedangkan ulserasi adalah kehilangan seluruh ketebalan epitel mukosa (Wahab *et.al*, 2012). Selain itu, jika dilakukan pemeriksaan histopatologi mukosa dapat ditemukan perubahan struktur yang meliputi, penebalan/hiperplasi epitel, metaplasia epitel, fibrosis subepitel, hipertrofi dan hiperplasi otot polos, dan peningkatan pembuluh darah (Barlianto *et al.*, 2009).

Penebalan epitel bisa terjadi karena episode berulang jejas epitel yang disebabkan karena peradangan mengakibatkan perpanjangan aktivasi *epithelial mesenchymal trophic unit* (EMTU) yang akan memicu remodeling jaringan. Pada saluran napas penderita asma, terdapat *normal upregulation* CD44 dan ekspresi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang dipicu oleh kerusakan epitel, tetapi peningkatan ekspresi EFGR ini tidak menyebabkan perbaikan epitel yang sempurna. Selanjutnya terjadi proses perbaikan sekunder yang menyebabkan peningkatan deposisi protein matriks ekstra seluler. Sel epitel yang teraktivasi mensekresi *fibrogenic growth factor* termasuk TGF 1, TGF 2, *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *epidermal growth factor* (EGF), endotelin dan *insulin growth factor* yang semuanya bekerja untuk memicu proliferasi miofibroblas dan

peningkatan produknya berupa matriks protein. Sel epitel paru yang teraktivasi dan fibroblast juga menunjukkan peningkatan ekspresi integrins $\alpha 5 \beta 1$, yang memfasilitasi akumulasi subepitel fibronectin dan tenascin, juga memicu migrasi dan diferensiasi fibroblas. Selama proses perbaikan, sel-sel epitel dan subepitel mengekspresikan IL-11 yang berkorelasi dengan deposisi luas kolagen tipe I dan II. Selain itu juga peningkatan regulasi dan hipersekresi musin keluarga MUC (MUC5B dan MUC5AC lebih dari tipe MUC 2) yang dapat menyebabkan hiperplasi dan metaplasia sel mucous dan penebala epitel (Fedorov *et al.*, 2005 dalam Barlianto *et al.*, 2009).

5. Ovalbumin

Ovalbumin merupakan protein alergenik yang banyak ditemukan dalam putih telur. Beberapa penelitian menggunakan protein telur putih telur atau ovalbumin sebagai zat yang mampu membuat sel limfosit B lebih sensitif (Ruhl *et al.*, 2007). Ovalbumin (OVA) merupakan glikoprotein dengan besar molekul 45.000 dalton. Molekulnya terdiri dari polipeptida dengan dua atau lebih gugus fosfat dengan rantai manosa dan residu glikosamin (Setyani, 2012).

Pemajanan Ovalbumin (OVA) sebagai alergen akan memicu *Antigen Presenting Cells* (APC). OVA oleh APC akan di degradasi menjadi peptida-peptida dan selanjutnya dipresentasikan pada sel limfosit T CD^+ atau yang lebih dikenal dengan sel Th (Subijanto, 2011). Antigen inhalasi (OVA) akan mengaktivasi sel mast dan sel $CD4^+$ Th₂ pada saluran napas. Sel mast dan sel $CD4^+$ Th₂ tersebut akan menginduksi produksi mediator inflamasi (misalnya histamin dan leukotrien) dan

sitokin, termasuk IL-4 dan IL-5. IL-5 akan memicu diferensiasi eosinofil di sumsum tulang. Sel CD4⁺ Th₁ menghasilkan interleukin-2 (IL-2) interferon- γ (IFN- γ), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan menghasilkan sel yang berperan dalam respon imunitas tipe lambat (Elias, 2003).

Paparan kronik ovalbumin secara inhalasi pada model binatang alergi menyebabkan inflamasi alergi dan perubahan struktur saluran napas. Perubahan struktur saluran napas menunjukkan *airway remodeling* yang meliputi: penebalan epitel, hiperplasia sel goblet, dan penebalan otot polos terjadi setelah paparan kronik ovalbumin (Barlianto *et al.*, 2009).

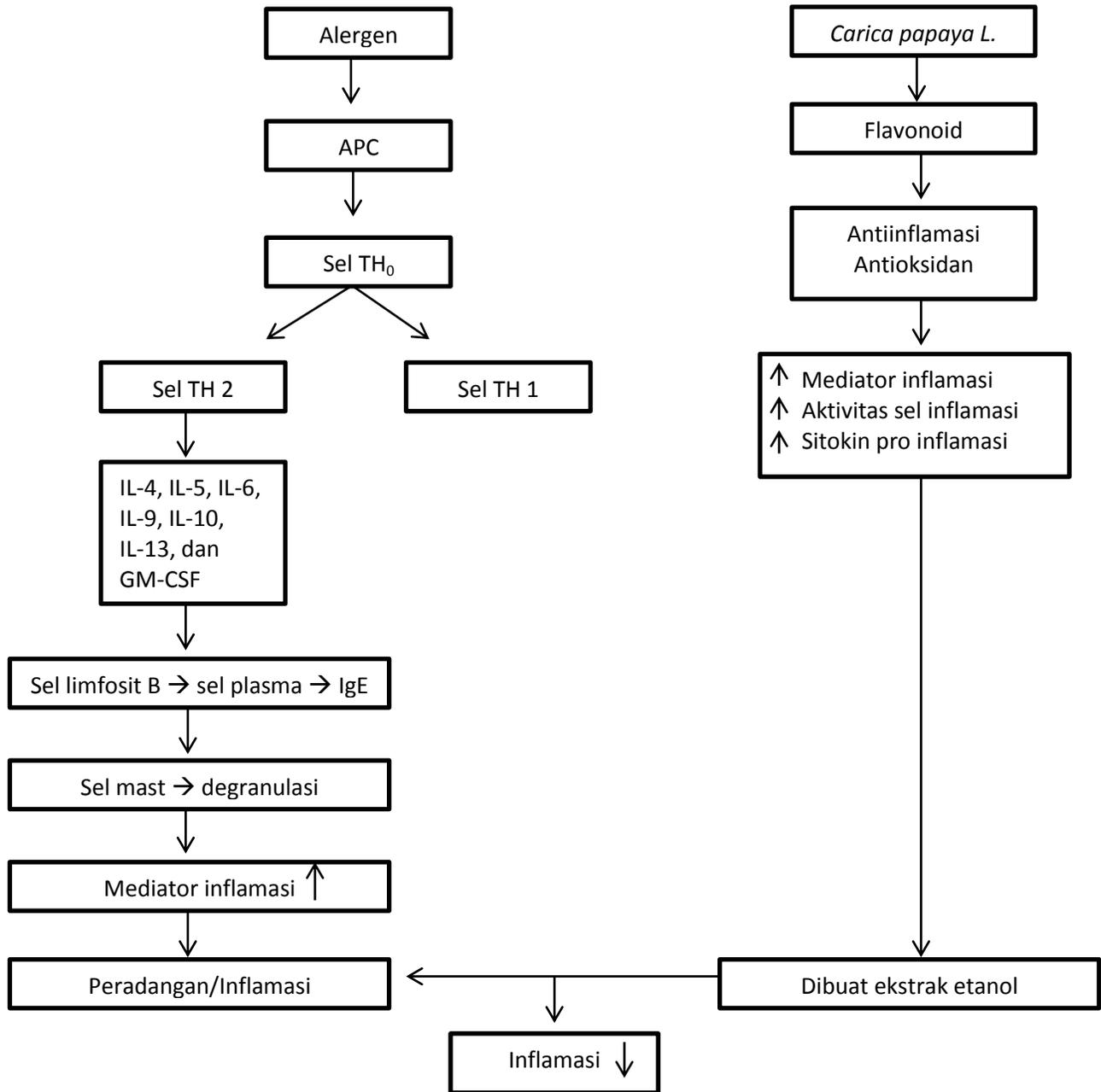
Pada duodenum, pajanan ovalbumin menyebabkan edema vili, kerusakan epitel, infiltrasi eosinofil, infiltrasi sel mast, meningkatnya sekresi mukus dan proliferasi sel goblet (Fujitani *et al.*, 2007 dan Molica, 2013).

6. Agen antiinflamasi

Agen antiinflamasi adalah agen yang memiliki aktivitas untuk menekan atau mengurangi peradangan. Aktivitas ini dapat dicapai melalui berbagai cara, yaitu menghambat pembentukan mediator radang prostaglandin, menghambat migrasi sel-sel leukosit ke daerah radang ataupun menghambat pelepasan prostaglandin dari sel-sel tempat pembentukannya (Asifa, 2015). Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obatan antiinflamasi terbagi dalam golongan steroid yang terutama bekerja dengan cara menghambat pelepasan prostaglandin dari sel-sel sumbernya dan golongan non steroid yang bekerja melalui mekanisme lain seperti inhibisi siklooksigenase yang berperan pada biosintesis prostaglandin (Setyarini, 2009).

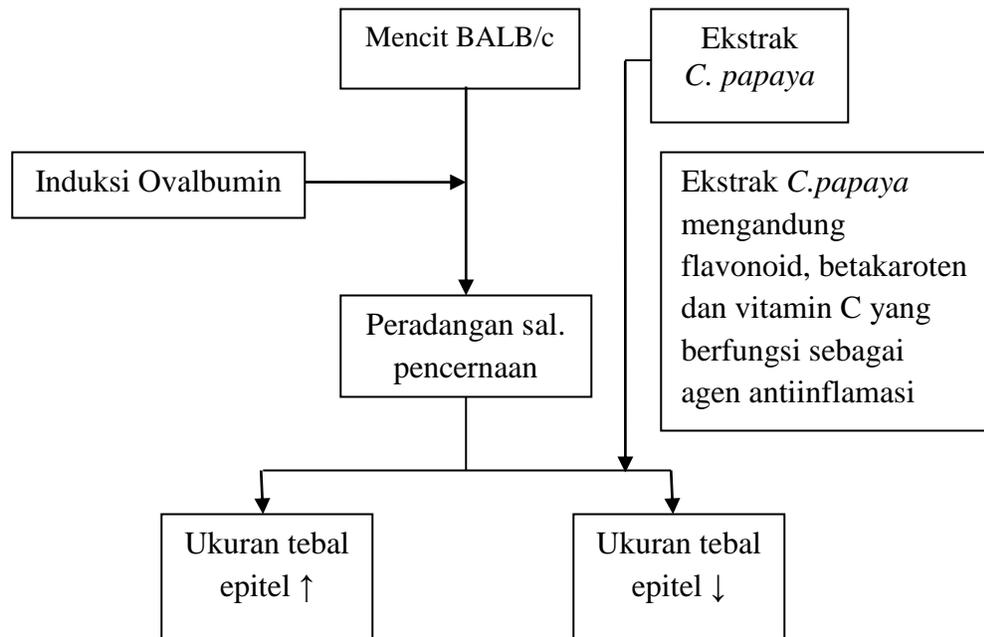
Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan suatu kelompok obat yang heterogen, berbeda secara kimia tetapi mempunyai persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Mekanisme kerja OAINS adalah menghambat sistem siklooksigenase yang menyebabkan asam arakhidonat menjadi endoperoksi siklik. Endoperoksi siklik merupakan prazat dari tromboksan A₂, prostasiklin, dan prostaglandin (Wilmana, 2007 dalam Yunus, 2010). Efek terapi OAINS berhubungan dengan mekanisme kerja penghambatan pada enzim siklooksigenase-1 (COX-1) yang dapat menyebabkan efek samping pada saluran cerna dan penghambatan pada enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang dapat menyebabkan efek samping pada sistem kardiovaskular. Kedua enzim tersebut dibutuhkan dalam biosintesis prostaglandin (Lelo dan Hidayat, 2004 dalam Hasanah, 2011).

B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

Mencit BALB/c yang diinduksi Ovalbumin secara intraperitoneal dan dilanjutkan secara peroral akan mengalami radang pada saluran pencernaan. Saat terjadi peradangan terjadi penebalan epitel saluran pencernaan. Pemberian ekstrak pepaya yang mengandung flavonoid dan senyawa lain akan mengurangi penebalan epitel pada duodenum karena senyawa-senyawa tersebut memiliki efek antiinflamasi

D. Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol buah pepaya (*Carica papaya L.*) dapat meningkatkan ukuran tebal epitel duodenum pada mencit BALB/c yang diinduksi Ovalbumin (OVA).

