

MONOGRAF

AKTIVITAS BIJI KURMA SEBAGAI ANTIINFLAMASI

**Prof. Dr. Saryono, S.Kp., M.Kes.,
Dr. apt. Sarmoko, M.Sc.**



Penerbit
Universitas Jenderal Soedirman
2021

Monograf
AKTIVITAS BIJI KURMA SEBAGAI ANTIINFLAMASI

© 2021 Universitas Jenderal Soedirman

Cetakan Kesatu, September 2021
Hak Cipta dilindungi Undang-undang
All Right Reserved

Penulis:

Prof. Dr. Saryono, S.Kp., MKes.,
Dr. apt. Sarmoko, M.Sc.

Editor Isi:

Dr. Dra. Hernayanti, M.Si.

Editor Bahasa:

Lalita Melasarianti, S.Pd., M.Pd.

Diterbitkan oleh:

UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN
Gd. BPU Percetakan dan Penerbitan (UNSOED Press)
Telp. (0281) 626070
Email: unsoedpresspwt@gmail.com



Anggota

Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia

Nomor : 003.027.1.03.2018

viii + 97 hal., 15 x 23 cm

ISBN : 978-623-6783-69-6

*Dilarang mengutip dan memperbanyak tanpa izin tertulis dari penerbit,
sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak,
photoprint, microfilm dan sebagainya.*

PRAKATA

Puji syukur kepada Alloh SWT, dengan penuh rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan buku monograf “Aktivitas biji kurma sebagai antiinflamasi”. Buku monograf ini disusun berdasarkan hasil kajian yang panjang, terkait penggunaan biji kurma untuk menghambat proses inflamasi maupun memperkuat imunitas tubuh. Berbagai penyakit terkait inflamasi sering ditemukan di seluruh pelayanan kesehatan. Proses inflamasi mendasari patogenesis terjadinya berbagai penyakit pada manusia dari infeksi, trauma, gangguan yang diperantarai imun, penyakit kardiovaskular, penyakit metabolik, neurodegeneratif, dan kanker.

Inflamasi merupakan kejadian yang aktif, memerlukan energi dalam rangka perbaikan jaringan, melawan mikroorganisme, radikal bebas, maupun pertumbuhan jaringan abnormal. Beberapa mediator proinflamasi dilepaskan untuk mengatasi gangguan yang terjadi sesaat setelah inflamasi terjadi. Inflamasi juga merupakan respons biologis untuk melindungi jaringan tubuh terhadap cedera. Inflamasi pada tubuh ditandai dengan adanya kemerahan (rubor), nyeri (dolor), panas (kalor), pembengkakan (tumor), dan gangguan fungsi (fungsi lesa).

Inflamasi pada jaringan akan menyebabkan pelebaran pembuluh darah, peningkatan aliran darah ke lokasi inflamasi, peningkatan metabolisme, dan iritasi sel saraf sehingga menimbulkan gangguan fungsi. Manusia berpotensi mengalami inflamasi, baik saat terjadi infeksi maupun beraktivitas. Inflamasi merupakan proses normal jaringan tubuh untuk berespons terhadap stimulus atau cedera. Inflamasi dapat disebabkan oleh trauma fisik, psikis, biologis, kimiawi, imun, dan genetik. Defisiensi nutrisi ikut memodifikasi kerentanan tubuh terhadap infeksi sehingga terjadi inflamasi. Inflamasi merupakan proses normal, namun jika inflamasi memanjang, akan memperlambat proses penyembuhan sehingga menjadi patologis. Imunitas yang rendah akan memperberat proses inflamasi.

Sampai saat ini, terapi inflamasi masih bertumpu pada obat-obatan kimiawi yang memiliki efek samping, baik berupa steroid maupun antiinflamasi nonsteroid (AINS). Selain harganya yang semakin mahal, obat kimiawi bersifat toksik bagi tubuh, bahkan terkadang menimbulkan respons alergi dan komplikasi pada organ lain. Oleh karena itu, perhatian akhir-akhir ini ditujukan pada pencarian tanaman herbal dengan efek samping minimal, tetapi dengan khasiat yang optimal.

Biji kurma sebagai bagian pengembangan terapi herbal, memiliki kandungan senyawa aktif yang poten sebagai antioksidan, antikolesterol, antiglikemik, dan antiinflamasi. Komponen polifenol dan flavonoid dalam biji kurma terbukti memiliki berbagai aktivitas termasuk antiinflamasi. Beberapa hasil penelitian dalam sumber pustaka pada monograf ini, membuktikan bahwa berbagai mediator inflamasi dapat dipengaruhi oleh konsumsi seduhan biji kurma. Buku monograf ini berisi tentang konsep dasar bagaimana inflamasi terjadi dan mekanisme kerja biji kurma sebagai antiinflamasi. Informasi hasil penelitian dan kajian tentang biji kurma dalam buku monograf ini diharapkan dapat dimanfaatkan oleh pembaca untuk dapat diaplikasikan dalam kehidupan nyata.

Kritik dan saran yang bersifat membangun selalu penulis harapkan untuk meningkatkan kualitas pada karya-karya berikutnya. Penulis juga menyampaikan apresiasi dan rasa terima kasih yang tidak terhingga pada Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi yang telah memberikan bantuan dana melalui hibah Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi, sehingga hasil penelitian dapat dijadikan bahan dalam pembuatan buku monograf ini. Kepada editor isi (Dr. Hernayanti, M.Si.) dan editor bahasa (Lalita Melasarianti, S.Pd., M.Pd.), kami sampaikan rasa terima kasih, sehingga kualitas buku ini semakin meningkat. Selamat membaca.

Purwokerto, Juni 2021
Penulis

DAFTAR ISI

BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan	3
1.3 Metode Pemecahan masalah	3
1.4 Kebaruan	4
BAB 2 KONSEP INFLAMASI	5
2.1 Konsep Inflamasi	5
2.2 Efek Sistemik Akibat Inflamasi	7
2.3 Respons Inflamasi	8
BAB 3 INFLAMASI AKUT DAN INFLAMASI KRONIS	13
3.1 Inflamasi Akut	13
3.2 Inflamasi Kronis.....	17
BAB 4 MEDIATOR INFLAMASI	21
4.1 Pengertian Mediator Inflamasi.....	21
4.2 Protein Plasma	23
4.3 Konstituen Lisosom	24
4.4 Histamin	24
4.5 Serotonin	25
4.6 Bradikinin	25
4.7 Platelet Activating Factor (PAF).....	25
4.8 Neuropeptida.....	25
4.9 Metabolit Asam Arakidonat.....	25
4.10 Nitrit Oksida (NO)	26
4.11 Hubungan COX2 dan iNOS dalam Inflamasi	28
BAB 5 SITOKIN	31
5.1 Pengertian Sitokin	31
5.2 Interleukin	33
5.3 Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF- α).....	36
5.4 Transforming Growth Factor β (TGF- β).....	36
5.5 Kemokin (kemotaksis sitokin)	37
BAB 6 BIJI KURMA	39
6.1 Kandungan Zat Aktif Biji Kurma	39
6.2 Kandungan Mineral Biji Kurma	40
6.3 Aktivitas Farmakologis	41

BAB 7	PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP IL-1 β	43
	7.1 Interleukin-1 β	43
	7.2 Seduhan biji kurma dan IL-1 β	44
BAB 8	PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA	47
	8.1 Tumor Necrosis Factor- α	47
	8.2 Biji kurma dan Tumor Necrosis Factor- α	49
BAB 9	PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP INTERLEUKIN-6	53
	9.1 Interleukin-6.....	53
	9.2 Seduhan Biji Kurma dan IL-6.....	54
BAB 10	PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP INTERLEUKIN-12.....	57
	10.1 Interleukin-12	57
	10.2 Inhibitor untuk IL-12/IL23 untuk penyakit autoimun	58
	10.3 Biji kurma dan Interleukin-12	58
BAB 11	PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP SIKLOOKSIGENASE.....	61
	11.1 Siklooksigenase	61
	11.2 Peran COX2 dalam Inflamasi dan Kanker	63
	11.3 Biji Kurma dan Siklooksigenase	64
BAB 12	PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP PROSTAGLANDIN E-2	67
	12.1 Prostaglandin E-2.....	67
	12.2 Biji kurma dan Prostaglandin E2.....	68
BAB 13	PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP C- REACTIVE PROTEIN	71
	13.1 Respons Fase Akut	71
	13.2 Peran C-Reactive Protein.....	71
	13.3 Aktivitas biji kurma dan CRP	72
BAB 14	PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP INTERFERON- γ	75
	14.1 Interferon	75
	14.2 Seduhan Biji Kurma dan Interferon- γ	76
BAB 15	KESIMPULAN.....	79
	DAFTAR PUSTAKA.....	81
	Indeks	95

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Mediator inflamasi akut.....	14
Tabel 3.2 Aktivitas sel darah putih pada inflamasi	17
Tabel 3.3 Perbedaan inflamasi kronis dan akut	18
Tabel 4.1. Mediator pro- dan antiinflamasi	23
Tabel 4.2. Peran mediator dalam berbagai reaksi inflamasi	29
Tabel 5.1. Efek inflamasi dari eikosanoid	38
Tabel 9.1. Peran biologis IL-6	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Perbedaan manifestasi inflamasi dibandingkan jaringan normal	12
Gambar 4.1	Peran NO di dalam tubuh. L-arginin sebagai substrat utama untuk nitrit oksida sintase dan jalur arginase	28
Gambar 5.1	Sitokin-sitokin yang terlibat pada inflamasi akut dan kronis	33
Gambar 7.1	Kadar IL-1 β sebelum dan setelah pemberian biji kurma	44
Gambar 8.1	Kadar TNF- α sebelum dan setelah perlakuan pemberian biji kurma	50
Gambar 8.2	Efek utama IL-1 dan TNF dalam inflamasi	51
Gambar 9.2	Kadar IL-6 sebelum dan setelah pemberian biji kurma	55
Gambar 10.1	Kadar IL-12 sebelum dan setelah perlakuan	59
Gambar 11.1	Aktivitas enzim COX-1 sebelum dan setelah diberi perlakuan biji kurma	65
Gambar 11.2	Aktivitas enzim COX-2 sebelum dan setelah pemberian biji kurma	66
Gambar 12.1	Kadar PGE-2 sebelum dan setelah perlakuan pemberian biji kurma	68
Gambar 12.2	Model penghambatan jalur inflamasi oleh flavonoid	69
Gambar 13.1	Kadar CRP sebelum dan setelah perlakuan pemberian seduhan biji kurma	73
Gambar 14.1	Kadar IFN- γ sebelum dan setelah perlakuan pemberian seduhan biji kurma	76

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kejadian inflamasi sangat lazim pada sel yang terovaskularisasi dengan baik. Oleh karena itu, prevalensi inflamasi sangat tinggi karena semua penyakit berhubungan dengan inflamasi. Ketika terjadi trauma atau cedera, respons tubuh awal yang muncul yaitu inflamasi. Banyak kondisi tubuh yang disertai dengan terjadinya proses inflamasi, misalnya depresi, kelelahan, aktivitas, obesitas, penuaan, dan penyakit. Orang obesitas sering terjadi peningkatan kadar C-reactive protein (CRP) plasma, sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) serta protein multifungsional leptin dan osteopontin (Zeyda and Stulnig, 2009). Di dalam jaringan adiposa orang obesitas, dihasilkan sejumlah sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan MCP-1. Jaringan adiposa inilah sebagai kontributor utama peningkatan TNF- α sistemik pada obesitas. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa prevalensi inflamasi (CRP serum >3 mg/L) pada pasien gangguan jiwa (depresi, psikosis, dan mood) sangat tinggi dan merupakan inflamasi derajat rendah (Gorska-Ciebiada et al. 2015; Osimo et al. 2018).

Kelelahan pada pasien *multiple sclerosis* (MS) juga berkaitan dengan mediator inflamasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sitokin proinflamasi IL-6 mengalami peningkatan pada kondisi *fatigue* pasien *multiple sclerosis* dibanding yang tidak *fatigue*. Hal ini menunjukkan bahwa sitokin proinflamasi (IL-6) berkaitan dengan penyebab kelelahan pada pasien MS (Malekzadeh et al. 2015). Proses penuaan juga berkaitan dengan terjadinya inflamasi. Pada proses neurodegeneratif di otak, juga memperlihatkan peningkatan mediator sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, dan TNF- α di sekitar jaringan otak. Sitokin proinflamasi IL-1, IL-6, dan TNF- α dilepaskan dari mikroglia (Wang et al. 2015).

Aktivitas fisik dapat menyebabkan inflamasi/peradangan, tergantung pada tipe, intensitas, dan durasi. Olahraga yang sesuai beban otot dapat meningkatkan kesehatan. Namun, beban yang tidak sesuai dapat menimbulkan cedera jaringan, sehingga memicu inflamasi lokal dan sistemik dengan melepaskan sitokin proinflamasi. Beberapa sitokin

yang meningkat saat aktivitas fisik adalah IL-1A, IL-1B, IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-1R1, dan TNF (Gjevestad et al. 2015).

Inflamasi juga diketahui memiliki peran penting dalam pathogenesis berbagai penyakit. Bukan hanya pada kondisi fisiologis saja, adanya penyakit juga didasari oleh inflamasi, misalnya atherosclerosis, diabetes melitus, dan komplikasinya. Kadar biomarker inflamasi banyak ditemukan berhubungan dengan risiko kardiovaskuler. Beberapa diantaranya molekul adhesi sel, sitokin, enzim proaterogenik, dan C-reactive protein (CRP) (Mozos et al. 2017). Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar TNF- α berhubungan dengan derajat kerusakan ginjal. Peningkatan sitokin IL-6, IL-8, dan TNF- α juga mendasari derajat kerusakan pada injury ginjal akut (Bonavia and Singbartl, 2018). Pasien yang terkena penyakit ginjal kronis juga terjadi inflamasi, yang ditandai dengan peningkatan IL-6 dan CRP (Ruiz et al. 2013). Oleh karena itu, upaya untuk mengatasi inflamasi menjadi sangat penting, supaya inflamasi tidak memanjang dan merugikan.

Pengobatan saat ini dilakukan dengan memberikan obat antiinflamasi golongan steroid maupun golongan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS). Obat AINS dibagi lagi menjadi beberapa golongan, yaitu golongan salisilat, golongan asam aril alkanoat, golongan profen/asam 2-aril propionat, golongan asam fenamat/asam N-aril antranilat, golongan turunan pirazolidin, golongan oksikam, golongan penghambat COX-2, golongan sulfonamide, serta golongan lain. Penggunaan obat antiinflamasi kimiawi (steroid atau NSAID) banyak menimbulkan efek toksik dan komplikasi seperti penurunan imunitas tubuh, kegemukan, resisten terhadap infeksi bakteri tertentu, dan pengeroposan tulang. Oleh karena itu, penting untuk menggali potensi sumber lain sebagai solusi antiinflamasi maupun imunostimulan. Salah satunya adalah biji kurma. Biji kurma mengandung vitamin, mineral, dan senyawa aktif polifenol dan alkaloid.

Kandungan senyawa aktif dalam biji kurma sangat bermanfaat untuk menjaga metabolisme tubuh secara normal. Biji kurma banyak mengandung serat, vitamin, mineral, flavonoid, dan asam fenolik yang penting bagi tubuh. Beberapa senyawa aktif biji kurma bekerja sebagai antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi (S. Saryono, Taufik, et al. 2019; Saryono et al. 2016; S. Saryono, Warsinah, et al. 2019; Saryono et al. 2018; Saryono, E Rahmawati, et al. 2017; Saryono, Eni Rahmawati, et al. 2017; Saryono et al. 2019). Mekanisme komponen biji kurma dalam bekerja sebagai antiinflamasi, dan dalam memengaruhi mediator kimiawi inflamasi, dipaparkan dalam hasil kajian yang dilakukan oleh penulis dalam buku monograf ini.

1.2 Permasalahan

Sumber kajian pemanfaatan biji kurma sebagai antiinflamasi masih sangat terbatas. Beberapa masalah yang menjadi pertanyaan terkait pengaruh biji kurma sebagai antiinflamasi, yaitu:

1. Bagaimanakah mekanisme terjadinya inflamasi?
2. Apakah seduhan biji kurma mampu memengaruhi mediator inflamasi?
3. Bagaimanakah mekanisme seduhan biji kurma dalam bekerja sebagai antiinflamasi?

1.3 Metode Pemecahan Masalah

Untuk menjawab permasalahan mengenai penggunaan seduhan biji kurma sebagai antiinflamasi tersebut, maka dilakukan penelitian dan kajian literatur untuk menggali komponen dalam biji kurma sebagai antiinflamasi dan mekanisme kerjanya. Buah kurma banyak tersedia di beberapa toko di sekitar Purwokerto. Buah kurma yang dipilih adalah jenis Deglet Nour dari Tunisia. Biji kurma dipisahkan dari daging buahnya dengan cara membuang daging buah dari bijinya, kemudian biji dicuci bersih, dijemur selama satu hari di bawah sinar matahari langsung. Selanjutnya biji kurma disangrai menggunakan api sedang, kemudian dihaluskan dengan blender dan disaring untuk mendapatkan serbuk yang halus.

Pengkajian kemampuan biji kurma sebagai antiinflamasi dilakukan menggunakan desain eksperimen laboratorium dengan pendekatan *pre and post test with control group design*. Sampel yang digunakan adalah tikus putih galur wistar jantan usia sekitar 2-3 bulan dengan kisaran berat badan 150-200 gram. Sebanyak 30 ekor tikus dikelompokkan secara random menjadi 6 kelompok, yang masing-masing terdiri dari 5 ekor setiap kelompok. Tikus dikelompokkan menjadi kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan seduhan biji kurma dosis 0,25 gr/KgBB, kelompok perlakuan seduhan biji kurma dosis 0,5 gr/KgBB, kelompok perlakuan seduhan biji kurma dosis 0,75 gr/KgBB, kelompok perlakuan seduhan biji kurma dosis 1 gr/KgBB, dan kelompok perlakuan simvastatin 0,8 mg/200g.

Pengujian seduhan biji kurma sebagai antiinflamasi juga dilakukan pada wanita premenopause, dengan desain penelitian quasi eksperimen dengan pendekatan *pre and post test without control group design*. Subjek wanita usia sekitar 45-55 tahun, tidak mengalami kelainan genetik dan penyakit yang mengganggu aktivitas, tidak mengkonsumsi obat-obatan dan aktivitas normal. Serbuk biji kurma sebanyak 2 gram diseduh dengan air panas sebanyak 250 ml diminum setiap hari selama 7 hari. Mediator proinflamasi diukur sebelum dan setelah pemberian seduhan

biji kurma. Selama periode perlakuan, kepatuhan responden dalam mengkonsumsi seduhan biji kurma juga diamati.

1.4 Kebaruan

Kajian penggunaan biji kurma untuk terapi inflamasi secara komprehensif belum pernah dilakukan. Pemanfaatan biji kurma belum optimal dan biji kurma hanya dibuang setelah daging buahnya dikonsumsi. Beberapa penelitian tentang sediaan ekstrak etanol biji kurma sebagai antiinflamasi telah dilakukan di luar negeri. Namun, kajian pemanfaatan seduhan biji kurma belum dilakukan khususnya sebagai antiinflamasi. Oleh karena itu, kajian seduhan biji kurma sebagai antiinflamasi di Indonesia ini merupakan yang pertama kalinya. Pengujian ini telah dilakukan baik pada hewan coba maupun pada manusia. Uji keamanan konsumsi seduhan biji kurma juga telah dipublikasikan.

Kajian tentang manfaat seduhan biji kurma sebagai minuman antiinflamasi sangat penting untuk diterapkan dalam kehidupan sehari-hari, dalam rangka meningkatkan status imunitas maupun mempercepat hilangnya proses inflamasi. Sehubungan dengan tingginya kasus inflamasi, maka temuan ini sangat bermanfaat untuk diaplikasikan pada kasus nyata. Minuman ini juga dapat digunakan sebagai imunostimulan karena mengandung antioksidan yang kuat. Imunitas yang tinggi akan mencegah tubuh supaya tidak rentan infeksi. Masyarakat juga dapat membuat sendiri minuman seduhan biji kurma ini. Biji kurma juga dapat dikembangkan pada penelitian selanjutnya sebagai bahan tambahan makanan maupun obat-obatan.

BAB 2

KONSEP INFLAMASI

2.1 Konsep Inflamasi

Inflamasi merupakan respons normal dan dinamis pada jaringan terovaskularisasi terhadap cedera, termasuk infeksi, dan alergi. Respons pertahanan tubuh ini berguna untuk melawan kerusakan jaringan lokal. Proses ini memerlukan kompleks reaksi dari pembuluh darah, komponen plasma, dan sel-sel darah serta komponen struktural dan seluler dari jaringan konektif. Inflamasi akan terjadi sampai faktor penyebabnya hilang dan mediator inflamasi menjadi inaktif. Inflamasi yang memanjang berpotensi untuk menimbulkan bahaya sehingga harus dibatasi. Respons inflamasi juga dapat membahayakan tubuh misalnya pada reaksi anafilaksis dan adesi pada obstruksi intestinal. Inflamasi merupakan proses penting di dalam sistem pertahanan tubuh, yang bekerja untuk membuang dan memperbaiki kerusakan jaringan atau menetralkan agen berbahaya. Namun, inflamasi juga berhubungan dengan kelemahan tubuh sehingga meningkatkan risiko terjadinya penyakit (Soysal et al. 2016).

Proses inflamasi dipengaruhi oleh lamanya cedera, jenis cedera, dan vaskularitas jaringan tempat inflamasi serta imunitas tubuhnya. Urutan peristiwa yang terjadi ketika terjadi inflamasi yaitu peningkatan permeabilitas pembuluh darah, penempelan sel yang bersirkulasi terhadap dinding pembuluh darah di tempat cedera, migrasi beberapa jenis sel, pertumbuhan sel, dan pembentukan pembuluh darah baru. Inflamasi dapat menghasilkan berbagai mediator proinflamasi, seperti bradikinin, serotonin, histamin, prostaglandin, dan nitrit oksida. Senyawa-senyawa ini berkontribusi terhadap manifestasi klinis umum seperti tumor, rubor, dolor, kalor, dan penurunan fungsi. Inflamasi dapat timbul tanpa adanya cedera atau infeksi misalnya pada obesitas dan penuaan. Terdapat hubungan timbal balik antara inflamasi dan respons stress (Chovatiya and Medzhitov 2014).

Selama proses inflamasi, sel makrofag diaktivasi melalui pengenalan endotoksin patogen (lipopolisakarida) oleh reseptor Toll-like (*Toll-like receptor*, TLR). Hal ini akan mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B, yang selanjutnya dihasilkan mediator-mediator dan enzim yang terlibat dalam inflamasi seperti TNF- α , *inducible nitric oxide synthase*

(iNOS), dan siklooksigenase (COX). Jalur sinyal TLR juga memicu dihasilkannya *reactive oxygen species* (ROS). Radikal bebas jenis hidrogen peroksida dapat mengatur ekspresi gen terutama yang diaktivasi oleh NF- κ B (Mattera et al. 2017). Semua ini akan menyebabkan respon inflamasi terjadi (Ambriz-Perez et al. 2016).

Inflamasi berbeda dengan respons imun. Sistem imun merupakan antigen spesifik dan mempunyai memori untuk mengingat. Sedangkan respons inflamasi merupakan respons nonspesifik, karena bekerja kurang lebih dengan cara yang sama tanpa memperhatikan stimulus dan terjadi dalam pola yang sama, bahkan pada beberapa detik paparan dengan stimulus yang sama. Pada inflamasi kronis derajat rendah, (misalnya obesitas, penyakit kardiovaskuler, dan kanker), inflamasi dapat berjalan secara pelan dan menahun. Ketidakseimbangan asam dan basa dalam memicu sitokin proinflamasi, juga telah terbukti berperan dalam proses inflamasi (Casimir et al. 2018).

Inflamasi bertujuan untuk mengeliminasi, merusak, membuang senyawa asing, sel dan jaringan yang nekrosis akibat cedera, serta menginisiasi penyembuhan jaringan. Inflamasi juga berfungsi untuk mempersiapkan perbaikan jaringan yang rusak dan membantu penyembuhan. Inflamasi berfungsi sebagai peringatan untuk menginformasikan pada individu bahwa area inflamasi telah terjadi cedera, membatasi fungsi untuk mencegah cedera lebih lanjut pada area tersebut. Inflamasi dapat disebabkan oleh berbagai faktor (Chen et al. 2018):

1. Agen fisik: suhu panas dingin yang ekstrim, listrik, trauma, radiasi, cedera mekanik, gangguan aliran darah, ketidakseimbangan nutrisi, gigitan hewan
2. Agen biologis: bakteri, virus, parasit, jamur, toksin mikroba, kerusakan sel
3. Agen kimiawi: racun kimiawi, asam, basa, obat

Inflamasi merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh untuk melawan agen infeksi. Inflamasi bertujuan membatasi, mengisolasi cedera, menghancurkan mikroorganisme yang menginvasi tubuh dan menghilangkan aktivitas toksinnya, serta mempersiapkan jaringan untuk kesembuhan dan perbaikan. Inflamasi akut terjadi ketika onsetnya cepat (dalam hitungan detik hingga menit), dengan durasi yang pendek (dalam hitungan menit hingga hari), dan melibatkan proses eksudasi cairan (edema) serta emigrasi polimorfonuklear (neutrofil). Inflamasi akut diawali dengan pelepasan mediator secara berurutan, yaitu histamin, bradikinin, dan 5-hidroksitriptofan. Hal ini, menyebabkan influks polimorfonuklear, diikuti fagositosis oleh monosit-makrofag yang juga menyebabkan bersihan leukosit dan resolusi (Buckley et al. 2014). Pada dasarnya, mekanisme inflamasi terdiri dari empat kejadian:

- a. Otot-otot polos sekitar pembuluh darah membesar, sehingga aliran darah pada daerah infeksi menjadi lambat. Hal ini, berpotensi menyebabkan leukosit menempel pada dinding kapiler dan keluar ke jaringan sekitarnya.
- b. Sel endotel (yaitu sel penyusun dinding pembuluh darah) menjadi kecil. Akibatnya, ruang antara sel-sel endotel meningkat dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler (vasodilatasi).
- c. Molekul adhesi diaktifkan pada permukaan sel-sel endotel pada dinding bagian dalam kapiler. Molekul pada permukaan leukosit yang disebut integrin melekat pada molekul-molekul adhesi dan memungkinkan leukosit untuk “merata” (flatten) dan masuk melalui ruang antara sel-sel endotel. Proses ini disebut diapedesis atau ekstrasvasi.
- d. Aktivasi jalur koagulasi menyebabkan jendalan fibrin secara fisik menjebak mikroba infeksius dan mencegahnya masuk ke dalam aliran darah. Hal ini juga memicu pembekuan darah dalam pembuluh darah kecil di sekitarnya untuk menghentikan perdarahan, sehingga selanjutnya mencegah mikroorganisme masuk ke aliran darah.

2.2 Efek Sistemik Akibat Inflamasi

Perubahan sistemik akibat inflamasi secara kolektif disebut respons fase akut, atau pada kasus berat disebut *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Inflamasi sistemik memiliki berbagai gambaran/gejala, berkembang dari kerusakan sistemik menuju tahapan terakhir inflamasi (Zotova et al. 2016). Hal tersebut menunjukkan respons sitokin yang dihasilkan oleh produk bakteri atau oleh rangsangan inflamasi yang lain. Teori yang mendasari terjadinya SIRS yaitu pelepasan mediator proinflamasi yang berlebihan (Shukla and Maurya 2018). Respons fase akut meliputi beberapa perubahan klinis dan patologis:

- a. Respons sistem endokrin dan metabolik
Terjadi sekresi protein fase akut oleh hepar dan peningkatan produksi glukokortikoid (respons saat stress). Protein fase akut adalah protein plasma, sebagian besar disintesis dihati, yang sintesisnya akan meningkat beberapa ratus kali lipat sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi (misalnya sitokin IL-6 dan TNF). Penurunan sekresi vasopresin menyebabkan penurunan volume cairan tubuh sehingga terjadi demam.
- b. Demam
Disebabkan oleh pirogen, yang merangsang sintesis prostaglandin, dan mereset thermostat di hipotalamus (meningkatkan suhu). Pirogen berasal dari mikroba dan produknya (misalnya LPS), serta produk dari leukosit (misalnya

interleukin). Demam akan meningkatkan efisiensi dalam membunuh leukosit, serta mengganggu replikasi banyak organisme penyebab infeksi, mengurangi ketersediaan nutrisi, dan meningkatkan reaksi imun.

c. Sistem saraf autonom

Terjadi perubahan arah aliran darah dari kulit ke pembuluh darah bagian dalam untuk meminimalkan kehilangan panas. Rangsang sistem saraf autonom berefek pada peningkatan frekuensi denyut nadi dan tekanan darah, berkurangnya keringat terutama akibat kembalinya aliran darah dari kulit ke pembuluh darah bagian dalam, kekakuan (menggigil), kedinginan, anoreksia, somnolen, dan malaise, (berkaitan dengan efek sistemik dari sitokin). Pada infeksi bakteri yang berat (sepsis), sejumlah organisme dan endotoksin dalam darah merangsang produksi sitokin dengan jumlah yang sangat besar, terutama TNF dan IL-1.

d. Komposisi darah

Beberapa pasien mengalami leukositosis (peningkatan jumlah leukosit di dalam darah), Neutrofilia (pada infeksi bakteri), Limfositosis (pada infeksi mononukleus, gondong, campak), dan eosinofilia (pada infeksi parasit, asma, hay fever). Leukopenia (penurunan jumlah leukosit) terjadi pada demam tipoid, beberapa virus, riketsia, protozoa.

2.3 Respons Inflamasi

Kompleks respons inflamasi melibatkan perubahan sirkulasi (hemodinamik), perubahan permeabilitas dinding pembuluh darah, respons sel darah putih, dan pelepasan mediator kimiawi. Perubahan sirkulasi (hemodinamik) merupakan respons awal tubuh terhadap cedera. Ketika terjadi inflamasi, stimulus mekanik menyebabkan saraf mentransmisikan sinyal ke sel otot polos pada arteriol prekapiler. Sel otot polos bekerja sebagai katup untuk mengatur darah yang masuk ke kapiler. Relaksasi otot polos menyebabkan darah masuk ke dalam kapiler, sehingga terjadi eritema, edema, dan peningkatan suhu saat inflamasi. Cedera jaringan lokal akan menyebabkan pelepasan mediator kimiawi (kalium, ion hidrogen, ATP dan bradikinin) dan mediator inflamasi (misalnya PGE₂) dari sel inflamasi. Senyawa ini secara langsung akan mengaktifkan ujung saraf dan memicu pelepasan mediator nyeri (misalnya histamin, serotonin, faktor pertumbuhan saraf, dan prostanoid) dari sel aferen dan sel lainnya, sehingga menimbulkan respons nyeri (Bueno and Fioramonti 2002).

Respons awal arteriol terhadap cedera berupa vasokonstriksi (beberapa detik lamanya), diikuti oleh vasodilatasi sehingga jaringan kapiler kebanjiran darah dari arteri. Vasodilatasi arteriol menyebabkan

peningkatan aliran darah, sehingga daerah inflamasi teraba hangat dan terlihat kemerahan. Vasodilatasi ini diinduksi oleh berbagai mediator, terutama histamin dan nitric oxide. Peningkatan permeabilitas akan diikuti oleh keluarnya cairan yang kaya akan protein ke jaringan ekstrasvaskular (eksudasi), mengakibatkan eritrosit lebih terkonsentrasi sehingga terjadi peningkatan viskositas darah dan memperlambat sirkulasi, kemudian terjadi dilatasi pembuluh darah kecil yang dipadati eritrosit, sehingga aliran menjadi statis. Peningkatan kondisi statis ini akan menyebabkan neutrofil terakumulasi sepanjang lapisan endothel pembuluh darah (marginasi). Selanjutnya, leukosit menyelinap diantara endotel dan bermigrasi menembus dinding pembuluh darah, menuju jaringan interstitial. Respons inflamasi yang membaik dapat mengeliminasi faktor pemicu diikuti dengan resolusi inflamasi dan perbaikan jaringan (Kulkarni et al. 2016).

Darah memasuki area cedera, kapiler melebar (sel endotel dan membran dasar) sehingga pengaturan aliran darah tidak efektif. Tekanan dari kapiler ditransmisikan ke venula, namun tidak memiliki kapasitas untuk berkontraksi. Peningkatan tekanan di dalam kapiler dan venula mendorong filtrasi plasma melalui dinding pembuluh darah menyebabkan terbentuknya edema. Komponen PGE₂, PGI₁, adenosin, bradikinin, serotonin, dan glutamat secara langsung dapat menstimulasi saraf aferen sehingga menimbulkan rasa nyeri. Stimulus secara tidak langsung oleh IL-1, IL-8, IL-6, TNF α , nerve growth factor, bradikinin, leukotrien, dan peptide intestinal vasoaktif juga dapat menimbulkan nyeri (Bueno and Fioramonti 2002).

Pada tahap awal inflamasi, vasodilatasi arteriol dan aliran darah semakin bertambah, sehingga meningkatkan tekanan hidrostatis intravaskuler dan cairan bergerak dari kapiler yang disebut transudat. Transudat segera menghilang. Permeabilitas yang meningkat, memungkinkan cairan kaya protein dan sel berpindah ke ruang interstitial, yang selanjutnya disebut eksudat. Stimulus *thermal* dan mekanik secara intensif akibat iritasi kimiawi endogen pada lingkungan cedera akan dideteksi oleh sistem saraf, sehingga menghasilkan nyeri akut (Basbaum et al. 2009).

Pada kapiler dan venula *post* kapiler terjadi perubahan permeabilitas dinding pembuluh darah. Akibatnya, terjadi kebocoran cairan dari pembuluh darah ke ruang interstitial, sehingga terjadi transudasi, selanjutnya terbentuk edema. Perubahan terjadi akibat peningkatan tekanan di dalam pembuluh darah, sirkulasi yang sangat lambat (sehingga terjadi penurunan suplai oksigen dan nutrient ke sel endotel), adesi leukosit dan trombosit ke dinding sel endotel serta pelepasan mediator kimiawi inflamasi dari sel yang mengalami inflamasi. Respon inflamasi awal akan diikuti dengan penyembuhan, sehingga inflamasi berfungsi sebagai proteksi.

Ketika sel secara aktif berpindah melewati dinding pembuluh darah, maka terbentuk eksudat. Eksudat mengandung banyak protein dibanding transudate dan mengandung sel inflamatori (dalam fase akut, yang paling dominan adalah sel polimorfonuklear). Karakteristik polimorfonuklear adalah siklus hidup 2-4 hari, merupakan 60-70% dari semua sel darah putih, respons awal pada inflamasi akut, aktif bergerak, aktif sebagai bakteriosidal, menunjukkan fagositosis, menghasilkan dan melepaskan mediator inflamasi berupa sitokin, terutama IL-1, suatu pirogen yang bekerja pada hipotalamus sehingga menyebabkan demam. Sel yang dominan pada fase inflamasi akut adalah neutrofil, monosit, basofil, dan eosinofil (Chovatiya and Medzhitov 2014).

Saat inflamasi meningkat, PMN bergabung dengan monosit dan eosinofil (dalam 48 jam). Ketika inflamasi berlanjut menjadi fase kronis, PMN diganti oleh makrofag, limfosit dan sel plasma. Seiring dengan mulainya perbaikan (resolusi inflamasi), IL-10, TGF- β dan ACTH semakin meningkat berkebalikan dengan fase akut dimana TNF- α , IL-1 β dan PGE-2 yang meningkat (Sugimoto et al. 2016). Daerah yang mengalami inflamasi akan terjadi peningkatan aliran darah akibat dilatasi arteri, ekspansi/perluasan anyaman kapiler dan dilatasi venula, kemudian terjadi kebocoran protein plasma ke ruang interstisial akibat permeabilitas yang meningkat sehingga terjadi edema, kemudian terjadi emigrasi neutrofil ke ruang ekstravaskuler untuk melawan penyebab inflamasi tersebut. Sistem limfatik juga berperan dalam proses inflamasi yaitu bertanggung jawab dalam cairan edema.

1. Vasodilatasi

Nitrit oksida dan histamin akan merangsang otot polos vaskuler untuk relaksasi, sehingga terjadi vasodilatasi, menyebabkan peningkatan aliran darah (panas dan kemerahan). Darah menjadi stasis karena aliran darah lambat, dan juga terjadi hiperviskositas. Peningkatan permeabilitas vaskuler akan menyebabkan pembentukan transudat awal (filtrat plasma yang rendah protein) berubah menjadi eksudat (filtrat yang banyak mengandung protein) ke dalam jaringan ekstraseluler.

2. Kebocoran vaskuler/eksudasi dan edema

Perubahan dalam permeabilitas vaskuler akan menyebabkan pergeseran cairan secara massif. Histamin, bradikinin, leukotrien menyebabkan sel endotel berkontraksi yang melebarkan celah venula interseluler. Keluarnya cairan eksudat melalui pori-pori sel ke dalam jaringan ekstrasel menyebabkan penurunan tekanan osmotik intravaskuler dan peningkatan tekanan osmotik ekstravaskuler/interstisial. Hal ini akan menyebabkan edema.

3. Emigrasi sel leukosit ke jaringan ekstravaskuler

Leukosit meninggalkan pembuluh darah melalui urutan kejadian sebagai berikut:

- a. Terjadi marginasi (sel menempel ke dinding endotel pembuluh darah) dan *rolling* sepanjang dinding pembuluh darah.
 - b. Aktivasi dan adhesi pada endotel. Adhesi molekul diperantarai oleh kelompok selektin (selektin endotel, selektin platelet dan selektin leukosit). Selektin diatur pada endotel oleh sitokin (TNF- α , IL-1) di tempat cedera dan berikatan pada molekul permukaan leukosit
 - c. Transmigrasi melewati endotel (diapedesis/pergerakan sel ke luar ke dalam jaringan). Terjadi setelah benar-benar adesi di dalam sistem venula dan kapiler melalui PECAM-1 pada sel endotel, neutrofil, monosit/makrofag, dan limfosit. Migrasi ke dalam stimulus kemotaksis dari sumber cedera.
 - d. Fagositosis, terdiri dari tiga langkah: pengenalan dan pengikatan (pengenalan dan penempelan), penelanan (engulment), dan pembunuhan/degradasi.
4. Kemotaksis
- Emigrasi leukosit di dalam jaringan menuju tempat jejas sepanjang gradient kimiawi. Stimulus kemotaksis berupa agen eksogen: produk dari bakteri dan agen endogen berupa berbagai mediator kimiawi.

Adanya vasokonstriksi diikuti vasodilatasi, stasis, hiperemia, akumulasi leukosit, eksudasi cairan, dan deposisi fibrin akan menimbulkan tanda-tanda inflamasi yaitu:

1. *Rubor*, kemerahan akibat dilatasi pembuluh darah kapiler, sehingga terjadi peningkatan aliran darah ke tempat cedera.
2. *Kalor*, peningkatan suhu akibat peningkatan aliran darah, sehingga rasa panas dan warna kemerahan terjadi bersama. Rasa panas di area inflamasi disebabkan oleh jumlah darah di tempat radang lebih banyak dibanding tempat lain.
3. *Tumor*, terjadi eksudasi, edema/pembengkakan akibat peningkatan permeabilitas kapiler, dan peningkatan aliran darah dan cairan ke jaringan yang mengalami cedera, sehingga protein plasma dapat keluar, serta berakumulasi di dalam ruang interstisial.
4. *Dolor*, nyeri akibat kerusakan/tekanan lokal yang berakibat pada peregangan jaringan akibat adanya edema. Rangsangan ujung saraf di sekitar area radang akibat mediator kimiawi prostaglandin, histamine, bradikinin atau kerusakan/gangguan saraf akan menyebabkan timbulnya sensasi nyeri (Bueno and Fioramonti 2002; Basbaum et al. 2009).
5. *Functio laesa*, perubahan/gangguan fungsi dari jaringan yang terkena inflamasi dan sekitarnya akibat nyeri/kerusakan yang ditimbulkan.



Gambar 2.1 Perbedaan manifestasi inflamasi dibandingkan jaringan normal

BAB 3

INFLAMASI AKUT DAN INFLAMASI KRONIS

3.1 Inflamasi Akut

Inflamasi akut adalah respons awal dari sistem imun melawan patogen dan kerusakan jaringan. Inflamasi jenis ini merupakan proses yang cepat, diperantarai oleh eicosanoid, dan amin vasoaktif yang meningkatkan pergerakan plasma dan leukosit ke dalam tempat infeksi. Tanda klasik dari inflamasi akut adalah kemerahan, panas, nyeri, edema, dan kehilangan fungsi. Inflamasi akut memiliki durasi yang pendek dan menunjukkan reaksi tubuh pada saat awal, berakhir dari beberapa hari hingga 48 jam. Inflamasi akut membantu tubuh untuk melawan atau menghilangkan infeksi, berakhir untuk periode yang singkat, dan umumnya merupakan inflamasi terapeutik (Varela et al. 2018).

Inflamasi biasanya diikuti oleh perbaikan, terjadi akumulasi cairan dan plasma (edema) pada tempat inflamasi. Fokus inflamasi akut terletak pada aktivasi platelet intravaskuler dan neutrofil. Sel yang dominan pada saat inflamasi akut adalah sel polimorfonuklear berupa neutrofil. Tiga komponen utama yang terjadi pada fase akut yaitu: 1) Dilatasi vaskuler dan peningkatan aliran darah (kemerahan dan panas), 2) Edema akibat ekstrasvasasi dan peningkatan tekanan hidrostatik (vasodilatasi) dan penurunan tekanan osmotik (kehilangan protein), dan 3) Emigrasi leukosit dari mikrosirkuler dan akumulasi pada area cedera. Stimulus penyebab inflamasi akut dapat berupa infeksi, trauma, agen fisik dan kimiawi, senyawa asing, dan reaksi imun.

Dalam respons inflamasi awal, mediator proinflamasi, seperti prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien memegang peranan penting. Kelanjutan dari inflamasi akut ke inflamasi kronis terjadi ketika banyak penyakit pada manusia (semakin parah) yang dapat dilihat dari kelebihan mediator proinflamasi (Serhan 2010). Komponen yang terjadi dalam inflamasi akut adalah perubahan vaskuler (vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskuler, dan peningkatan adesi sel darah putih) serta perubahan seluler (rekrutmen dan aktivasi neutrofil).

Secara mikroskopis, pada inflamasi akut neutrofil lebih dominan, meskipun elemen seluler lain juga terlibat (monosit/makrofag, platelet, sel mast) (Kulkarni et al. 2016). Saat inflamasi, terjadi perubahan

hemodinamik (aliran vaskuler) berupa sirkulasi yang melambat, sehingga cairan yang banyak mengandung albumin keluar melalui pori-pori ke dalam jaringan ekstrasvaskuler mengakibatkan sel darah merah dalam pembuluh darah kecil terkonsentrasi sehingga viskositas darah meningkat. Kemudian terjadi marginasi leukosit, berupa neutrofil menjadi berorientasi pada pembuluh darah perifer dan mulai berbentuk batang.

Tabel 3.1. Mediator inflamasi akut

Mediator	Sumber	Kebocoran vaskuler	Kemotaksis	Lainnya
Histamine dan serotonin	Sel mast, platelet	+	-	
Bradikinin	Substrat plasma	+	-	Nyeri
C3a	Protein plasma melalui hepar	+	-	Opsonic fragmen (C3b)
C5a	Makrofag	+	+	Leukosit adesi, aktivasi
Prostaglandin	Sel mast, dari membrane fosfolipid	Mediator lain berpotensi	-	Vasodilasi, nyeri, demam
Leukotrien B4	Leukosit	-	+	Adesi leukosit, aktivasi
Leukotriens C4 D4 E4	Leukosit, sel mast	+	-	Bronkokonstriksi, vasokonstriksi
Platelet activating Factor	Leukosit, sel mast	+	+	Bronkokonstriksi, leukosit priming
IL-1 dan TNF	Makrofag, lainnya	-	+	Reaksi fase akut, aktivasi endotel
Chemokine	Leukosit, lainnya	-	+	Aktivasi leukosit
NO	Makrofag, endotel	+	+	Vasodilatasi, sitotoksitas
Metabolit oksigen	Leukosit	+	-	Kerusakan endotel, kerusakan jaringan

Luaran inflamasi akut dapat berupa:

- a. Resolusi sempurna
Fase resolusi terjadi jika cedera bersifat terbatas/ berlangsung singkat, tidak ada kerusakan jaringan/ kecil dan jaringan mampu menggantikan setiap sel yang cedera. Pada kondisi ini terjadi perbaikan terhadap normalitas histologis dan fungsional.
- b. Terbentuknya abses
- c. Pembentukan jaringan parut atau fibrosis
Terjadi jika destruksi jaringan substansial/ tidak beregenerasi, Eksudat fibrinosa yang luas mengalami organisasi sehingga terbentuk fibrosis.
- d. Berlangsung menjadi inflamasi kronik
Mengikuti inflamasi akut atau responsnya kronik sejak awal, misal: Infeksi virus, jejas yang persisten, penyakit autoimun.

Proses inflamasi akut akan menghasilkan perbaikan jaringan, absorpsi sel yang rusak, dan pembentukan jaringan parut. Jika tidak berjalan dengan baik (berakhir tanpa kesembuhan), proses ini dapat mengakibatkan insufisiensi organ akut, pembentukan abses, inflamasi persisten, dan menjadi inflamasi kronis. Dampak yang diakibatkan oleh inflamasi kronis adalah terjadinya fibrosis, sirosis, dan insufisiensi organ kronis. Disregulasi respons inflamasi memiliki peran kritis dalam perkembangan penyakit dari akut ke kronis (Chen et al. 2018).

Sel-sel Leukosit dalam Kondisi Inflamasi Akut

1. Neutrofil

Neutrofil terdapat dalam jumlah yang tinggi di dalam darah dan jaringan. Neutrofil berfungsi untuk memfagosit bakteri; granul neutrofil mengandung enzim digestif. Neutrofil merupakan sel yang pertama kali datang selama respons imun (inflamasi akut). Neutrofil dan monosit/makrofag disebut fagosit profesional. Neutrofil dapat menghasilkan mediator VEGF dan IL-8 pada inflamasi jangka panjang. VEGF dan IL-8 merupakan faktor angiogenik yang poten untuk mengatur pertumbuhan vaskuler, fungsi, homeostasis, permeabilitas, serta vasodilatasi (Tecchio and Cassatella 2014).

Neutrofil muncul dalam 24 jam pertama inflamasi dan memiliki waktu paruh yang pendek. Peningkatan neutrofil terjadi terutama selama infeksi piogenik bakteri dan pada fase awal infark. Hidrogen peroksida dan hidroksil merupakan produk utama yang dihasilkan oleh aktivasi neutrofil. Senyawa ini menyebabkan kerusakan endotel dan peningkatan permeabilitas vaskuler, inaktivasi antipeptidase seperti antitripsin $\alpha 1$ menyebabkan destruksi matriks ekstrasel serta cedera terhadap sel lain misalnya

sel parenkim dan sel darah merah. Neutrofil berfungsi untuk memfagosit bakteri serta membunuh dan merusak bakteri yang ditelan dengan melepaskan enzim dari granul sitoplasmik.

2. Basofil dan sel mast

Basofil darah dan sel mast jaringan merupakan sumber histamine (suatu mediator penting dalam inflamasi akut). Basofil terdapat dalam jumlah kecil di dalam tubuh. Basofil terlibat dalam reaksi alergi akibat granul sitoplasma.

3. Eosinofil

Eosinofil terlihat dalam inflamasi akut maupun kronis. Eosinofil merupakan sel inflamasi yang dominan pada reaksi alergi dan infestasi cacing. Eosinofil mengandung granul yang berisi enzim hidrolitik. Eosinofil juga menyerang dan merusak parasit patogen yang besar misal cacing, disertai inflamasi dan alergi.

4. Monosit-Makrofag

Monosit memiliki waktu paruh yang lebih lama dibanding neutrofil dan dapat membelah maupun berproliferasi dalam jaringan yang terinflamasi. Sel ini menggantikan neutrofil setelah 2-3 hari inflamasi dan terus bertahan pada inflamasi kronis. Monosit tidak bergranul dan berdiferensiasi menjadi makrofag (di dalam sirkulasi dan pembuluh limfatik). Fungsi monosit adalah untuk fagositosis partikel yang besar, mempersiapkan area yang akan diperbaiki, dan berkomunikasi dengan sistem imun untuk memproses dan presentasi antigen.

5. Limfosit

Limfosit merupakan sel utama pada inflamasi kronis dan infeksi virus. Limfosit berfungsi untuk memproduksi Imunitas spesifik (sel T menghasilkan limfokin dengan banyak efek lokal penting → imunitas seluler, sel B menghasilkan imunoglobulin → imunitas humoral).

Mengakhiri Respons Inflamasi Akut

Supaya reaksi inflamasi tidak berlanjut terus-menerus dan tidak mengakibatkan kerusakan yang fatal, maka perlu suatu mekanisme tertentu. Inflamasi dapat mereda, salah satunya karena mediator yang dilepas memiliki waktu paruh pendek, kecuali bila rangsangan jejas berlangsung menetap. Berlangsungnya proses inflamasi, menjadi pemicu berbagai sinyal untuk menghentikan proses inflamasi. Karakteristik pada inflamasi akut adalah pelepasan mediator (histamin, bradikinin dan 5-hidroksitriptofan), menyebabkan influks sel PMN diikuti fagositosis

melalui monosit-makrofag, menyebabkan bersihan leukosit dan terjadi resolusi (Buckley et al. 2014).

Setelah proses inflamasi akut berjalan, selanjutnya memasuki inflamasi subakut, yaitu inflamasi yang berakhir hingga beberapa minggu sampai beberapa bulan. Fokus inflamasi pada neutrofil, limfosit, plasmosit, makrofag (dalam proporsi yang hampir sama). Proses inflamasi berjalan produktif dengan menghasilkan eksudat.

Tabel 3.2 Aktivitas sel darah putih pada inflamasi

Sel	Aktivitas	Fagositosis	Inflamasi
Neutrofil	Protease, oksidase	+	Akut
Makrofag	Fagositosis	+	Akut akhir dan kronis
Limfosit	Limfokin	-	Kronis
Sel plasma	Produksi antibodi		
Eosinofil	Antihistamin	-	Akut dan kronis

3.2 Inflamasi Kronis

Durasi lebih lama, namun pada beberapa kasus bisa pendek dan inflamasi berakhir dari beberapa bulan sampai sepuluh tahun, bergonta-ganti eksaserbasi dan remisi. Fokus inflamasi kronis adalah pada sel mononuklear (limfosit, sel plasma/plasmosit, monosit/makrofag), elemen sel lain juga terlibat (eosinofil, neutrofil dalam inflamasi aktif), sedangkan pada saat eksaserbasi, ada tambahan neutrofil. Agen penyebab dapat berkembang untuk waktu yang lama. Inflamasi produktif selama fase eksaserbasi sehingga terjadi reaksi eksudasi. Terdapat sel inflamasi kronis seperti limfosit, sel plasma, makrofag, sel giant, serta terbentuk fibrosis dan angiogenesis pada fase ini.

Inflamasi kronik merupakan proses yang berkepanjangan, dapat berlangsung selama beberapa minggu atau berbulan-bulan. Ketika terjadi proses inflamasi akut, penghancuran jaringan, dan upaya penyembuhan, seluruhnya dapat terjadi secara bersamaan. Inflamasi kronik dapat terjadi setelah inflamasi akut, baik akibat rangsangan yang terus menerus maupun karena proses penyembuhan yang terhenti. Pencetus inflamasi kronis dapat berasal dari penyakit penyebab inflamasi akut yang berulang dan paling sering sebagai respons tingkat-rendah, respons lambat tanpa inflamasi akut sebelumnya, akibat dari infeksi menetap oleh mikroba intrasel (misalnya basil tuberkulosis, virus) yang memiliki toksisitas langsung yang rendah namun mampu mencetuskan respons imunologik. Inflamasi kronik ditandai dengan:

1. Infiltrasi yang mengandung sel inflamasi mononuclear, meliputi makrofag, limfosit dan sel plasma.

2. Destruksi jaringan, kebanyakan diinduksi oleh trauma menetap dan sel inflamatori.
3. Upaya penyembuhan melalui penggantian jaringan ikat, dilengkapi dengan proliferasi vaskuler (angiogenesis) dan fibrosis.

Tindakan bedah mayor, sepsis, trauma, infeksi nosokomial, dan kegagalan organ dapat menyebabkan infeksi sistemik sehingga bersifat kronis (Fullerton et al. 2014). Pada inflamasi kronis, berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan dilepaskan, sehingga menghasilkan rekrutmen sel imun tingkat tinggi seperti leukosit, limfosit, dan fibroblast. Inflamasi dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang luas oleh sel ini. Inflamasi kronis dapat juga menyebabkan sejumlah penyakit seperti hay fever, periodontitis, rematoid artritis, arteriosklerosis, penyakit kardiovaskuler, diabetes, obesitas, penyakit paru, penyakit saraf, dan kanker.

Inflamasi mempunyai peran kritis dalam tahap promosi terjadinya kanker (karsinogenesis). Inflamasi kronis berkaitan dengan berbagai tahapan yang terlibat dalam tumorigenesis, termasuk transformasi seluler, promosi, survival, proliferasi, invasi, angiogenesis, dan metastasis. Respons inflamasi dan kerusakan jaringan diinduksi oleh mediator inflamasi yang dihasilkan melalui upregulasi dari gen proinflamasi yang terindeksi, seperti COX-2 (sikloksigenase-2) dan iNOS (inducible nitric oxide sintase). Selama proses inflamasi, sebagian besar mediator proinflamasi diproduksi, seperti nitric oxide dan prostaglandin (masing-masing dihasilkan oleh iNOS dan COX-2). Hal ini berkaitan dengan patofisiologi jenis kanker tertentu pada manusia. Produksi molekul ini secara terus menerus pada inflamasi kronis berkaitan dengan perkembangan kanker.

Tabel 3.3 Perbedaan inflamasi kronis dan akut

Karakteristik	Akut	Kronis
Onset kejadian	Cepat: menit hingga jam	Lambat: beberapa hari
Infiltrat seluler	Terutama neutrofil	Monosit/makrofag dan limfosit
Cedera jaringan, fibrosis	Biasanya sedang dan terbatas	Sering berat dan progresif
Tanda-tanda lokal dan sistemik	Prominen/jelas	Kurang jelas, mungkin subprominen

Komponen proses inflamasi termasuk sel darah putih dan protein plasma secara normal ada di dalam darah. Tujuan dari reaksi inflamasi adalah membawa komponen ini ke dalam tempat infeksi atau kerusakan jaringan. Inflamasi diinduksi oleh mediator kimiawi yang dihasilkan oleh sel host yang rusak. Inflamasi secara normal terkontrol dan terbatas. Stress dapat menghambat inflamasi dan juga merangsang inflamasi.

Stress akan merangsang hormone cortikotropin (CRH), yang secara normal menekan respons imun melalui pelepasan glukokortikoid. Glukokortikoid menurunkan ekspresi beberapa sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6) dan meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi (IL-10, TNF- β). Di sisi lain, glukokortikoid berefek proinflamasi, meningkatkan sekresi IL-1 β dan aktivasi sistem imun bawaan (Liu et al. 2017).

Makrofag merupakan sel yang berperan dominan dalam inflamasi kronik. Makrofag berasal dari sistem fagosit mononuklear sel jaringan, tampak 3-4 hari setelah infeksi atau kerusakan jaringan. Makrofag memiliki kapasitas fagositosis, banyak mengandung enzim litik, mensekresi sitokin baik lokal maupun sistemik. Makrofag juga merekrut limfosit ke dalam tempat inflamasi. Monosit dari aliran darah mulai bermigrasi paling awal ke dalam jaringan inflamasi dimana akan ditransformasi menjadi sel fagositik terbesar yang disebut makrofag. Makrofag dominan pada 48 jam pertama, melakukan rekrutmen (monosit yang bersirkulasi), pembelahan dan immobilisasi. Aktivasi menghasilkan produk sekresi yang aktif secara biologis. Makrofag menghasilkan limfosit growth factor, fibroblast growth factor, dan metabolit asam arakidonat. Makrofag bekerja mengaktifasi sekuen koagulasi dan trombolisis. Sel dalam inflamasi kronis lain adalah limfosit, sel plasma, eosinofil, dan sel mast.

Sel limfosit menghasilkan mediator inflamasi, merupakan 20-40% dari sel darah putih dan diaktivasi oleh adanya antigen spesifik. Limfosit berpartisipasi dalam reaksi imun yang diperantarai sel. Neutrofil merupakan sel yang pertama kali tiba selama respons imun (inflamasi). Neutrofil ini merupakan komponen utama dari pus/nanah. Monosit/makrofag berdiferensiasi menjadi makrofag (di dalam sirkulasi dan sistem limfe) dan sel dendrit. Monosit/makrofag merupakan sel yang bersifat motil. Sel yang menempati tempat tertentu misalnya sel alveolar pada paru-paru, sel Langerhans pada kulit, dan sel kupfer pada hepar. Makrofag bertanggung jawab untuk fagositosis dan berinteraksi dengan limfosit T dan limfosit B.

BAB 4

MEDIATOR INFLAMASI

4.1 Pengertian Mediator Inflamasi

Ketika terjadi inflamasi, rangsang inflamasi akan mengaktifkan jalur sinyal intrasel, kemudian mengaktifkan produksi mediator inflamasi. Rangsang inflamasi primer, termasuk produk mikroba dan sitokin seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α , memperantarai inflamasi melalui interaksi dengan reseptor Toll-like (*Toll like receptors*, TLRs), reseptor IL-1 (IL-1R), IL-6R, dan reseptor TNF (TNFR) (Chen *et al.*, 2018). Aktivasi reseptor memicu jalur sinyal intrasel termasuk jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *nuclear factor kappa-B* (NF- κ B), dan jalur *Janus kinase* (JAK)-*signal transducer and activator of transcription* (STAT). Kondisi fisiologis dan patologis retikulum endoplasma memicu respons protein melalui jalur TLR untuk meningkatkan produksi sitokin proinflamasi (Kim *et al.* 2018).

Mediator inflamasi merupakan senyawa kimia yang memicu proses tertentu di dalam reaksi inflamasi. Definisi lain menunjukkan bahwa mediator kimia adalah berbagai *messenger* yang bekerja pada pembuluh darah, sel inflamasi atau sel lain yang berkontribusi pada respons inflamasi. Mediator ini dapat diproduksi secara lokal oleh sel pada tempat inflamasi. Senyawa ini juga dapat berasal dari prekursor inaktif dalam sirkulasi (khususnya yang disintesis di dalam sel hepar) yang diaktivasi di tempat inflamasi. Mediator dapat berasal dari plasma maupun dari sel. Produksi mediator dirangsang oleh produk mikroba atau protein host maupun mediator mikiawi lainnya. Mediator menunjukkan aktivitasnya dengan berikatan pada reseptor spesifik (Shukla and Maurya 2018). Satu mediator dapat merangsang pelepasan mediator lain. Mediator memiliki efek berbeda pada jenis sel yang berbeda. Kebanyakan mediator mempunyai waktu paruh pendek.

Aksi kemotaksis terjadi pada awal inflamasi, dimana sel bermigrasi ke tempat cedera. Sel yang bekerja selama fase akut adalah neutrofil dan platelet, sedangkan yang bekerja selama fase kronis adalah makrofag dan limfosit. Mediator kimia yang berefek kemotaksis adalah fibrin, kolagen, faktor kemotaktik sel mast, dan peptide bakteri. Mediator kimia dengan efek vasoaktif adalah histamin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin. Mediator yang memiliki efek kemotaksis dan vasoaktif adalah sistem komplemen, sitokin (interferon dan interleukin) produk metabolisme asam

arakidonat dan activator platelet. Kerja vasoaktif berupa vasodilatasi, peningkatan permeabilitas, stimulus ke saraf, dan vasokonstriksi.

Cedera sel ataupun awal kematian sel akan melepaskan mediator kimiawi. Respons vaskuler dan seluler pada inflamasi diperantarai oleh faktor kimiawi (berasal dari plasma darah atau beberapa sel) dan dipicu oleh rangsang inflamasi. Mediator dibedakan berdasarkan asalnya menjadi:

1. Mediator dari nekrosis (kinin)
2. Mediator dari sel: histamin, serotonin, interleukin, turunan asam arakidonat (prostaglandin), platelet activating factor (PAF). Mediator ini dalam bentuk *pre-formed* dan disimpan dalam granula trombosit dan leukosit (histamin) atau disintesis jika diperlukan. Secara cepat mediator ini disekresi pada saat aktivasi seluler atau disintesis *de novo* dalam berespons terhadap stimulus. Mediator *pre-formed* dalam granul sekresi misalnya histamin dan serotonin. Histamin berasal dari sel mast, basofil dan platelet, sedangkan serotonin berasal dari platelet. Mediator yang baru disekresi yaitu prostaglandin dihasilkan dari semua leukosit dan sel mast; leukotrien dihasilkan dari semua leukosit dan sel mast; PAF dihasilkan dari semua leukosit, sel endothelial; ROS dihasilkan dari semua leukosit; NO dihasilkan dari makrofag dan sel endothelial, sitokin dihasilkan dari makrofag, limfosit, sel endothelial; neuropeptide dihasilkan dari leukosit dan serabut saraf.
3. Mediator dari plasma: sistem kinin (diaktivasi oleh nekrosis), sistem komplemen, C-reaktif protein, sistem fibrinolitik, dan pembekuan. Mediator ini bersirkulasi dalam bentuk inaktif, sehingga harus ditransformasikan ke dalam bentuk aktif oleh suatu aktivator. Secara tipikal mengalami pembelahan proteolitik untuk dapat menunjukkan aktivitas biologis.

Mediator inflamasi memiliki efek berupa vasodilatasi, vasokonstriksi, perubahan permeabilitas vaskuler, aktivasi sel inflamatori, kemotaksis, sitotoksik, degradasi jaringan, nyeri, dan demam. Mediator kimiawi bekerja melalui beberapa mekanisme yaitu melalui interaksi reseptor dengan ligan langsung memiliki aktivitas enzimatik atau menimbulkan kerusakan oksidatif. Peran utama mediator kimiawi yaitu:

- a. Sebagai vasodilator: histamin, NO, prostaglandin
- b. Peningkatan permeabilitas vaskuler: histamin, C3a, C5a, bradikinin, ROS, leukotrien, PAF
- c. Kemotaksis: C5a, LTB4 dan LTC4, kemokin (TNF- α , IL-1, IL-8), produk bakterial (LPS)
- d. Demam: IL-1, TNF- α , IL-6, prostaglandin
- e. Nyeri: kinin (bradikinin, substansi P), prostaglandin
- f. Kerusakan jaringan; enzim lisosom, ROS/ONOO⁻

Tabel 4.1 Mediator pro- dan antiinflamasi

No	Mediator proinflamasi	Mediator antiinflamasi
1	TNF- α	IL-1Ra
2	IL1- β , IL-2, IL-8, IL-15	IL-4
3	Neutrofil elastase	IL-10
4	IFN- γ	IL-13
5	Thromboxane, platelet-activating factor	Type II IL-1 receptor
6	Vasoactive neuropeptides	Transforming growth factor- β
7	Plasminogen activator inhibitor-1	Epinephrine phospholipase A2
8	Prostaglandins, prostacyclin	Epinephrine phospholipase A2
9	Free radical generation	Soluble TNF- α receptor
10	Soluble adhesion molecules	Leukotriene B4-receptor antagonist
11	Tyrosine kinase, Protein kinase	LPS-binding protein
12	H ₂ S, NO	Soluble recombinant CD-14
13	HMG1 protein	--

Sumber: (Shukla and Maurya 2018)

4.2 Protein Plasma

Variasi fenomena dalam respons inflamasi diperantarai oleh protein plasma yang memiliki sistem yang saling berkaitan:

1. Sistem komplemen

Sistem komplemen memediasi berbagai fenomena dalam inflamasi akut.

- a. Fenomena vaskuler. Komplemen C3a, C5a, dan C4a merangsang pelepasan histamine dari sel mast, sehingga meningkatkan permeabilitas vaskuler dan menyebabkan vasodilatasi. Hal ini, disebut anafilatoksin karena memiliki efek yang sama dengan mediator sel mast yang terlibat dalam reaksi anafilaksis. Komplemen C5a juga mengaktifkan jalur lipoksigenase dari metabolisme asam arakhidonat di dalam neutrofil dan monosit, selanjutnya menyebabkan pelepasan mediator inflamasi.
- b. Adesi leukosit, kemotaksis, dan aktivasi. Komplemen C5a merupakan agen kemotaktik untuk neutrofil, monosit, eosinofil, dan basofil.
- c. Fagositosis. C3b dan produk pembelahannya iC3b (C3b inaktif), ketika menempel pada dinding sel bakteri, bekerja sebagai opsonin dan fagositosis oleh neutrofil dan makrofag.

2. Sistem kinin

Sistem kinin menghasilkan peptide vasoaktif dari protein plasma yang disebut kininogen, oleh kerja protease spesifik yang disebut kalikrein. Bradikinin meningkatkan permeabilitas vaskuler dengan meningkatkan pelepasan histamine, dan menyebabkan kontraksi otot polos, mengaktifasi kaskade asam arakidonat, dilatasi pembuluh darah, dan nyeri ketika diinjeksikan ke dalam kulit. Aliran yang secara bertahap menghasilkan kinin dipicu oleh aktivasi factor Hageman (XIIa). Substansi P disekresi oleh serabut saraf (dan beberapa leukosit) memiliki fungsi yang sama dengan bradikinin, dan diaktivasi oleh kapsaicins.

3. Sistem pembekuan

Sistem pembekuan dan inflamasi merupakan proses yang saling berkaitan. Sistem pembekuan dibagi menjadi dua jalur yang menghasilkan aktivasi thrombin dan pembentukan fibrin. Thrombin merangsang rekrutmen leukosit dan banyak reaksi lain dari inflamasi. Faktor XII pada kaskade koagulasi intrinsik diaktivasi oleh kolagen. Faktor XIIa diaktivasi oleh bradikinin, kaskade koagulasi, sistem fibrinolitik, dan komplemen.

4. Sistem fibrinolitik

Plasmin merupakan bagian yang penting dalam bekuan fibrin, dalam konteks inflamasi, ini juga membelah C3 untuk menghasilkan fragmen C3 dan mendegradasi fibrin membentuk produk pecahan fibrin yang memiliki sifat menginduksi permeabilitas. Plasmin dapat juga mengaktifasi faktor Hageman, yang dapat memicu berbagai aliran.

4.3 Konstituen lisosom

Lisosom berasal dari neutrofil, makrofag, dan limfosit. Lisosom dapat menghancurkan membran sel misalnya kolagenase, hidrolase, protease (tripsin), dan elastase. Lisosom juga dapat membunuh organisme dan atau sel yang terinfeksi, misalnya laktoferin, lisosom, myeloperoksidase, protein dasar utama, granzim atau perforin dalam limfosit T sitotoksik.

4.4 Histamin

Histamin dilepaskan dari sel mast, basofil, dan platelet. Histamin menyebabkan konstiksi sel endotel pada venula, membentuk gap, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Cairan dan sel darah keluar menuju ruang interstisial. Efek segera hilang oleh histaminase. Histamin menyebabkan dilatasi arteriol dan peningkatan permeabilitas venula. Ini

merupakan mediator utama fase transient immediate dari peningkatan permeabilitas vaskuler, sehingga menyebabkan gap/celah antar venula. Histamin juga berfungsi sebagai stimulus sel untuk menghasilkan eotaksin (eosinofil atraktan). Histamin dapat merangsang kontraksi otot polos non vaskuler (misalnya bronkus). Stimulator pelepas amina vasoaktif dapat berupa pengikatan antigen pada IgE di permukaan sel mast, fragmen C3a, dan C5a, cedera fisik langsung atau kimiawi, sitokin (IL-1, IL-8), serta neuropeptida (substansi P).

4.5 Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin) merupakan mediator vasoaktif *pre-formed* yang ada dalam platelet. Kerja serotonin sama dengan histamin.

4.6 Bradikinin

Protein plasma yang terbentuk melalui aktivasi faktor penggumpalan XII. Menyebabkan aktivasi beberapa sistem biologis di dalam darah sirkulasi. Bradikinin bekerja pada dinding pembuluh darah dan memiliki efek yang sama dengan histamin.

4.7 Platelet Activating Factor (PAF)

PAF dihasilkan dari sel leukosit PMN, sel endotel, platelet, dan makrofag. PAF berfungsi untuk vasodilatasi pembuluh darah, peningkatan permeabilitas vaskuler, adesi leukosit, dan kemotaksis. Fungsi PAF adalah agregasi dan pelepasan platelet, bronkokonstriksi dan vasokonstriksi, vasodilatasi dan permeabilitas vaskuler, peningkatan adesi leukosit dan kemotaksis, serta meningkatkan degradasi leukosit/letupan oksidatif.

4.8 Neuropeptida

Berperan dalam inisiasi dan propagasi respons inflamasi. Peptida kecil seperti substansi P dan neurokinin-A, dihasilkan di dalam sistem saraf pusat dan perifer. Substansi P memiliki banyak fungsi biologis termasuk: (i) transmisi sinyal nyeri, (ii) regulasi tekanan darah, (iii) stimulasi sekresi sel endokrin, dan (iv) peningkatan permeabilitas vaskuler.

4.9 Metabolit Asam Arakidonat

Metabolit asam arakidonat berada dalam proses fisiologis maupun patologis (inflamasi), diproduksi oleh sel endotel, leukosit, dan platelet.

Bekerja secara lokal pada otot polos, endotel, dan platelet. Metabolit ini dapat memediasi semua tahapan dalam inflamasi akut. Asam arakidonat yaitu suatu asam amino dengan atom karbon sebanyak 20 yang merupakan asam lemak tidak jenuh ganda (PUFA), dihasilkan dari fosfolipid di membran sel dan merupakan bahan dasar mediator inflamasi (Tallima and El Ridi 2018). Asam amino ini merupakan PUFA utama pada mamalia, merupakan prekursor sintesis prostaglandin oleh jalur cyclooxygenase. Pada kondisi normal, konsentrasi asam arakidonat di dalam sel adalah rendah, dan kebanyakan disimpan sebagai bagian fosfolipid pada membrane sel. Mediator akan dilepaskan dari fosfolipid membrane, hasil kerja dari berbagai enzim fosfolipase yang diaktivasi oleh berbagai stimulus seperti trauma mekanik, sitokin, dan faktor pertumbuhan.

Pada kebanyakan sel, asam arakidonat dapat dilepaskan pada reticulum endoplasma dan membrane inti, terutama melalui translokasi fosfolipase A2 tipe IV. Asam arakidonat dilepaskan dari membrane dan cepat dimetabolisme oleh beberapa jalur enzimatik dan non enzimatik untuk menghasilkan produk teroksidasi yang disebut eicosanoid. Metabolisme asam arakidonat umumnya terjadi melalui empat jalur utama yaitu:

1. Jalur siklooksigenase, melibatkan pembentukan prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin
2. Jalur lipoksigenase, menghasilkan leukotrien dan lipoksin
3. Jalur sitokrom P450 monooksigenase yang menghasilkan asam epoksieikosatrienoat dan asam hidroksi-eikosatetraenoat
4. Peroksidasi lipid non enzimatik yang menghasilkan isoprostan

4.10 Nitrit Oksida (NO)

Nitrit oksida ditemukan sebagai faktor yang dilepaskan dari sel endotel yang menyebabkan vasodilatasi dengan cara merelaksasikan otot polos vaskuler sehingga dengan demikian disebut factor relaksasi dari endotel. NO merupakan senyawa yang larut gas yang juga diproduksi oleh makrofag dan beberapa sel saraf di otak. NO bekerja dalam pola parakrin pada sel target melalui induksi *cyclic guanosine monophosphat* (cGMP), yang menginisiasi rangkaian kejadian intrasel berupa relaksasi otot polos yang menyebabkan vasodilatasi, penurunan platelet agregasi dan adhesi, menghambat beberapa gambaran inflamasi yang diinduksi sel mast. NO juga melayani sebagai regulator endogen dari rekrutmen leukosit serta sebagai bakterisidal (membentuk peroksinitrit). NO merupakan radikal bebas, toksik terhadap mikroba dan sel mamalia. Karena secara *in vivo* waktu paruh NO hanya beberapa detik, maka gas NO bekerja pada sel yang sangat dekat dengan tempat produksinya.

Oksida nitrit (NO) disintesis dari L-arginin oleh NOS (iNOS dalam inflamasi). Produksi NO yang tidak terkontrol (misalnya dalam kondisi sepsis) akan menyebabkan vasodilatasi hebat sehingga terjadi shock. Nitrit oksida sintase menghasilkan NO untuk mempertahankan fungsi fisiologis seperti regulasi vasodilatasi, neurotransmisi, dan imun (Abdul-Hamid et al. 2018). Seperti COX2, iNOS juga berperan penting dalam memperantarai inflamasi. Pembentukan nitrit oksida dikatalis oleh tiga isoenzim NOS. Sebaliknya, iNOS diinduksi oleh sitokin menghasilkan banyak NO pada sel yang teraktivasi oleh inflamasi.

Enzim NOS mengkatalisis L-arginin menjadi L-sitruilin dengan membentuk NO. NO bekerja sebagai molekul messenger transseluler pada berbagai proses fisiologis dan patologis. Enzim NOS mengkatalisis oksidasi ujung guanidine kelompok L-arginin menjadi NO. Proses konversi ini terjadi dalam dua tahap; Oksidasi dua elektron L-arginin menjadi N-hidroksi-L-arginin, kemudian Oksidasi 3 elektron N-L-hidroksi arginine menjadi NO dan L-sitruilin. NOS dikelompokkan berdasarkan lokasi ekspresi di dalam tubuh dan pola ekspresi. Ada tiga jenis isoform NOS yaitu:

1. Tipe I (NOS-I) disebut nNOS, terutama pada jaringan neuronal
2. Tipe II (NOS-II) disebut iNOS, inducible dalam rentang yang lebar dari sel dan jaringan
3. Tipe III (NOS-III) disebut eNOS, isoform pertama yang ditemukan pada sel endotel vaskular.

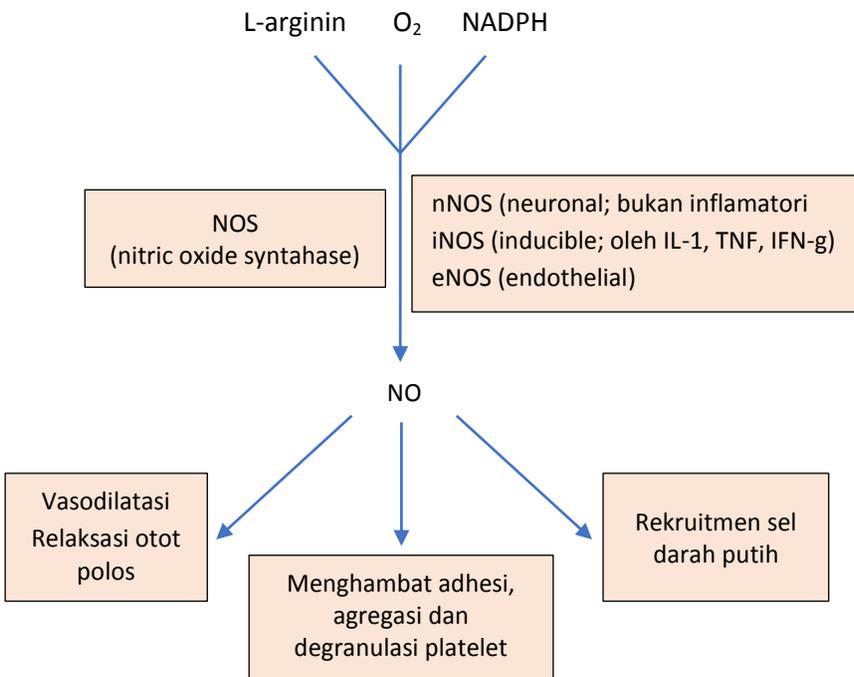
NOS memiliki peran penting dalam mempertahankan homeostasis seperti regulasi tonus pembuluh darah (eNOS), menyediakan neurotransmitter, dan neuromodulator (nNOS). Sedangkan iNOS berfungsi kritis dalam penyakit yang berhubungan dengan inflamasi. NO disintesis dari L-arginin oleh iNOS, yang merupakan mediator multifungsi yang terlibat dalam vasodilatasi yang terlihat selama respons inflamasi dan merupakan signal molekul biologis dan sitotoksin seluler. Kelebihan produksi radikal bebas ini adalah patogenik pada jaringan inang, karena NO dapat berikatan dengan radikal superoksid lain yang secara langsung merusak fungsi sel normal. iNOS diekspresikan dalam berbagai tipe sel dalam kondisi normal dan patologis, termasuk makrofag, sel mikroglia, keratinosit, hepatosit, astrosit, endothelial vaskuler, dan sel epitel. Dengan rangsang infeksi dan proinflamasi, protein iNOS sangat mudah diinduksi untuk menghasilkan NO dalam rentang mikromolar, di mana hasil NO dari enzim nNOS dan eNOS adalah konstan serta dalam rentang nanomolar. Ekspresi iNOS secara transkripsi dapat diatur oleh beberapa faktor, seperti interferon- γ , IL-1 β , TNF- α , LPS dan stress oksidatif (hipoksia).

iNOS berdampak pada perubahan seluler yang menyebabkan keganasan seperti, transformasi sel normal, pertumbuhan sel yang berubah, angiogenesis yang dipicu oleh faktor angiogenik dari sel tumor

atau dari jaringan permukaan, dan sel maligna yang metastasis. Ekspresi iNOS dapat dilihat pada tumor ganas payudara, paru, prostat, bladder, kanker kolorektal, dan melanoma maligna.

4.11 Hubungan COX2 dan iNOS dalam inflamasi

Jalur sinyal *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) mempunyai peran penting dalam regulasi inflamasi melalui transkripsi gena proinflamasi COX-2 dan iNOS. Sel kanker mengekspresikan bentuk NF- κ B yang teraktifasi. Aktivasi ini diinduksi oleh berbagai rangsang proinflamasi seperti mitogen, sitokin inflammatory, LPS, karsinogen, dan produk gen yang diatur oleh perantara tumorigenesis. Pada nukleus, NF- κ B menginduksi transkripsi sejumlah gena target yang mengkode enzim inflamasi. Di antara regulator transkripsi pada daerah promoter iNOS dan COX2, NF- κ B terlihat bekerja sebagai faktor transkripsi esensial untuk ekspresi enzim inflamasi tersebut dalam sel yang diinduksi LPS.



Gambar 4.1 Peran NO di dalam tubuh. L-arginin sebagai substrat utama untuk nitrit oksida sintase dan jalur arginase. L-arginin dikatalis oleh arginase menghasilkan L-ornitin dan urea. NO dapat dihasilkan oleh *constitutive* NOS (cNOS) dan *inducible* NOS (iNOS) dan memiliki peran penting dalam kesehatan dan penyakit melalui produksi stress oksidatif.

Tabel 4.2 Peran mediator dalam berbagai reaksi inflamasi

No	Peran	Jenis mediator
1	Vasodilatasi	Prostaglandin, nitrit oksida, histamin
2	Peningkatan permeabilitas vaskuler	Histamin, amina vasoaktif Anafilatoksin C3a dan C5a (melalui pelepasan amina) Kinin, bradikinin Leukotrien C2, D2, E4 PAF Substansi P
3	Kemotaksis, rekrutmen leukosit dan aktivasi	Komplemen C5a Leukotrien B4 Kemokin IL-1, TNF Produk bakterial Produk lipoksigenase, lipoksin dan leukotrien (LTB4)
4	Demam	IL-1, TNF Prostaglandin
5	Nyeri	Prostaglandin Bradikinin
6	Kerusakan jaringan	Neutrofil dan makrofag Enzim lisosomal Metabolit oksigen Nitrit oksida

Karena ekspresi dan aktivitas iNOS dan COX2 diinduksi oleh agen proinflamasi yang sama dan memiliki model patofisiologi yang sama, diduga penghambatan kedua enzim ini (iNOS dan COX2) akan memberikan efek antiinflamasi yang paling poten. Anion superoksid, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil merupakan produk utama di dalam sel, dan metabolitnya dapat berkombinasi dengan NO membentuk senyawa nitrogen reaktif intermediat. Radikal bebas turunan oksigen secara ekstraseluler dapat dilepaskan dari leukosit setelah terpapar mikroba, kemokin, dan kompleks imun. Pelepasan radikal bebas turunan oksigen ekstrasel dapat meningkatkan ekspresi kemokin (misalnya IL-8), sitokin, adhesi leukosit endotel, dan peningkatan respons inflamasi. Radikal bebas ini dapat menyebabkan cedera berbagai sel (mikroba dan sel inang). Dampak yang ditimbulkan berupa kerusakan endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler. Radikal bebas juga menghambat antiprotease, sehingga merusak membran sel. Letupan oksidatif (*oxidative burst/respiratory burst*), neutrofil membunuh mikroba dengan spesies oksigen reaktif.

Adhesi leukosit pada sel endotel merupakan salah satu pemicu pelepasan mediator inflamasi. Trombosit menginisiasi pembekuan, yang menyebabkan pembentukan benang-benang fibrin. Fibrin mengikat leukosit pada dinding dan mencegah lepas.

BAB 5

SITOKIN

5.1 Pengertian Sitokin

Sitokin merupakan polipeptida yang dihasilkan dari banyak sel pada tempat cedera dan sel imun melalui *mitogen-activated protein kinase* (MAP-Kinase), seperti: makrofag dan limfosit yang teraktivasi, juga oleh endotel, epitel, dan jaringan konektif. Sitokin merupakan transmitter peptide untuk komunikasi sel ke sel, sehingga dapat memodulasi fungsi sel. Contoh sitokin adalah interleukin (untuk berkomunikasi antar sel). Sitokin merupakan protein kecil yang memodifikasi interaksi antar sel. Tumor Necrosis Factor (TNF- α) dan interleukin-1 (IL-1) merupakan dua sitokin utama yang memediasi inflamasi. Senyawa ini diproduksi terutama diaktivasi oleh makrofag. TNF juga dihasilkan oleh limfosit T yang teraktivasi. Sekresi TNF dan IL-1 dapat dirangsang oleh endotoksin (produk mikroba), kompleks imun, cedera fisik, dan berbagai rangsang inflamasi. Sitokin proinflamasi merangsang chemokine, molekul adesi dan mengaktifkan sistem imun adaptif maupun innate (Fang *et al.*, 2015).

Sitokin inflamasi diklasifikasikan sebagai interleukin (ILs), *colony stimulating factors* (CSF), IFNs, TNFs, TGF, dan chemokins serta yang diproduksi oleh sel terutama merekrut leukosit ke lokasi infeksi atau cedera. Produksi sitokin yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan sel, perubahan hemodinamik, kegagalan organ, dan kematian (Chen *et al.*, 2018).

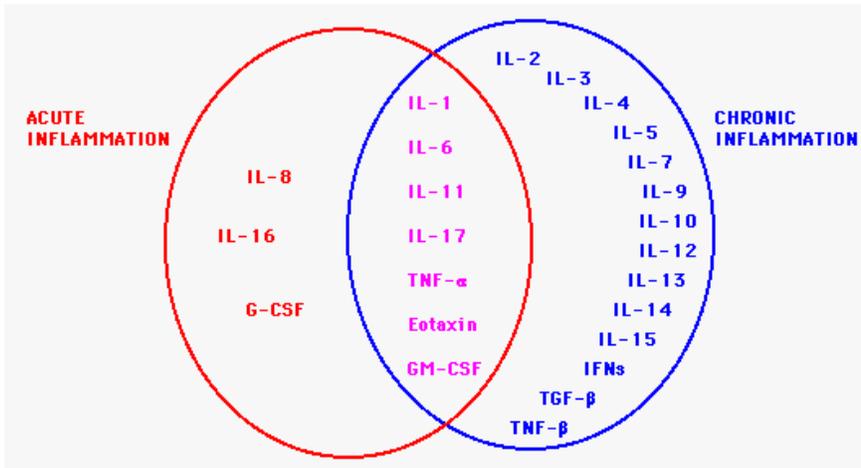
Sitokin adalah suatu molekul protein yang dikeluarkan oleh sel ketika diaktifkan oleh antigen. Sitokin terlibat dalam komunikasi sel-sel, bertindak sebagai mediator untuk meningkatkan respons imun melalui interaksi dengan reseptor permukaan sel tertentu pada leukosit. Jenis sitokin termasuk interleukin (diproduksi oleh leukosit), limfokin (diproduksi oleh limfosit), interferon, dan faktor nekrosis tumor. Sel-sel dari sistem kekebalan tubuh berkomunikasi satu sama lain dengan melepaskan dan menanggapi messenger kimia yang disebut sitokin. Protein ini disekresikan oleh sel-sel kekebalan tubuh dan bertindak pada sel lain untuk mengkoordinasikan respons imun yang tepat. Sitokin mencakup beragam macam interleukin, interferon, dan faktor pertumbuhan. Interleukin 2 (IL-2), memicu sistem kekebalan tubuh untuk memproduksi sel T. Sitokin inflamasi dihasilkan oleh sel imun dan

beberapa jenis sel lain seperti sel fibroblast dan endotel (J. Wang et al. 2017).

Sitokin adalah protein perantara yang dikeluarkan oleh sel-sel imun yang berfungsi mengatur fungsi sel imun lain. Sitokin disekresikan oleh sel inflamasi dan sel imun begitu juga *growth factor*, onkogen, kemokin, serta faktor terlarut lainnya yang memengaruhi diferensiasi pertumbuhan dan viabilitas dari sel. Sitokin dibagi menjadi enam kelompok, yaitu: interleukin, *colony-stimulating factor*, *interferon*, *tumor necrosis factor*, *growth factor*, dan kemokin. Makrofag dan limfosit T dari Th1 merupakan tipe sel predominan yang menjadi perantara aliran inflamasi. Respons imun yang dimediasi sel yang melibatkan neutrofil, makrofag, dan sel CD₄⁺ Th1 sebagai mekanisme pertahanan dalam melawan infeksi mikroba.

Sebagai polipeptida ekstrasel, sitokin memiliki berat molekul 8-30 kDa. Sitokin tidak disimpan dalam bentuk molekul setengah jadi (pre-formed), bekerja secara parakrin maupun autokrin (de Oliveira et al. 2011). Sitokin memengaruhi aktivitas, diferensiasi, proliferasi, dan survival sel imun, seperti mengatur produksi serta aktivitas sitokin lain yang dapat meningkatkan maupun menurunkan respons inflamasi. Beberapa sitokin mempunyai aktivitas proinflamasi (Th1) dan antiinflamasi (Th2) (Boshtam *et al.*, 2017; Calabresi *et al.*, 2018). Jenis-jenis sitokin:

- a. Sitokin proinflamasi adalah IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , kemokin, dan kelompok IFN.
- b. Sitokin antiinflamasi misalnya reseptor antagonis IL-1 (IL-1ra), IL-4, IL-5, IL-10, IL-11, IL-13, dan TGF- β .
- c. Sitokin yang terlibat dalam inflamasi akut adalah IL-1, TNF, IL-6, IL-11, IL-8/chemokine, Eotaxin, IL-16, IL-17, dan colony stimulating factor.
- d. Sitokin yang terlibat dalam inflamasi kronis: respons inflamasi humoral (IL-3, 4, 5, 7, 9, 10, 13, 14 dan TGF- β), respons inflamasi seluler (IL-2, 12, 15, interferon, *IFN- γ -inducing factor*).



Gambar 5.1 Sitokin-sitokin yang terlibat pada inflamasi akut dan kronis

5.2 Interleukin

Interleukin merupakan suatu jenis sitokin yang berasal dari trombosit dan leukosit. Secara normal, interleukin berada di dalam darah dalam jumlah sedikit, tetapi konsentrasinya meningkat ketika terjadi inflamasi. Sel ini merupakan media komunikasi di antara leukosit dan sel aktif lain dalam inflamasi atau respons imun yang diperantarai sel. Hasilnya berupa maksimalnya respons terhadap mikroorganisme atau antigen senyawa lain. Interleukin adalah kelompok sitokin (disekresi protein) yang pertama kali terlihat untuk diekspresikan oleh sel darah putih (leukosit). Interleukin diproduksi oleh berbagai sel tubuh. Fungsi sistem kekebalan tubuh tergantung pada interleukin. Mayoritas interleukin disintesis oleh limfosit T helper CD4⁺ serta melalui monosit, makrofag, dan sel endotel. Interleukin mempromosikan pengembangan dan diferensiasi limfosit T, limfosit B, dan sel-sel hematopoietik. Beberapa jenis interleukin yang penting di dalam tubuh:

1. Interleukin-1

Dihasilkan terutama oleh makrofag dan monosit, juga oleh sel non imun seperti fibroblast yang teraktivasi dan sel endotel, selama kerusakan sel, infeksi, invasi, dan inflamasi. Terdapat dua tipe yaitu IL-1 α dan IL-1 β yang bekerja pada reseptor yang sama yaitu IL-1R1 dan IL-1RII. Reseptor ini terlibat dalam respons inflamasi dan respon imun yang diinduksi sitokin. IL-1 β menghasilkan inflamasi sistemik melalui aktivasi COX-2, dengan membentuk PGE2 di anterior hipotalamus, dan menyebabkan demam. IL-1 β juga menghasilkan substansi-P, NO (dengan mengaktivasi enzim nitrit oksid sintase) dan molekul

adhesi endotel. Reseptor antagonis (IL-1RN) bekerja menghambat aktivitas IL-1 α atau IL-1 β dan memodulasi berbagai respons inflamasi serta imun yang berhubungan dengan IL-1. Stress dapat menginduksi sitokin proinflamasi seperti CRP, IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan faktor transkripsi NF- κ B (Liu et al. 2017).

2. Interleukin-2

Dihasilkan terutama oleh sel T CD4 dan sedikit oleh sel T CD8+. Sitokin IL-2 bekerja melalui reseptor IL-2R α , IL-2R β dan IL-2R γ , menggunakan jalur intraseluler JAK/STAT untuk menstimulus pertumbuhan dan proliferasi sel limfosit T dan B. IL-2 juga menginduksi produksi sitokin lain seperti interferon gamma (IFN- γ) dan TNF- β , menyebabkan aktivasi monosit, neutrofil, dan sel NK. IL-2 juga berkontribusi dalam produksi dan propagasi respons imun spesifik-antigen. Waktu paruh IL-2 pendek, yaitu kurang dari 10 menit, sehingga IL-2 tidak terdeteksi pada cedera akut. IL-2 termasuk sitokin proinflamasi.

3. Interleukin-4 (IL-4)

Interleukin-4, IL10, IL-13, dan TGF- β merupakan sitokin antiinflamasi (Liu, Wang and Jiang, 2017). IL-4 merupakan glikoprotein dengan sifat antiinflamasi yang dihasilkan oleh limfosit T CD4, mastosit, eosinophil, dan basofil. Kerjanya pada sel limfosit T dan B, sel NK, mastosit, sinoviosit, dan sel endotel menggunakan jalur JAK/STAT. IL-4 juga menginduksi diferensiasi limfosit B untuk menghasilkan IgG dan IgE. IL-4 juga memengaruhi makrofag yang teraktivasi, mengurangi efek IL-1, TNF- α , IL-6, dan IL-8, serta menghambat produksi spesies oksigen reaktif. IL-4 merupakan sitokin pleiotropik yang terlibat dalam diferensiasi sel T dan makrofag, serta memodulasi diferensiasi menuju Th2.

4. Interleukin-6 (IL-6)

Sumber utama IL-6 adalah monosit, fibroblast, dan sel endotel (Boshtam *et al.*, 2017). Interleukin-6 bekerja melalui dua cara, yaitu melalui reseptor IL-6 (IL-6R) dan *soluble* IL-6R (sIL-6R). IL-6 penting untuk respons imun yang spesifik dan non-spesifik. Pada respons imun fase akut, IL-6 dapat menginduksi produksi CRP, komponen komplemen, dan protein fase akut lain. IL-6 juga dapat menginduksi diferensiasi sel B yang teraktivasi, yang akan menyebabkan produksi immunoglobulin (J. Wang et al. 2017).

Interleukin-6 merupakan glikoprotein yang banyak disekresi oleh berbagai jenis sel seperti makrofag, monosit, eosinofil, hepatosit, dan sel glia. TNF- α dan IL-1 merupakan

inducer IL-6 yang poten. Ini dapat menyebabkan demam dan mengaktivasi axis hipotalamus-pituitari-adrenal menggunakan IL-6R α dan subunit gp130. Terdapat hubungan struktur IL-6 dengan IL-4, faktor inhibitor leukemia, eritropoetin, dan faktor neutrotopik siliaris. Setelah cedera, konsentrasi IL-6 plasma dapat dideteksi dalam 60 menit dengan puncak antara 4-6 jam dan dapat bertahan hingga 10 hari. Hal ini dapat dipertimbangkan bahwa IL-6 dapat digunakan sebagai petanda derajat kerusakan jaringan selama prosedur bedah, di mana kadar IL-6 yang tinggi dan lama berkorelasi dengan morbiditas. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang meningkatkan maturasi dan aktivasi neutrofil, maturasi makrofag, dan diferensiasi limfosit T sitotoksik, serta sel NK. IL-6 juga memiliki sifat antiinflamasi, sejak melepaskan reseptor TNF yang larut yaitu sTNFRs dan IL-1AR. Produksi IL-1 β menyebabkan peningkatan kadar IL-6 dan CRP (Ridker and Lüscher 2014).

5. Interleukin-8

Interleukin-8 merupakan proinflamasi (Chen *et al.*, 2018), yang pada awalnya ditemukan sebagai kemoatraktan leukosit dan selanjutnya diketahui memiliki banyak peran dalam perkembangan kanker. IL-8 mengatur dan mengaktifkan reseptor permukaan sel IL-8R. IL-8 terutama disekresi oleh leukosit dan sel endotel dibawah kondisi khusus seperti paparan IL-1 dan TNF- α (Long et al. 2016).

6. Interleukin-10 (IL-10)

Interleukin-10 terutama dihasilkan oleh monosit (J. Wang et al. 2017). IL-10 merupakan peptida non-glikosilasi yang disintesis di dalam sel imun dan neuroendokrin dan jaringan neuron. Reseptor IL-10R merupakan kelompok reseptor sitokin kelas II. Produksi IL-10 dihambat oleh beberapa sitokin, seperti IL-4, IL-13, IFN- γ , dan juga secara autoregulasi. IL-10 menghambat sitokin proinflamasi khususnya TNF, IL-1, dan IL-6. IL-10 dihasilkan oleh makrofag teraktivasi dan monosit, serta merangsang produksi endogen sitokin antiinflamasi. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi, yang dihasilkan oleh monosit, limfosit B, dan limfosit T (Chen et al. 2018).

Interleukin-10 juga berfungsi meningkatkan proliferasi mastosit dan mencegah produksi IFN- γ oleh sel NK. IL-10 memiliki efek supresi pada sel Th1, sehingga secara klinis berguna dalam pencegahan penolakan tandur kulit dan untuk mengobati gangguan autoimun yang diperantarai sel T, seperti multiple sclerosis dan DM tipe 1. Efek menguntungkan IL-10 juga dapat diperoleh pada sepsis, rematoid arthritis, dan psoriasis.

IL-10 menyebabkan penurunan ekspresi sitokin dari sel Th1, meningkatkan survival, proliferasi, dan produksi antibodi sel B, juga dapat menghambat aktivitas NF- κ B (Gjevestad et al. 2015).

7. Interleukin-11

Sitokin ini dihasilkan oleh osteoblast, fibroblast, sinoviosit, kondrosit, trofoblas, dan beberapa sel lain. IL-11 menunjukkan efek pro- dan antiinflamasi, misalnya merangsang respons fase akut dan menginduksi produksi immunoglobulin. Interaksi IL-11 dengan reseptor pada makrofag menyebabkan efek proinflamasi. IL-11 menunjukkan efek antiinflamasi secara langsung dengan memengaruhi pelepasan agen inflamasi seperti NO, TNF- α , IL-1 β , dan IL-12 p40 (Boshtam *et al.*, 2017).

8. Interleukin-13 (IL-13)

IL-13 memiliki struktur dan fungsi yang sama dengan IL-4 (Kim *et al.*, 2016), namun tidak merangsang proliferasi blast yang diinduksi mitogen atau klon limfosit T. IL-13 merupakan sitokin antiinflamasi yang dihasilkan terutama oleh sel T CD4. IL-13 juga menyerang limfosit B dan monosit, menghambat produksi NO dan beberapa sitokin seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, protein inflamasi makrofag-1 α , IFN α dan TNF α . IL-13 juga meningkatkan sintesis IL-1AR.

9. Interleukin-17 (IL-17)

Merupakan protein homodimer, dihasilkan terutama oleh limfosit T CD4. IL-17A merupakan proinflamasi, menyebabkan pembentukan IL-6 dan IL-8 (kemokin), serta molekul adesi interseluler pada fibroblast manusia.

5.3 Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF- α)

TNF- α merupakan sitokin proinflamasi, yang dihasilkan terutama oleh makrofag, monosit, limfosit B dan T, sel NK, mast, endotelial, neutrofil, otot polos, serta otot jantung (Bradley 2008). TNF- α melimpah dalam peritoneum dan jaringan limpa, juga terdapat dalam neuron dan sel glia. TNF berada dalam dua bentuk yaitu transmembran dan sekretori.

5.4 Transforming Growth Factor β (TGF- β)

TGF- β memiliki lima isoform yang berbeda yaitu TGF- β 1 hingga β 5, dengan TGF- β 1 merupakan isoform yang paling sering ditemukan pada berbagai jaringan. TGF- β 1 secara structural merupakan protein homodimer 25-kDa mengandung dua subunit 12,5-kDa dengan satu ikatan disulfida (Kang et al. 2008). Sel terpenting yang memproduksi

TGF- β yaitu monosit/makrofag, sel dendritik, dan limfosit T terutama sel T regulator (Treg) (Li and Flavell 2008).

TGF- β memainkan peran ganda dalam inflamasi tergantung pada konteks seluler dan lingkungan. TGF- β 1 sebagai sitokin proinflamasi dengan cara menginduksi kemotaksis melalui stimulasi migrasi monosit, limfosit, neutrofil, dan fibroblas. Selain itu, TGF- β 1 yang menyertai IL-4 menginduksi diferensiasi sel T yang memproduksi IL-9 dan IL-10 dengan fungsi inflamasi. Pada penelitian *in vitro*, terlihat bahwa TGF- β 1 menghambat aktivasi sel T CD8+ naif dan sekresi interferon gamma (IFN- γ), sementara sitokin ini meningkatkan kelangsungan hidup sel T CD8+ memori dan sintesis IL-17 dan IFN- γ .

Selain itu, TGF- β menginduksi respons pro- atau antiinflamasi berdasarkan cara yang bergantung pada konsentrasi. Pada konsentrasi TGF- β yang lebih tinggi, sel TCD4+ naif berdiferensiasi menjadi Treg, sedangkan konsentrasi yang lebih rendah dari sitokin ini menghasilkan diferensiasi Th17. TGF- β menunjukkan aktivitas regulasi dan inflamasi melalui pengikatan pada TGF- β reseptor (TGF- β R) II yang akibatnya mengaktifkan TGF- β R1 dengan memulai aktivitas kinase dalam domain sitoplasma dan perekrutan molekul Smad.

TGF- β 1 menghambat produksi IL-1, IL-2, IL-6 dan TNF, dan menginduksi IL-1AR. TGF- β 1 juga mencegah makrofag dari sintesis NO, yang berimplikasi kuat dalam perkembangan nyeri neuropati. TGF- β penting dalam perbaikan sel. TGF- β 1 memodulasi produksi sitokin proinflamasi, menghambat efek mitogen IL-2 pada limfosit T dan B, serta menghambat aktivitas sel imunokompeten lain (Rechenberg et al. 2016).

Spesies oksigen radikal (ROS) memperantarai kerja molekul sinyal TGF- β dalam regulasi inflamasi (Yang et al. 2017). TGF- β merupakan faktor pertumbuhan multifungsi yang mengatur respons seluler secara luas, berperan penting dalam perkembangan, dan patogenesis banyak penyakit. TGF- β terlibat dalam cedera, perbaikan, dan remodeling sel. TGF- β dapat memodulasi jalur survival kardiomyosit, meningkatkan kemotaksis sel mononuklear, memperlihatkan efek antiinflamasi pada makrofag, menekan sintesis molekul adhesi sel endotel, mengatur fenotip limfosit, meningkatkan konversi dan aktivasi miofibroblas, mengatur angiogenesis serta maturasi vaskuler (Frangogiannis 2017).

5.5 Kemokin (kemotaksis sitokin)

Kemokin merupakan protein kecil yang bekerja terutama sebagai kemoatraktan untuk jenis leukosit yang spesifik dan perantara aktivitasnya oleh pengikatan terhadap reseptor sel leukosit. Kemokin merangsang rekrutmen leukosit dalam inflamasi dan mengontrol migrasi normal sel melalui berbagai jaringan.

Tabel 5.1. Efek inflamasi dari eikosanoid

No	Efek	Metabolit
1	Vasokonstriksi	Tromboksan A2, leukotrien C4, D4, E4
2	Vasodilatasi	Prostaglandin I2, PGE1, PGE2, PGD2
3	Peningkatan permeabilitas vaskuler	Leukotrien C4, D4, E4
4	Kemotaksis, adesi leukosit	Leukotrien B4, HETE, lipoksin

BAB 6

BIJI KURMA

6.1 Kandungan Zat Aktif Biji Kurma

Biji kurma umumnya merupakan sekitar 10-15% dari komponen buahnya. Rata-rata biji kurma mengandung 5-7% protein, 7-10% lemak, 10-20% serat, 1-2% abu, dan 55-65% karbohidrat berdasarkan berat kering. Analisis mineral menunjukkan biji kurma mengandung banyak kalium, diikuti P, Mg, Ca, dan Na. Sedangkan asam aminonya berupa asam glutamat, asam aspartat, dan arginin. Asam amino esensial triptofan, isoleusin, dan lisin sangat sedikit. Kandungan serat biji kurma juga tinggi (Ardekani et al. 2010).

Kandungan gizi biji kurma terutama berkaitan dengan kandungan serat dan polifenol yang tinggi. Komponen polifenol seperti flavonoid dan fenol memiliki berbagai aktivitas yang menjaga kesehatan tubuh seperti kemampuan sebagai antioksidan, menginaktivasi reaksi berantai radikal bebas, mencegah konversi hidrogen peroksida menjadi radikal bebas dan sifat antiinflamasinya. Kadar fenol total, flavonoid, katekin, dan epikatekin berbagai varian biji kurma sangat bervariasi, namun biji kurma varietas raziz memiliki kandungan protein, serat, serta lemak paling tinggi dibanding varian lain (Platat and M Habib 2014).

Pemeriksaan fitokimia menunjukkan bahwa serbuk biji kurma banyak mengandung alkaloid, tanin, saponin, phenol sterol, dan triterpen (Ravi 2017). Senyawa alifatik yang ada dalam biji kurma ini berpotensi sebagai antibakteri dan antikanker. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa senyawa aktif yang ada dalam biji kurma bervariasi konsentrasinya. Hal ini dipengaruhi oleh asal geografis, kesuburan tanah, dan jenis varietas (Bouhlali et al. 2015).

Analisis kimiawi pada biji kurma yang tumbuh di daerah Iran menunjukkan bahwa biji kurma mengandung senyawa fenol (asam fenolik, antosianin, dan flavonoid), selenium, vitamin C, asam oleat, dan karotenoid. Asam fenolik misalnya *hydroxybenzoic acid* (*protocatechuic, gallic*), dan *hydroxycinnamic acid* (*p-coumaric, ferrulic* dan *caffeic acids*). Kemampuan antioksidan ekstrak biji kurma sekitar 27 kali dari buahnya (Al-Farsi and Lee 2008). Komponen fitokimia biji kurma adalah flavonoid, sterol, asam fenolik, dan tokoferol. Hesperidin sebagai flavanon utama dalam biji kurma memiliki manfaat dalam melawan sel kanker, aterosklerosis, dan mencegah pengeroposan tulang (Niazi et al.,

2017). Flavonol merupakan flavonoid yang ada dalam makanan dari tumbuh-tumbuhan, anggur, dan teh. Sedangkan quercetin, kaempferol, dan myricetin merupakan flavonol utama. Rutin, quercetin, hesperidin terbukti secara *in vivo* menurunkan TNF- α , TGF- β , IL-1 β , dan meningkatkan enzim antioksidan (Mattera et al. 2017). Penyakit inflamasi derajat rendah yang menahun seperti obesitas, penuaan, neurodegeneratif, dan kanker juga berpeluang dapat dimodifikasi oleh polifenol (Meydani and Hasan 2010).

Analisis kimiawi lain pada ekstrak air biji kurma menunjukkan bahwa biji kurma mengandung polifenol $3,27 \pm 0,7$ mg GAE/g biji kurma. Kadar ini tentunya bervariasi tergantung varietas dan kematangan biji kurma (Waly et al. 2015). Pemeriksaan fitokimia lain menunjukkan bahwa biji kurma mengandung alkaloid, tanin, steroid, glikosida, flavonoid, gula pereduksi, karbohidrat, protein, glikosida antraquinon, sterol, dan triterpen (Chinelo et al. 2019). Biji kurma juga banyak mengandung sterol dan triterpen (Masmoudi-Allouche et al. 2016).

6.2 Kandungan Mineral Biji Kurma

Komponen mineral biji kurma juga sangat banyak. Biji kurma mengandung sodium, potassium, kalsium, zat besi, tembaga magnesium, mangan, seng, fosfor, timbel, kadmium, dan kromium. Kandungan mineral ini sebanding dengan minuman barley. Kandungan asam oleat dan asam linoleat pada biji kurma juga sangat tinggi, sehingga dapat digunakan untuk mencegah penyakit kardiovaskuler.

Kandungan senyawa yang menguap dalam biji kurma sangat bervariasi, sehingga masing-masing varian biji kurma dapat menghasilkan bau yang berbeda-beda. Kadar senyawa aromatik juga bervariasi sehingga menghasilkan keharuman yang berbeda. Senyawa yang terkandung dalam biji kurma yang memengaruhi aroma adalah alkohol, ester, aldehid, terpenoid, keton, hidrokarbon jenuh, dan tidak jenuh dengan persentase kadar yang bervariasi diantara jenis biji kurma (Salah et al. 2012).

Biji kurma banyak mengandung garam mineral dan vitamin. Kandungan mineral kalsium, besi, dan mangan pada biji kurma varietas Deglet Nour lebih banyak dibanding jenis Alig, tetapi mineral kalium, magnesium, natrium, dan fosfor lebih banyak pada Alig (Chaira et al. 2007). Pemeriksaan lain menunjukkan bahwa biji kurma mengandung selenium, tembaga, kalium, magnesium, kromium, dan iodin (Yasin et al. 2015). Kandungan fenol, proantosianidin, dan aktivitas antioksidan biji kurma juga tinggi sehingga dapat mencegah toksisitas pada hepatorenal (Ahmed et al. 2015).

Peran selenium sebagai antiinflamasi telah banyak dikaji. Selenium terbukti sebagai komponen glutathion peroksidase yaitu bagian dari

antioksidan endogen untuk melawan radikal bebas. Selenium juga mampu bekerja sebagai antiinflamasi dengan menghambat NF- κ B. Aktivasi NF- κ B akan menyebabkan aktivasi faktor transkripsi Wnt5 α dan meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan IL-6, yang kemudian secara sinergis meningkatkan CRP di dalam hepar. Pemberian selenium dapat menghambat aktivasi NF- κ B dan menurunkan sintesis CRP, sehingga inflamasi mereda (Duntas et al. 2015).

6.3 Aktivitas Farmakologis

Hasil penelitian menunjukkan bahwa biji kurma terbukti mampu berfungsi sebagai hepatoprotektor dengan menurunkan aktivitas enzim alanin aminotransferase (ALT), aspartat amino- transferase (AST), laktat dehidrogenase (LDH), alkalin fosfatase (ALP), dan gamma glutamil transferase (GGT), serta meningkatkan albumin secara signifikan pada tikus yang diinduksi CCl₄ (Al-Rasheed *et al.*, 2015). Pemberian biji kurma juga mampu menurunkan level mediator proinflamasi berupa tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), dan vascular endothelial growth factor (VEGF) pada tikus putih yang diinduksi CCl₄ (Al-Rasheed et al. 2015).

BAB 7

PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP IL-1 β

7.1 Interleukin-1 β

Beberapa penyakit telah diketahui berkaitan dengan inflamasi dan mediator proinflamasi berperan penting terhadap kejadian penyakit. Oleh karena itu, penghambatan pada mediator proinflamasi menjadi penting dan bermanfaat untuk menghentikan penyakit. Sejumlah obat telah dikembangkan untuk menekan secara langsung komponen sistem imun, misalnya molekul berdasar antibodi (penghambat IL-1 dan TNF) atau molekul kecil (MCP-1) dan reseptornya yang menghambat efek sitokin atau kemokin (Donath 2016).

Interleukin-1 α dan interleukin-1 β memengaruhi proliferasi dan maturasi limfosit, terlibat dalam inflamasi dan respons fase akut. Peningkatan IL-1 β , IL-6, dan TNF- α merupakan stimulus yang sangat kuat sebagai faktor utama neuroinflamasi. Kadar IL-1 β meningkat pada jaringan otak, cairan otak, dan darah pada pasien penyakit alzheimer. IL-1 β dan TNF- α juga merupakan stimulus yang kuat untuk ekspresi iNOS yang mensintesis NO dan kadar NO berhubungan dengan peningkatan kadar TNF- α (Ambriz-Perez et al. 2016).

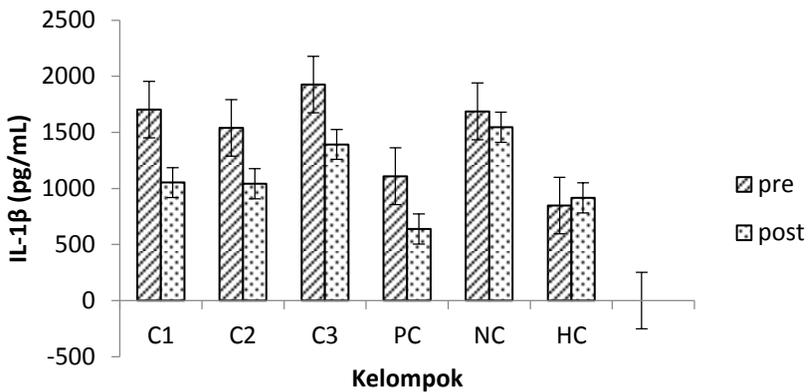
IL-1 β menginduksi produksi sejumlah sitokin dan kemokin yang berkontribusi terhadap inflamasi misalnya IL-6 dan IL-8. Ekspresi lokal kadar IL-1 β berhubungan dengan derajat keparahan suatu penyakit. IL-1 β berkontribusi penting dalam sensitivitas nyeri (Mabey and Honsawek 2015). Di antara berbagai famili IL-1, penghambatan IL-1 β terbukti sebagai target terapi pada penyakit autoinflamasi. IL-1 β juga meningkatkan nitric oxide synthase (NOS) pada sel otot jantung, meningkatkan aktivitas NO, menurunkan produksi energi, dan kontraktilitas otot jantung (Szekely and Arbel, 2018).

PGE-2 berperan dalam meningkatkan transkripsi pro-IL-1 β . Kebanyakan efek PGE2 pada makrofag adalah penghambatan dan ditandai dengan peningkatan sinyal cAMP. Meskipun PGE2 menunjukkan efek antiinflamasi pada makrofag dengan menghambat TNF- α dan memperkuat produksi IL-10, namun sering dipertimbangkan sebagai mediator proinflamasi karena adanya efek vasodilatasi lokal,

edema, dan demam. PGE2 menginduksi IL-1 β ketika produksi TNF- α menurun (Zasłona et al. 2017).

7.2 Seduhan Biji Kurma dan IL-1 β

Pada penelitian terhadap hewan coba yang diinduksi karagenan, menunjukkan kadar IL-1 β mengalami peningkatan yang signifikan (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019). Setelah pemberian seduhan biji kurma, kadar IL-1 β mengalami penurunan kembali mendekati kadar IL-1 β pada kelompok kontrol sehat (Gambar 7.1).



Gambar 7.1 Kadar IL-1 β sebelum dan setelah pemberian biji kurma. Pemberian biji kurma mampu memperbaiki kadar IL-1 β menuju kadar normal, dosis 1, dan 3 mg/kg sebanding dengan kelompok yang diberi dexametason dosis 0,5 mg/kg dan kontrol sehat (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019)

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa cedera akut pada paru dapat menstimulasi proses peradangan yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan mediator kimiawi TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8 (Zhang et al. 2015). Setelah pemberian treatment senyawa tertentu, mediator ini mengalami penurunan seiring dengan perbaikan proses inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa pada proses inflamasi, terjadi pelepasan mediator kimiawi di antaranya TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8.

Pemberian biji kurma dapat menekan produksi IL-1 β pada tikus yang diinduksi carrageenan. Biji kurma mengandung berbagai senyawa polifenol yang sangat bermanfaat sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Banyak penelitian menunjukkan bahwa senyawa polifenol dapat berperan sebagai antiinflamasi (Castro et al. 2014; Majid et al. 2015).

Inflamasi merupakan respons tubuh terhadap stimulus yang membahayakan tubuh dengan melibatkan beberapa mediator dan sel

imun. Proses inflamasi dapat terjadi akibat produksi spesies oksigen dan nitrogen radikal yang berlebihan. Biji kurma banyak mengandung senyawa aktif yang berfungsi sebagai antioksidan, untuk melawan radikal bebas. Senyawa fenolik terbukti dapat berperan sebagai antiinflamasi dalam buah kurma (Bouhlali et al. 2017). Buah kurma juga meningkatkan aktivitas indeks fagositik karena mengandung lemak tidak jenuh, senyawa antioksidan, dan senyawa fenolik (Kehili et al. 2016).

Senyawa fenolik dalam biji kurma diduga bekerja melalui berbagai jalur dalam menghambat inflamasi. Hal ini berbeda dengan obat kimiawi yang bekerja secara spesifik pada satu jalur tertentu saja. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonol dapat menghambat aktivitas NF- κ B yang diinduksi LPS, ekspresi iNOS dan produksi NO, ekspresi COX2 dan produksi PGE2, inhibisi sitokin secara tidak langsung melalui sinyal aldosteron, dan produksi sitokin (Ambriz-Perez et al. 2016). Sedangkan obat coxib secara spesifik menghambat enzim COX2 dan NSAID menghambat COX1 dan COX2.

BAB 8

PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA

8.1 Tumor Necrosis Factor- α

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) bekerja sebagai mediator penting dalam proses inflamasi. Sumber utama TNF- α adalah monosit dan makrofag, juga limfosit T, limfosit B, sel NK, sel mast, sel endotel, neutrofil, otot polos, dan otot jantung. TNF- α memiliki peran penting dalam apoptosis, proliferasi sel, dan respons imun. Peningkatan konsentrasi TNF- α ditemukan pada kondisi inflamasi akut dan kronis, misalnya, trauma, sepsis, infeksi, rheumatoid arthritis (Popa et al. 2007). Selain itu, TNF- α juga terlibat pada tumorigenesis, penolakan transplantasi, replikasi virus, resorpsi tulang, dan diabetes.

TNF diidentifikasi pada tahun 1975, serta diisolasi dan dikarakterisasi pada tahun 1984. TNF awalnya ditemukan sebagai faktor serum yang menginduksi kematian sel pada sel tumor dan pada saat itu dianggap sebagai target yang menjanjikan sebagai pengobatan kanker. Saat ini, TNF digunakan sebagai target potensial untuk titik tangkap pengobatan penyakit inflamasi, seperti rheumatoid arthritis, penyakit Crohn, ankylosing spondylitis, dan psoriasis (Holbrook et al. 2019). TNF termasuk dalam superfamili dari 19 protein yang terkait secara struktural, termasuk di antaranya limfotoksin- α , ligan Fas, dan ligan CD40, dan melakukan pensinyalan melalui 29 jenis reseptor.

TNF- α memiliki aktivitas proinflamasi dan antiinflamasi. Respons biologis terhadap TNF- α dimediasi oleh pengikatan ligan melalui dua reseptor yang berbeda secara struktural yaitu: tipe I (TNFRI; p55, tipe I) dan tipe II (TNFRII; p75), yang terdapat pada membran semua tipe sel kecuali eritrosit. Kedua reseptor berbeda secara signifikan dalam afinitas pengikatannya serta dalam jalur pensinyalan intraselulernya. Setelah stimulasi, domain intraseluler TNF-RI berikatan dengan protein *TNF receptor-associated death domain* (TRADD), yang selanjutnya dapat mengaktifkan jalur apoptosis, melalui protein *Fas-associated death domain* (FADD). Aktivitas proinflamasi dicapai melalui *TNF receptor-associated factor 2* (TRAF2) menghasilkan aktivasi NF- κ B. Hal yang berbeda dari TNF-RI, yaitu bahwa TNFRII tidak dapat mengaktifkan jalur TRADD/FADD dan memberi sinyal hanya melalui jalur terkait

TRAF2 (Popa et al. 2007). Sifat proinflamasi sitokin ini dipicu ketika TNF- α mengikat TNF-RI, menghasilkan aktivasi NF- κ B, sementara pengikatan pada TNF-RII berkontribusi dalam memberikan efek antiinflamasi. Akibatnya, respons inflamasi netto didefinisikan berdasarkan keseimbangan antara aktivasi TNF-RI dan TNF-RII (Aggarwal 2003).

TNFR1 secara eksklusif diekspresikan pada saraf dan berhubungan dengan efek biologis TNF α , termasuk respons inflamasi dan apoptosis. TNFR2 dimanifestasikan terutama pada makrofag dan monosit serabut ganglia dorsalis, serta dapat merangsang proliferasi limfosit T, fibroblast dan sel NK. Setelah tindakan bedah, trauma dan selama infeksi, TNF- α merupakan mediator paling awal dan poten dari respons inflamasi. Ketika jalur faktor transkripsi NF- κ B diaktivasi, maka sitokin proinflamasi dan metabolit oksidatif meningkat seperti TNF- α , IL-12, IL-6, IL-1 β , dan NO (Kim *et al.*, 2016). Meskipun waktu paruhnya hanya 20 menit, tetapi TNF- α mampu menyebabkan perubahan metabolik dan hemodinamik penting dan mengaktifkan sitokin lain. TNF- α juga merupakan *induser* yang poten dalam metabolisme otot dan cachexia dengan merangsang lipolisis serta menghambat lipoprotein lipase. Aksi dari TNF- α lainnya adalah mengaktifkan koagulasi, merangsang ekspresi atau pelepasan molekul adhesi, PGE2, PAF, glukokortikoid, eikosanoid, dan memengaruhi apoptosis. TNF- α merupakan sitokin proinflamasi utama, berperan kritis dalam apoptosis, proliferasi sel, dan respons imun.

Inflamasi merupakan proses dinamis dengan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan faktor pertumbuhan endothelial vaskular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) sebagai peran utamanya (Dinarello 2011). Inflamasi dapat berjalan cepat maupun lambat yang dipengaruhi oleh berbagai faktor. Ciri dari inflamasi yang tidak sempurna yaitu meningkatnya kerentanan terhadap infeksi dan penyembuhan yang tertunda serta kerusakan jaringan. Tertundanya perbaikan sel dapat terjadi karena proses inflamasi penting untuk membersihkan debris dan jaringan yang rusak, serta menyediakan rangsangan yang dibutuhkan untuk memulai proses perbaikan. Inflamasi yang berlebihan merupakan dasar dari beberapa jenis penyakit pada manusia, contohnya alergi dan penyakit autoimun.

Inflamasi berperan penting pada terjadinya kanker, aterosklerosis, dan penyakit jantung iskemik, serta beberapa penyakit neurodegeneratif, misalnya penyakit Alzheimer. Inflamasi yang berkepanjangan dan diikuti dengan fibrosis juga menyebabkan perubahan patologik pada infeksi kronik, metabolik, dan penyakit lainnya. Tujuan dari proses inflamasi adalah merusak agen cedera dan atau meminimalkan efek bahaya dengan membatasi propagasinya. Karakteristik fase akut pada inflamasi yaitu terjadi vasodilatasi lokal, peningkatan permeabilitas kapiler dan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, dan

prostaglandin. Sedangkan pada fase kronis, terjadi infiltrasi leukosit dan sel fagositik (Ndoye Foe et al. 2016).

Obat penghambat TNF merupakan terapi yang tepat untuk mengobati berbagai penyakit yang memiliki aktivitas yang berlebihan pada TNF. Obat penghambat TNF sangat berkhasiat dalam meredam inflamasi dan mengurangi gejala pada penyakit reumatik seperti: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, dan juga pada sindrom nonreumatik seperti penyakit radang usus (*inflammatory bowel disease*, IBD) (Croft and Siegel 2017).

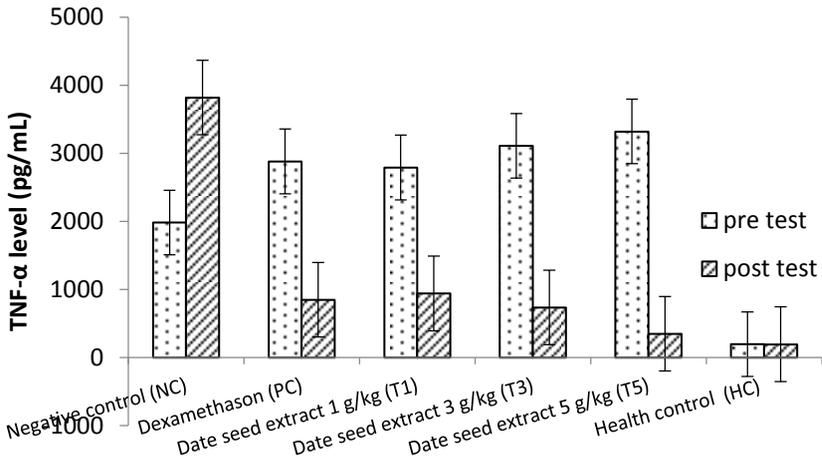
TNF- α dihasilkan terutama oleh makrofag yang teraktivasi yang berefek pada produksi sitokin lain, yaitu IL-6 dan IL-8. Reseptor TNF yang terlarut, berhubungan positif dengan nyeri, kekakuan sendi, dan derajat penyakit. TNF- α berhubungan dengan penanda keberhasilan pengobatan dan derajat penyakit (Mabey and Honsawek 2015).

Aktivasi sel T menyebabkan ekspresi interferon- γ dan limfotoksin yang selanjutnya meningkatkan kondisi proinflamasi. Makrofag, sel endotel, dan sel otot polos menghasilkan sitokin TNF- α , dan seiring dengan INF- γ dan IL-1 merangsang sel otot polos yang menghasilkan IL-6. IL-6 merangsang protein fase akut CRP. Ekspresi gen IL-6 pada manusia berkaitan dengan terjadinya atheroma (Blake and Ridker 2002). Mediator inflamasi akan memengaruhi berbagai fungsi organ. Stimulus TNF- α pada sel hepar akan menyebabkan lipogenesis hepar dan meningkatkan hiperlipidemia.

8.2 Biji Kurma dan Tumor Necrosis Factor- α

Biji kurma banyak mengandung senyawa polifenol dan flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antikolesterol. Flavonoid dapat berupa flavanon, flavon, dan flavonol. Senyawa ini telah banyak diteliti dan berfungsi sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat migrasi leukosit, menghambat produksi spesies nitrogen reaktif, menghambat aktivitas NF- κ B, menurunkan mediator proinflamasi, dan memodulasi aktivitas sel T (Veza et al. 2016).

Hasil pengujian secara *in vivo* pada hewan coba yang diinduksi CCl₄ menunjukkan bahwa kadar TNF- α mengalami peningkatan. Setelah diberikan perlakuan pemberian seduhan biji kurma, rerata kadar TNF- α mengalami penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) (S. Saryono, Taufik, et al. 2019). Disimpulkan, bahwa seduhan biji kurma dapat menurunkan mediator proinflamasi berupa TNF- α secara signifikan. Penurunan kadar TNF- α tertinggi terjadi pada kelompok yang diberi seduhan biji kurma dosis 5 g/kg (Gambar 8.1).

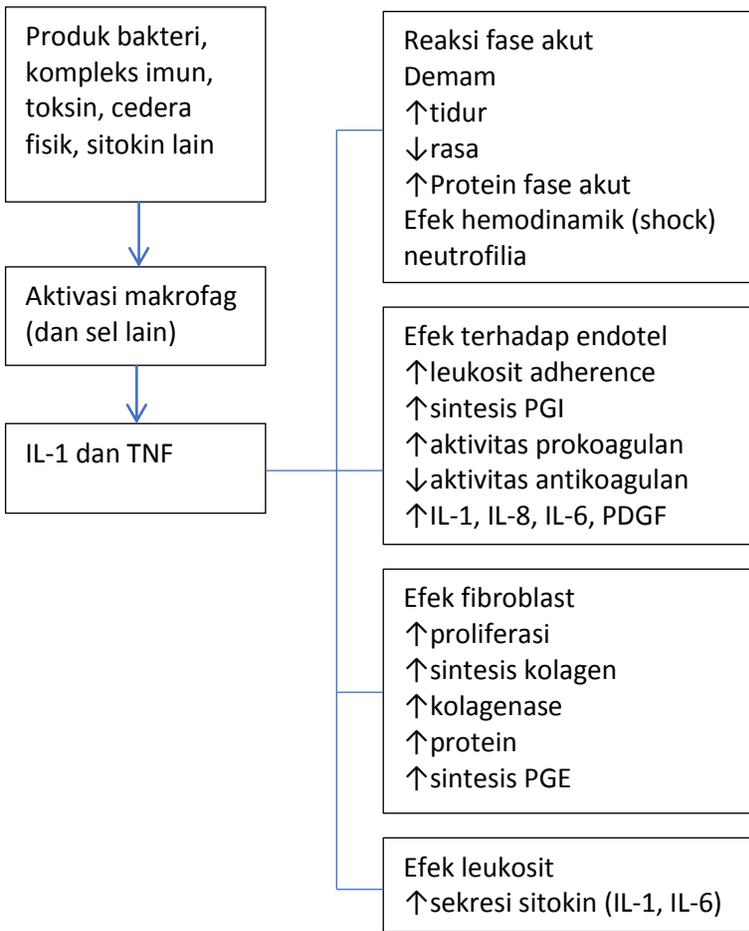


Gambar 8.1. Kadar TNF- α sebelum dan setelah perlakuan pemberian biji kurma. Kadar TNF- α meningkat dibandingkan kontrol sehat setelah induksi CCl₄. Pemberian biji kurma dapat menurunkan kadar TNF- α secara signifikan pada kelompok perlakuan dan penurunan terbesar terjadi pada kelompok yang diberi biji kurma dosis 5 g/kg. Sumber: (S. Saryono, Taufik, et al. 2019)

TNF- α tidak hanya berkaitan dengan inflamasi, tetapi juga berkaitan dengan kondisi autoimun seperti Crohn disease, colitis ulcerative, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylosis, dan psoriasis. Penggunaan inhibitor TNF- α justru sering menimbulkan efek samping berupa timbulnya penyakit psoriasis (Brown et al. 2017). Obat-obatan yang berfungsi sebagai inhibitor TNF- α adalah infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, dan golimumab.

Biji kurma mengandung banyak senyawa polifenol dan flavonoid yang berguna bagi kesehatan tubuh, sebagai antioksidan, antibakterial, dan antiinflamasi (Mohamed et al. 2014). Hasil penelitian menunjukkan bahwa polifenol dalam diet dapat menurunkan aktivitas enzim bacterial, menghambat mediator proinflamasi, menghambat enzim COX-2, NF- κ B, TNF- α , IL-6, dan VEGF (Cardona et al., 2013). Polifenol dapat memodulasi reseptor dan molekul sinyal, sehingga dapat bekerja sebagai antiinflamasi. Polifenol bekerja melalui reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptor*, PRR) seperti reseptor Toll-like (*Toll-like receptor*, TLR), sehingga mengaktifkan sistem imun bawaan untuk melindungi tubuh dari infeksi/inflamasi (Shimizu 2017). Penelitian lain menunjukkan bahwa senyawa fenolik dapat bekerja sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Gutiérrez et al. 2014; Abotsi et al. 2012).

Banyak peran flavonoid dalam mengatasi berbagai penyakit yang menyebabkan inflamasi, misalnya leukemia, sepsis, asma, aterosklerosis, alergi, psoriasis dan lain-lain. Beberapa mediator inflamasi seperti protease plasma, prostaglandin, leukotrien, interleukin, nitrit oksida, sitokin proinflamasi, dan kemokin telah dikaji berkaitan dengan peran struktur flavonoid sebagai antiinflamasi (Wang et al. 2018). Kemampuan flavonoid untuk menurunkan stress oksidatif dan inflamasi telah banyak terbukti (Suen et al. 2016).



Gambar 8.2. Efek utama IL-1 dan TNF dalam inflamasi

Biji kurma juga mengandung quercetin. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa quercetin mampu memiliki kapasitas antiinflamasi yang kuat. Quercetin mampu menghambat produksi TNF- α , yang diinduksi LPS pada makrofag. Quercetin juga mampu menghambat enzim proinflamasi COX dan LOX (Li et al. 2016). Komponen zat aktif

dalam biji kurma bermanfaat dalam meningkatkan imunitas, sehingga terhindar dari penyakit infeksi. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa konsumsi biji kurma dapat mencegah infeksi, menurunkan lama dirawat di rumah sakit, dan meningkatkan survival pada pasien penderita kanker (Al Jaouni et al. 2019).

Isoflavon dapat menghambat inflamasi yang diinduksi LPS, mengurangi jumlah leukosit darah dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi IL-1 β , IL-6, NO, dan PGE-2. Makanan tinggi isoflavon juga terbukti dapat menurunkan CRP, konsentrasi IFN- γ , IL-6, IL-12, dan TNF- α . Aktivitas enzim proinflamasi juga mengalami penurunan setelah pemberian isoflavone misalnya COX, LOX, fosfolipase A2, dan nitric oxide sintase (NOS) (Yu et al. 2016). Beberapa bioaktif polifenol alami dapat berperan sebagai antioksidan, antikanker, antimikroba, antiinflamasi, dan efek protektif yang lain (Li et al. 2014).

BAB 9

PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP INTERLEUKIN-6

9.1 Interleukin-6

Interleukin-6 disekresi oleh sel T, makrofag, fibroblast, dan sel endotel. Sitokin ini dapat bekerja sebagai sitokin proinflamasi dan juga sebagai myokine antiinflamasi (J. Wang et al. 2017). IL-6 merupakan sitokin yang berfungsi secara fisiologis normal sebagai sitokin proinflamasi. Namun, dapat juga menunjukkan sifat seperti hormon yang dapat memengaruhi proses metabolisme, berhubungan dengan metabolisme lipid, resistensi insulin, dan sistem neuroendokrin. Beberapa aktivitas yang dilakukan oleh IL-6 sebagai berikut:

Tabel 9.1. Peran biologis IL-6

Respons inflamasi	Homeostasis	Kenyamanan
Pematangan sel B	Hematopoiesis	Nyeri
Diferensiasi sel T	Pengangkutan besi	Rasa
Kelangsungan hidup dan proliferasi sel T	Regenerasi jaringan	Kelelahan
Regulasi sistem imun bawaan	Aktivitas mitokondria	Tidur
Pertahanan antimikroba	Metabolisme glukosa	Mood
Perekrutan leukosit	Metabolisme lipid	Depresi
Proliferasi sel tumor	Pergantian sel tulang	
Respons fase akut	Faktor neurotropik	

Referensi: (Jones et al. 2018)

Kadar IL-6 relatif rendah dalam serum, namun dapat segera naik ketika terjadi infeksi, trauma atau cedera, dan dalam situasi inflamasi berat dapat meningkat tajam. Konsentrasi IL-6 sebagai indikator awal adanya infeksi atau inflamasi dan terintegrasi dengan pertahanan imun host. Tikus dengan defisiensi IL-6 menunjukkan model kondisi patologis dengan artritis, autoimun, encephalitis, lupus, dan gangguan inflamasi lain. IL-6 merupakan predictor fase akut yang lebih baik dibanding CRP. IL-6 memengaruhi survival, proliferasi, diferensiasi dan efektor sel T

serta sel B. IL-6 merupakan sitokin pleotropik yang berperan penting dalam inflamasi dan respons fase akut.

9.2 Seduhan Biji Kurma dan IL-6

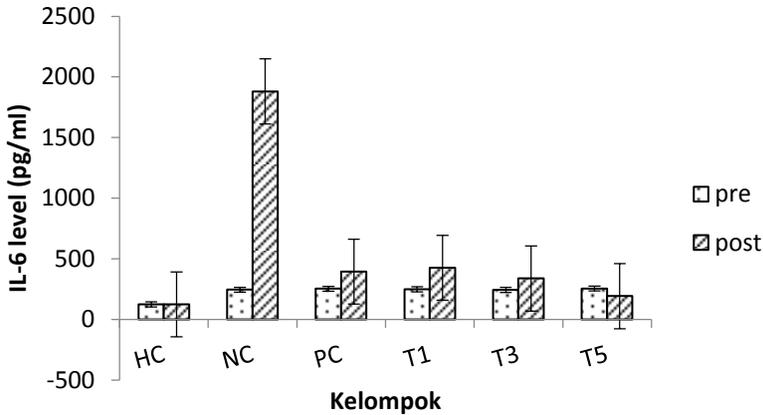
Pemberian CCl_4 dapat menginduksi IL-6 tikus sehingga kadarnya meningkat. CCl_4 sebagai sumber radikal bebas eksogen akan menimbulkan reaksi oksidasi pada jaringan tubuh sehingga terjadi peradangan. Untuk mengatasi inflamasi, tubuh menghasilkan sitokin proinflamasi sebagai konsekuensi untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Namun, ketika sumber oksidan lebih tinggi kemampuan dalam merusak jaringan, maka tubuh memerlukan bantuan senyawa antioksidan tambahan dari luar.

Hasil penelitian secara *in vivo* pada hewan coba menunjukkan bahwa IL-6 dapat diinduksi oleh oksidan sumber radikal bebas. Pada kelompok negatif, yaitu kelompok yang hanya diinduksi CCl_4 , kadar IL-6 terus menerus meningkat, menunjukkan bahwa kerusakan/inflamasi terus terjadi akibat induksi CCl_4 (Saryono et al. 2018). Setelah pemberian biji kurma, kadar IL-6 pada kelompok perlakuan cenderung rendah, produksinya dihambat oleh biji kurma sebagai sumber antioksidan. Biji kurma mengandung senyawa polifenol yang dapat berperan sebagai antiinflamasi. Mekanisme antiinflamasi biji kurma bekerja melalui peran antioksidan senyawa polifenol, vitamin E, dan kofaktor enzim antioksidan. Senyawa-senyawa ini banyak terkandung dalam seduhan biji kurma.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa IL-6 dan reseptor IL-6 berhubungan dengan patogenesis depresi berat dan psikosis (Khandaker et al. 2018). Pada pasien depresi dan psikosis yang akut, kadar IL-6 dan marker inflamasi lain meningkat dibanding kontrol. Kadar IL-6 cenderung normal setelah perbaikan, tetapi akan kembali meningkat pada pasien yang resisten terhadap terapi. Penelitian lain menunjukkan bahwa peningkatan IL-6 berhubungan dengan variasi mood diurnal, kesulitan konsentrasi, kelelahan, dan gangguan tidur (Chu et al. 2019). Produksi IL-6 diinduksi oleh rangsangan IL- 1β , TNF- α , dan IFN- γ (Mabey and Honsawek 2015).

IL-6 merupakan sitokin yang bekerja luas dan merupakan target terapi pada inflamasi beberapa kasus. IL-6 juga penting untuk kelangsungan hidup, proliferasi, dan diferensiasi sel serta dapat berfungsi sebagai proinflamasi dan antiinflamasi pada infeksi, autoimun, dan kanker. Pada kondisi fisiologis, IL-6 kadarnya rendah yaitu 1-5 pg/mL dalam serum manusia. Ketika terjadi infeksi, trauma atau cedera, dan situasi yang ekstrim, kadar IL-6 dapat meningkat signifikan hingga rentang mg/mL. Indikator IL-6 lebih baik digunakan dibanding CRP sebagai prediktor penyakit. Peningkatan konsentrasi IL-6 sebagai

indikator awal adanya infeksi atau inflamasi. Inhibisi pada IL-6 atau reseptor IL-6R dapat digunakan sebagai terapi beberapa penyakit. Obat yang dapat menghambat IL-6 misalnya olokizumab, sirukumab, clazakizumab, dan yang menghambat reseptor IL-6 misalnya tocilizumab dan sarilumab (Jones et al. 2018).



Gambar 9.2. Kadar IL-6 sebelum dan setelah pemberian biji kurma. Tidak ada perbedaan yang signifikan kadar IL-6 sebelum perlakuan pemberian biji kurma antar semua kelompok yang induksi CCl₄, kecuali dengan kelompok normal (NC). Kadar IL-6 pada kelompok NC tertinggi dan T5 merupakan kadar terendah setelah perlakuan. Terdapat perbedaan yang signifikan kadar IL-6 setelah pemberian seduhan biji kurma pada setiap kelompok ($p < 0.05$). Sumber: (Saryono *et al.*, 2018)

Interleukin 1 (IL-1), IL-6, IL-10, MCP-1, dan TNF- α adalah sitokin utama yang terlibat dalam inflamasi vaskuler dan aterosklerosis. IL-6 dapat meningkatkan ketidakstabilan plak. Sumber utama IL-6 adalah monosit, fibroblast, dan sel endotel. IL-6 menunjukkan aktivitas proinflamasi melalui rangsangan sekresi IL-1. IL-6 juga dapat merangsang sintesis sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF- β . IL-6 dapat membatasi jalur sinyal sitokin proinflamasi melalui produksi IL-1ra dan reseptor TNF terlarut, sehingga menekan beberapa sintesis sitokin proinflamasi.

Biji kurma mengandung senyawa aktif asam galat. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa asam galat memiliki daya hambat terhadap TNF- α dan IL-6 paling besar dibanding senyawa aktif lain seperti asam ferulic, asam p-coumaric, dan asam kafeat (Nile et al. 2016). Ferulic acid juga merupakan inhibitor enzim COX-2, sebagai enzim yang

memiliki aktivitas proinflamasi. Inhibisi COX-1 menghasilkan beberapa efek samping yang tidak diinginkan, sedangkan inhibisi COX-2 memberikan efek terapeutik dalam nyeri, inflamasi, kanker, glaukoma, penyakit Alzheimer, dan Parkinson.

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan hasil yang konsisten. Senyawa aktif berupa terpenoid, flavonoid, dan fenolik dapat bekerja sebagai agen antiinflamasi. Terpenoid dapat bekerja dengan menghambat sel NF- κ B pada makrofag, produksi PGE₂, dan NO. Flavonoid dapat menurunkan ekspresi molekul adesi VECAM-1 dan PECAM-1, menghambat TNF- α , sintesis PGE₂, COX2, dan produksi NO. Senyawa fenolik dalam biji kurma juga dapat menghambat 5-LOX, menghambat migrasi leukosit, reduksi enzim lisozym serum, NO, PGE₂, dan MDA (Beg et al. 2011).

BAB 10

PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP INTERLEUKIN-12

10.1 Interleukin-12

Interleukin-12 merupakan protein immunoregulator yang dihasilkan oleh makrofag, sel B, sel mononuklear, keratinosit, dan sel dendritik. IL-12 dapat berkontribusi untuk meningkatkan imunitas. Beberapa riset akhir-akhir ini menunjukkan bahwa IL-12 berperan sebagai immunoregulator pada agen anti-kanker. Namun, penggunaan IL-12 memberikan efek samping demam, menggigil, penurunan sel darah perifer, dan disfungsi organ, sehingga membatasi penggunaan IL-12 (Guo et al. 2017).

IL-12 dan IL-23 adalah sitokin yang terkait erat dengan peran penting dalam regulasi inflamasi jaringan. Bukti penelitian tikus dan penelitian observasional pada manusia dan genetika populasi, mendukung pentingnya sitokin ini khususnya dalam regulasi inflamasi mukosa di usus.

Interleukin-12 diproduksi sebagai respons terhadap antigen, merupakan faktor stimulan bagi sel T, berperan dalam diferensiasi sel T menjadi sel Th1. IL-12 juga merangsang produksi IFN- γ dan TNF- α dari sel NK dan sel Th. Ada korelasi positif antara sitokin IL-1 β dengan produksi IL-12 dan IFN- γ . IL-12 terutama diproduksi oleh makrofag, monosit, dendritik, dan sel B sebagai respons imun saat terpapar bakteri serta parasit. IL-12 menginduksi IFN- γ untuk meningkatkan sekresi fagositosis, produksi NO, dan letupan oksidatif yang menyebabkan kerusakan pada mikroba patogen. IL-12 merupakan mediator inflamasi yang penting yang diinduksi apoptosis sel B (Weaver et al. 2015).

Beberapa terapi ditujukan untuk menekan produksi IL-12, misalnya radioterapi. Penggunaan radiasi dapat menghambat produksi IL-12 melalui inhibisi fosforilasi C-Rel oleh jalur sinyal IL-6/STAT3 (Lee et al. 2016).

Interleukin-12 ternyata menjadi salah satu agen paling poten untuk imunoterapi antitumor. Efek IL-12 sebagian besar diperantarai oleh IFN- γ , sehingga kadar IFN- γ tumor meningkat ketika IL-12 dimanipulasi (P. Wang et al. 2017). IL-12 human rekombinan merupakan terapi efektif dan memberikan efek protektif pada pengobatan komplikasi akibat

radioterapi seperti terbatasnya sel-sel darah, myelosupresi, dan ketidakseimbangan fungsi imun.

10.2 Inhibitor untuk IL-12/IL23 untuk Penyakit

Autoimun

Penyakit radang usus (*inflammatory bowel diseases*, IBD) adalah gangguan inflamasi kronis yang dimediasi sistem imun, jenisnya berupa kolitis ulseratif dan penyakit Crohn. IBD dihasilkan dari interaksi kompleks antara faktor lingkungan, mikroba, dan genetik untuk menciptakan respons imunologis abnormal yang menyebabkan inflamasi usus. Mekanisme terjadinya inflamasi dapat terjadi melalui beberapa jalur, salah satunya jalur interleukin IL-23 melalui peningkatan respons patologis Th17. Obat-obat yang menargetkan IL-23 secara efektif penting untuk pengobatan IBD. Salah satunya yaitu ustekinumab, suatu antibodi monoklonal yang menargetkan subunit p40 dari IL-12/23, disetujui untuk pengobatan kolitis ulseratif dan penyakit Crohn keparahan sedang hingga berat. Obat-obat lain yang sedang mengalami uji klinis yaitu dalam kelompok antagonis IL-23p19 spesifik, yaitu mirikizumab dan risankizumab.

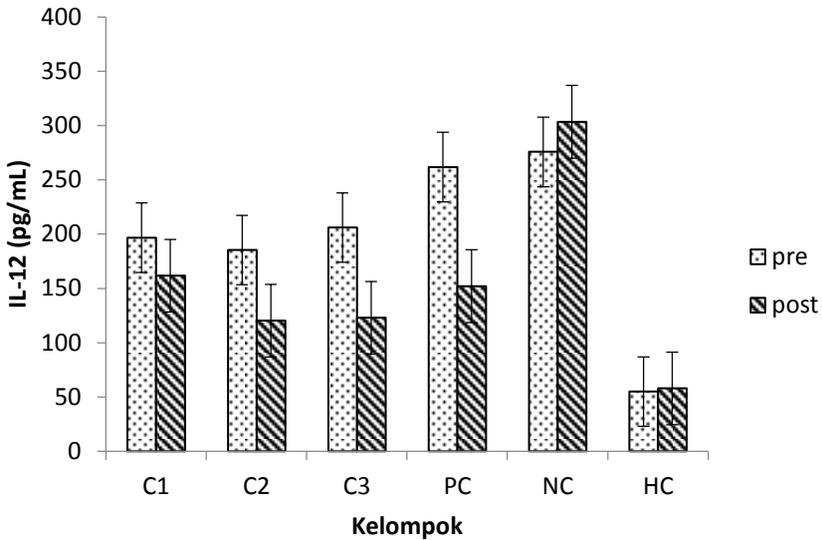
10.3 Biji Kurma dan Interleukin-12

Pemberian induksi karagenan pada tikus putih dapat menyebabkan peningkatan IL-12 secara bermakna (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019). Konsumsi seduhan biji kurma pada kelompok perlakuan dapat menekan laju peningkatan IL-12 sehingga setelah perlakuan selama 14 hari, kadar IL-12 mengalami penurunan seiring dengan kelompok yang diberi dexamethasone. Dosis 3 dan 5 g/kg tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif yang diberi dexamethasone dosis 0,5 mg (Gambar 10.1). Dapat disimpulkan bahwa seduhan biji kurma mampu menghambat produksi sitokin proinflamasi IL-12.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa polifenol dapat berperan sebagai antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antivirus, dan antibakteri (Yusuf et al. 2017; Zhang et al. 2017). Biji kurma banyak mengandung senyawa polifenol, vitamin antioksidan, dan mineral penting. Polifenol dalam biji kurma terbukti dapat bekerja sebagai antioksidan (Saryono et al. 2016; Saryono, E Rahmawati, et al. 2017; Saryono, Eni Rahmawati, et al. 2017). Mineral dalam biji kurma berupa selenium, tembaga, kalium, dan magnesium.

Ekstrak air biji kurma juga terbukti dapat menurunkan sitokin proinflamasi (TGF- β) dan petanda angiogenik pada tikus yang diinduksi CCl₄. Pemberian ekstrak air biji kurma selama 8 minggu dapat

memperbaiki sel hepar, menurunkan stress oksidatif, dan mengurangi inflamasi (Al-Rasheed et al. 2015).



Gambar 10.1. Kadar IL-12 sebelum dan setelah perlakuan. Pemberian agen asing dapat meningkatkan IL-12 dan setelah pemberian biji kurma, kadar IL-12 secara signifikan menurun. Pemberian biji kurma dosis 3 dan 5 mg/kg lebih baik dibanding kelompok yang diberi dexametason dalam menurunkan IL-12. Sumber: (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019)

BAB 11

PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP SIKLOOKSIGENASE

11.1 Siklooksigenase

Siklooksigenase juga dikenal sebagai prostaglandin endoperoksida H-sintase (PGHS) dan berada dalam dua bentuk isoform yaitu PGHS-1 (melalui COX-1) dan PGHS-2 (melalui COX2), yang mengkatalis oksidasi asam arakidonat menjadi prostanoïd. Enzim COX-1 dan COX-2 merupakan protein heme dan homodimer. Enzim ini terletak pada lumen membran retikulum endoplasma dan selubung inti. COX-1 lebih banyak diekspresikan, terutama dalam sel epitel lambung dan merupakan sumber terbanyak dari pembentukan prostaglandin sitoprotektif. Prostaglandin berfungsi untuk mengatur tonus vasomotor, memodulasi agregasi platelet, dan thrombosis, serta meningkatkan persepsi nyeri, dan memediasi demam.

Enzim COX-2 dua kali lebih banyak pada selubung inti dibanding retikulum endoplasma, sedangkan COX-1 hampir sama di kedua lokasi. Fungsi COX-1 terutama pada retikulum endoplasma, sedangkan COX-2 kebanyakan di nukleus. Dengan demikian, hal ini tampak bahwa COX-1 dan COX-2 merupakan dua sistem yang berbeda dengan fungsi biologis yang terpisah. COX-1 diekspresikan pada kebanyakan jaringan mamalia dan berperan dalam produksi PG yang mengontrol proses fisiologis normal seperti regulasi respons lambung. COX-2 merupakan enzim terinduksikan yang bertanggung jawab untuk menghasilkan PG proinflamasi yang menyebabkan inflamasi dan nyeri.

Isoenzim COX 1 dan COX 2 mengkatalisis reaksi yang sama, namun disandi oleh dua gen yang berbeda dan spesifik. Isoenzim COX 1 terletak pada kromosom manusia nomor 9 panjang 22 kb, mengandung 11 ekson, dan 10 intron, sedangkan COX2 terletak pada kromosom 1 panjang 8 kb, mengandung 10 ekson, dan 9 intron. Struktur total kedua enzim tersebut sama, mengandung tiga domain yaitu: (i) domain epidermal growth factor N-terminal, (ii) domain motif pengikatan membran, (iii) domain katalitik C-terminal yang mengandung sisi aktif peroksidase, dan siklooksigenase.

Enzim siklooksigenase merupakan jalur utama yang mengkatalis asam arakidonat menjadi prostanoïd, termasuk prostaglandin,

prostasiklin, dan tromboksan. Prostanoid merupakan mediator penting dan berperan penting dalam inflamasi, imunitas, dan resolusi inflamasi. Terdapat dua jenis isoform yaitu COX-1 dan COX-2. Kedua enzim tersebut mampu mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Namun PGE-2 dan PGI-2 terutama dihasilkan dari kerja jalur COX-2. Pelepasan prostaglandin yang tergantung COX-2 dapat menekan presentasi antigen dan aktivasi imun pada sel kanker. COX-2 merupakan enzim target pada terapi untuk obat antiinflamasi termasuk ibuprofen, naproxen, diclofenac, dan celecoxib (Kirkby et al. 2016). Perkembangan penyakit terkait inflamasi juga tidak lepas dari peran penting aktivasi enzim tertentu secara abnormal, seperti: SOD, GPx, NADPH oxidase (NOX), iNOS, dan COX2 (Chen et al. 2018).

Enzim COX-1 diekspresikan pada semua jaringan yang menginduksi inflamasi akut dalam berespons terhadap rangsang lipopolisakarida dan juga secara langsung merangsang atau menekan biosintesis leukotriens. COX-1 terletak di pinggir membran inti sel atau retikulum endoplasma kebanyakan jaringan. Enzim COX-1 bertanggung jawab untuk mempertahankan homeostasis internal, melalui proses agregasi platelet, sitoproteksi mukosa lambung, fungsional otot polos vaskuler, dan fungsi ginjal. COX-1 diekspresikan pada kadar yang tinggi untuk mempertahankan fungsi normal. COX-2 lebih banyak ditemukan di makrofag ginjal dan otak, dan diatur oleh rangsang inflamasi seperti endotoksin bacterial, sitokin, hormon, infeksi, kanker, dan faktor pertumbuhan setelah 3-24 jam rangsangan (Hanna and Hafez 2018).

COX-2 diekspresikan dalam kondisi fisiologis pada kadar yang rendah, dan akan meningkat ketika terjadi inflamasi dan cedera. Enzim COX-2 tidak terdeteksi pada jaringan dan organ yang sehat. COX-2 diinduksi oleh berbagai rangsangan, seperti faktor pertumbuhan, mediator proinflamasi, regulasi hormon, dan cedera sel (Francés et al. 2015). COX-2 mengalami overekspresi pada sel kanker dan disertai dengan pertumbuhan tumor progresif. Pada orang dewasa, COX-2 hanya ditemukan pada sistem saraf pusat, ginjal, vesikel, dan plasenta, sedangkan pada fetus, ditemukan pada jantung, ginjal, paru, dan kulit. COX-2 juga sangat mudah diinduksi dan cepat diregulasi dalam berespons terhadap berbagai inflamasi termasuk sitokin, mitogen, dan promoter tumor (Pang et al. 2016).

Inflamasi tidak hanya berkaitan dengan proses infeksi saja, tetapi pertumbuhan tumor juga berkaitan dengan proses inflamasi. Beberapa mediator kimiawi dapat memengaruhi pertumbuhan tumor, seperti: sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan seperti: VEGF, CSF, IL-1, IL-6, IL-8. Siklooksigenase pada tumor juga dapat menginduksi PGE-2, overekspresi pada kanker kolorektal, payudara, lambung, paru, dan pancreas (Zelenay et al. 2015).

Enzim COX-1 dan COX-2 juga dapat memengaruhi repopulasi pada perkembangan tumor. Ketika sel tumor dirusak oleh obat sitotoksik, sel apoptosis melepaskan caspase-3 dan caspase-7, baik melalui jalur intrinsik melibatkan aktivasi Apaf dan caspase-9, maupun jalur ekstrinsik melibatkan aktivasi caspase-8. Kaspase-3 dan caspase-7 yang teraktivasi selanjutnya, mengaktifkan fosfolipase A2 yang tidak tergantung kalsium (iPLA₂) yang meningkatkan sintesis dan melepaskan asam arakidonat. Asam arakidonat kemudian dikonversi oleh COX-1 dan COX-2 menjadi PGH₂ selanjutnya oleh PGE₂ sintase dikonversi menjadi PGE₂. PGE₂ merangsang sel kanker untuk berproliferasi (Pang et al. 2016). COX-2 merupakan enzim inducible yang menyebabkan inflamasi, sehingga banyak menjadi target terapi menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Overekspresi COX2 meningkatkan pembentukan karsinoma hepatoseluler. COX2 dapat menginduksi proliferasi sel, angiogenesis dan menghambat apoptosis (Chen et al. 2017).

Peran COX khususnya COX2 dan prostaglandin terutama PGE₂, telah banyak dikaji pada inflamasi terkait kanker. Sebaliknya, peran COX1 dalam menimbulkan kanker belum banyak diteliti. COX1 banyak diekspresikan pada banyak jaringan, seperti: platelet, paru, prostat, otak, saluran pencernaan, ginjal, hati, dan limpa. Aktivitas COX1 lebih banyak pada mempertahankan produksi prostanoide untuk menjaga laju metabolisme basal dan cepat meningkat ketika membrane sel mengalami remodeling. Bagaimanapun, peningkatan ekspresi COX1 telah dilaporkan berkaitan dengan beberapa kanker (Pannunzio and Coluccia 2018).

Siklooksigenase mengonversi asam arakidonat menjadi senyawa intermediet endoperoksida untuk menghasilkan prostaglandin dan tromboksan. COX memiliki dua sisi aktif katalitik yang berbeda yaitu: (i) sisi aktif siklooksigenase (CAS) yang mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ (PGG₂), (ii) sisi aktif peroksidase (PAS), yang mengkonversi PGG₂ menjadi PGH₂. Prostaglandin H₂ berperan sebagai substrat untuk dua jalur enzimatis, yaitu prostaglandin dan tromboksan. Prostaglandin H₂ merupakan prekursor beberapa bioaktif prostanoide, yang terbentuk dari kerja isomerase jaringan khusus. Lima prostanoide yang disintesis melalui jalur ini adalah PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂, dan TxA₂. Produksi prostanoide individual dikatalis oleh sintase spesifik dan memiliki fungsi biologis yang berbeda.

11.2 Peran COX2 dalam Inflamasi dan Kanker

COX2 merupakan sumber utama pembentukan prostanoide yang merupakan mediator penting dalam proses inflamasi. Pada jaringan yang inflamasi, biosintesis prostanoide secara signifikan meningkat dan berkontribusi terhadap timbulnya tanda-tanda klasik inflamasi akut. Selama respons inflamasi, kadar dan profil produksi prostaglandin

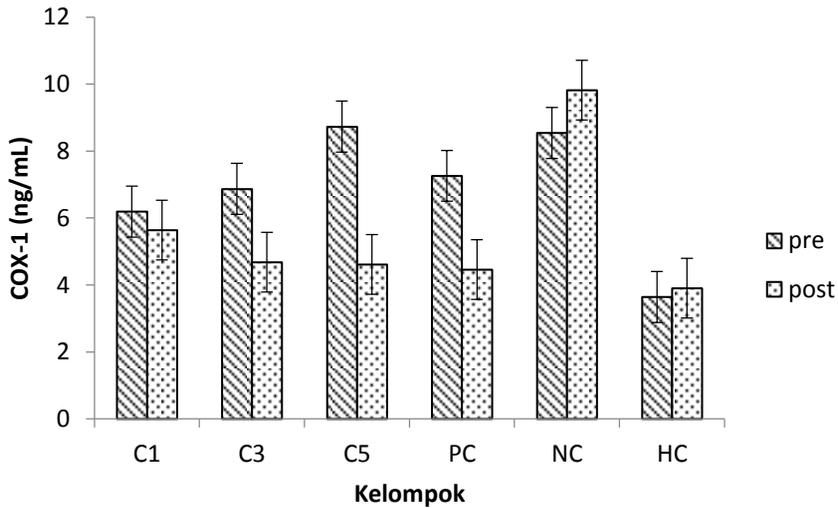
mengalami perubahan signifikan (Ricciotti and FitzGerald 2011). COX2 juga diekspresikan pada jaringan otak, ginjal, vesika seminalis dengan diinduksi oleh berbagai stimulus inflamasi dan mitogenik. COX2 sangat dirangsang oleh faktor pertumbuhan, sitokin, endotoksin, molekul proinflamasi dan promoter tumor berbagai jenis sel yang muncul sebagai isoform, terutama bertanggung jawab untuk produksi prostaglandin pada kondisi inflamasi akut maupun kronis. Overekspresi COX2 disertai dengan tingginya kadar PGE2 dan ditunjukkan pada beberapa keganasan, seperti kanker payudara, paru, prostat, kulit, servik, kepala, dan leher. Tingginya kadar prostaglandin dapat merangsang proliferasi sel dan penekanan sistem imun sedang.

COX2 terlibat juga dalam apoptosis, yang penting dalam kematian sel tumor. COX2 overekspresi dalam banyak kanker seperti kanker payudara. Tumorigenesis diinduksi oleh over-ekspresi COX2.

11.3 Biji Kurma dan Siklooksigenase

Ketika terjadi inflamasi, cedera pada sel akan merangsang dihasilkannya mediator kimiawi. Sumber utama mediator kimiawi berasal dari asam arakhidonat. Melalui kerja enzim siklooksigenasi (COX1 dan COX2), asam arakhidonat dikonversi menjadi prostaglandin. Isoenzim COX1 dan COX2 merupakan dua sistem yang berbeda, baik lokasi kerja dominan maupun fungsinya. Enzim COX1 lebih dominan pada retikulum endoplasma, sedangkan COX2 lebih banyak bekerja di nukleus. Penghambatan enzim COX2 dapat digunakan sebagai agen antipiretik untuk bekerja sebagai ant demam (Simmons et al. 2000).

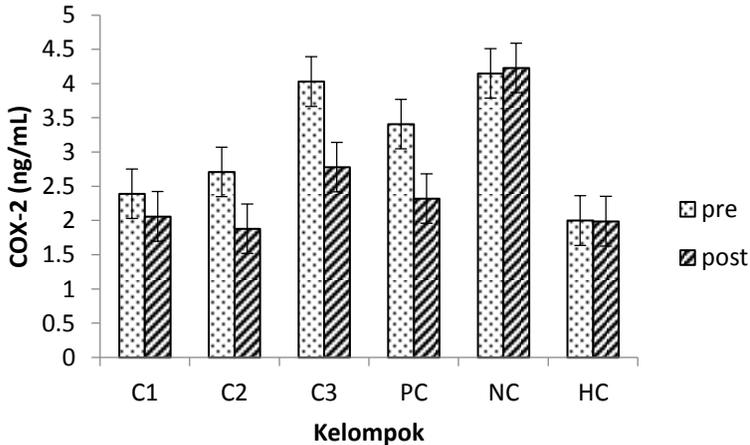
Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa biji kurma mampu meregulasi konsentrasi enzim COX1 dan COX2. Konsentrasi COX1 mengalami peningkatan pada hewan coba setelah diinduksi karagenan. Namun, setelah pemberian biji kurma, konsentrasi COX1 mengalami penurunan mendekati kadar normal seperti pada kontrol sehat dan sebanding dengan kontrol positif yang diberi deksametason (Gambar 11.1). Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberi seduhan biji kurma dengan kontrol negatif, tetapi tidak berbeda dengan kelompok kontrol positif yang diberi deksametason (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019).



Gambar 11.1 Aktivitas enzim COX-1 sebelum dan setelah diberi perlakuan biji kurma setelah pemberian biji kurma, aktivitas COX-1 kembali normal. Tidak ada perbedaan aktivitas COX-1 pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol yang diberi deksametason. Sumber: (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019)

Enzim COX2 merupakan sumber prostanoide utama yang sangat penting dalam proses inflamasi. Saat terjadi inflamasi, aktivitas enzim COX2 mengalami peningkatan. Peningkatan COX2 berefek pada perubahan jaringan yang ditandai dengan adanya tumor, dolor, calor, rubor, dan gangguan fungsi. Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa konsentrasi COX2 meningkat setelah diinduksi karagenan (Gambar 11.2). Pemberian seduhan biji kurma mampu menekan produksi COX2 sehingga konsentrasi COX2 mengalami penurunan mendekati kadar normal seperti pada kontrol sehat (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019).

Penghambatan pada COX-2 dapat memperbaiki bersihan kreatinin pada tikus yang diinduksi lipopolisakarida, tetapi bukan setelah cedera renal akut yang diinduksi iskemia/reperfusi (Höcherl et al. 2009). Sel kanker yang mengekspresikan enzim COX akan menyebabkan pertumbuhan kanker yang dikendalikan oleh PGE2, sehingga terjadi inflamasi (IL-6 dan CXCL1 meningkat) pada pertumbuhan tumor yang progresif dengan imunogenik yang rendah. Ketika sel kanker dihambat produksi enzim COX-nya, tentunya PGE2 akan menurun, maka akan terjadi inflamasi kemoprotektif (terjadi peningkatan IL-12, IFN tipe 1, IFN- γ , CXCL10), sehingga terjadi penolakan pertumbuhan tumor yang diperantarai imun (Zelenay and Reis e Sousa, 2016). Jadi, inhibitor COX dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi imunoterapi antikanker.



Gambar 11.2 Aktivitas enzim COX-2 sebelum dan setelah pemberian biji kurma. Pemberian biji kurma dapat menurunkan aktivitas COX-2 secara signifikan, namun tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan biji kurma, kelompok sehat dan kelompok yang diberi deksametason. Sumber: (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019)

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa COX2 dapat meningkatkan pertumbuhan tumor dan menekan imunitas tumor. COX-2 berhubungan dengan penyakit inflamasi dan karsinogenesis, yang diduga meningkatkan angiogenesis, invasi jaringan tumor dan resistensi terhadap apoptosis. Selain itu, COX-2 berkontribusi dalam pengelakan imun dan resistensi terhadap imunoterapi kanker. Aktivitas jalur COX-2-PGE2-EP dapat menekan sel dendritik, sel NK, sel T, dan imunitas tipe-1 dan tipe-2 yang meningkatkan pengelakan imun tumor. Oleh karena itu, perlunya COX inhibitor untuk menghambat pengelakan imun tumor (Liu et al. 2015).

Hasil kajian terhadap kemampuan biji kurma dalam meregulasi inflamasi belum banyak dilakukan, namun mulai dikembangkan. Kajian pada hewan coba untuk melihat pengaruh pemberian daging buah kurma terhadap COX1 dan COX2 telah dikaji, namun penggunaan biji kurma belum banyak dilakukan (Rahmani et al. 2014). Biji kurma mengandung asam gallat, catechin, asam caffein, dan rutin. Asam gallat memiliki aktivitas antiinflamasi dengan cara memengaruhi fungsi sel polimorfonuklear leukosit dan kerja enzim NADPH-oksidadase. Asam caffein berperan sebagai antiinflamasi melalui modulasi ekspresi iNOS dan mediator inflamasi lain. Katekin merupakan bagian dari flavonoid yang poten untuk kemopreventif kanker, neuroprotektif, antiapoptotik, dan antiinflamasi. Rutin sebagai metabolit sekunder untuk hepatoprotektif, antioksidan dan antiinflamasi (Afsar et al. 2015).

BAB 12

PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP PROSTAGLANDIN E-2

12.1 Prostaglandin E-2

Prostaglandin E-2 lebih banyak dilepaskan pada daerah pinggiran luka karena peningkatan ekspresi COX-2 dan PGE-2 sintase. PGE-2 diinduksi oleh sitokin proinflamasi IL-1 β . PGE-2 berhubungan dengan kadar CRP. PGE-2 merupakan bioaktif mediator inflamasi yang memiliki onset kerja yang cepat (Siljehav et al. 2015). PGE-2 menekan produksi IL-5 dan IL-13 pada sel limfoid (Maric et al. 2018).

PGE-2 merupakan prostanoid yang dihasilkan sangat banyak di dalam tubuh manusia. Sinyalnya bekerja melalui reseptor yang terikat pada protein G yaitu EP1-4. Proses yang diperantarai oleh PGE-2 misalnya inflamasi, penyembuhan tulang, regulasi mukosa gastrointestinal, implantasi embrio, induksi persalinan, dan vasodilatasi. Berbagai modulator selektif pada reseptor EP dapat berpotensi sebagai pengobatan berbagai penyakit untuk menghentikan kerja PGE-2 (Markovič et al. 2017).

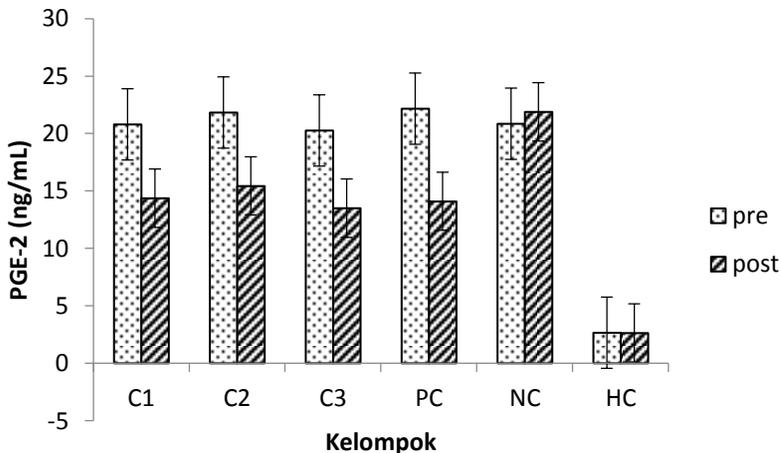
PGE-2 mayoritas diproduksi di ginjal, dengan berbagai fungsi yaitu menurunkan ekspresi TNF- α , meningkatkan IL-10 dalam makrofag, kontraksi uterus, vasodilatasi, demam, dan meningkatkan pelepasan neurotransmitter (Hanna and Hafez 2018). Peran prostaglandin dalam proses fisiologis maupun patologis sangat penting bagi tubuh. Pada ginjal, prostaglandin berperan penting dalam hemodinamik, pelepasan renin, keseimbangan cairan dan garam serta inflamasi ginjal. Dalam kondisi patologis, prostaglandin disintesis akibat rangsangan kondisi inflamasi, nyeri, dan kanker. Prostaglandin dapat menimbulkan banyak efek, misalnya vasodilatasi, nyeri, demam, dan berpotensi terjadinya edema.

Meskipun PGE-2 diproduksi pada semua jaringan, namun ginjal merupakan sumber yang kaya akan PGE-2. Prostaglandin E2 memiliki peran penting dalam mengatur efek vasopressin untuk mengatur osmolalitas dan absorpsi cairan di ductus kolektifus (Nørregaard et al. 2015). Prostaglandin juga berfungsi sebagai proteksi melawan asam di lambung. Pemberian inhibitor COX-1 menyebabkan prostaglandin tidak dihasilkan, karena ekspresi COX-1 di mukosa lambung maka akan

menyebabkan ulkus lambung. Pemberian inhibitor COX-2 akan menyebabkan protrombosis terutama pada arteri koroner.

12.2 Biji Kurma dan Prostaglandin E2

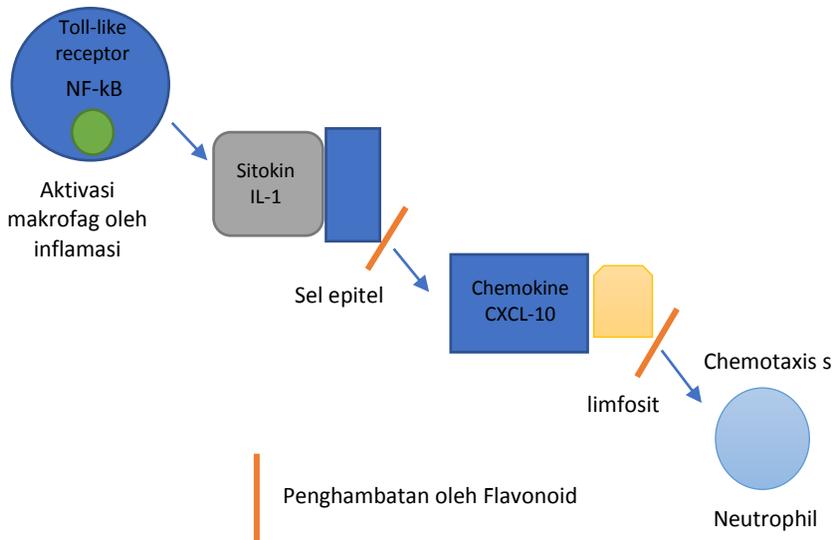
Penelitian pemberian seduhan biji kurma untuk menghambat proses inflamasi belum banyak dilakukan. Proses inflamasi melibatkan berbagai mediator kimiawi, terutama dari sumber asam arakidonat yang dikatalis oleh enzim siklooksigenase untuk menghasilkan prostaglandin E2. Pada hewan coba yang diinduksi karagenan, kadar PGE-2 mengalami peningkatan yang signifikan (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019). Setelah pemberian biji kurma, kadar PGE-2 mengalami penurunan secara bermakna ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa biji kurma mampu menekan proses inflamasi melalui kerja penghambatan pada produk PGE-2 (Gambar 12.1).



Gambar 12.1. Kadar PGE-2 sebelum dan setelah perlakuan pemberian biji kurma. Kadar PGE-2 setelah pemberian biji kurma secara signifikan menurun, namun tidak berbeda nyata antara dosis 1, 3, dan 5 mg/kg dengan kelompok yang diberi dexametason. Pemberian biji kurma bekerja mirip dengan deksametason melalui regulasi mediator inflamasi. Sumber: (S. Saryono, Warsinah, et al. 2019)

Flavonoid dapat menghambat jalur inflamasi pada berbagai kasus. Beberapa penelitian juga menunjukkan, bahwa flavonoid dapat menginduksi enzim proteksi, (misalnya enzim sitokrom P450) dan enzim konjugasi (seperti glukoronil transferase dan glutathion transferase). Enzim tersebut diperlukan untuk memetabolisme senyawa toksik dari

xenobiotik. Contoh senyawa flavonoid adalah apigenin, yang mampu menurunkan COX-2, NO, NF- κ B, monosit, makrofag, dan neutrofil (Hoensch and Oertel 2015).



Gambar 12.2. Model penghambatan jalur inflamasi oleh flavonoid. Diadaptasi dari (Hoensch and Oertel 2015)

Hasil penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan, bahwa flavonoid dapat bekerja sebagai imunostimulan dan antiinflamasi. Flavonoid dapat merangsang produksi NO, sitokin TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IFN- γ . Sitokin ini dihasilkan dalam rangka tubuh merespons reaksi imunologi dan berperan penting dalam regulasi respons imun. Pelepasan sitokin inflamasi sangat penting untuk bertahan hidup dari infeksi dan juga diperlukan untuk perbaikan jaringan yang rusak. Pemberian flavonoid banyak terbukti dapat menurunkan PGE2 pada inflamasi (Castro et al. 2014).

Pengikatan prostaglandin E2 terhadap reseptor EP3 di media preoptic nucleus hipotalamus akan menyebabkan respons demam. Demam telah lama diketahui berkaitan dengan peningkatan PGE2 di otak dalam merespons stimulus imun perifer (Eskilsson et al. 2017). PGE2 tidak hanya terlibat dalam mempertahankan homeostasis saja, tetapi juga berperan dalam promosi inflamasi akut atau penekanan imun dalam inflamasi kronis dan kanker. PGE2 berperan dalam mempertahankan homeostasis selama resolusi inflamasi serta berperan juga sebagai regulator autokrin dan parakrin (Sokolowska et al. 2015).

Ekspresi COX2 dan peningkatan kadar PGE2 banyak ditemukan pada kanker dan perkembangan tumor yang progresif. Disregulasi COX2,

akan menyebabkan peningkatan produk metabolit PGE2 (O'Callaghan and Houston 2015).

Penggunaan senyawa antiinflamasi telah banyak dikembangkan. Produk alami dari tumbuh-tumbuhan dapat memiliki aktivitas antiinflamasi. Senyawa bioaktif dalam tumbuhan berisi polifenol, flavonoid, alkaloid, terpenoid, steroid, karotenoid kumarin, dan kurkumin. Senyawa fenolik memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berkontribusi dalam kemopreventif serta kemoprotektif. Kurkumin sebagai zat pewarna kuning pada kunyit, epigallocatekin galat suatu polifenol teh hijau, dan resveratrol dari buah anggur sangat kuat untuk menekan terjadinya tumor. Ekstrak etil asetat biji kurma menunjukkan aktivitas penangkap radikal bebas yang terbaik. Keunggulan ini sangat penting bagi tubuh untuk meningkatkan kemampuan antioksidan tubuh.

Molekul adesi dapat juga sebagai petanda inflamasi pada risiko kardiovaskuler. CAM terlarut (ICAM-1, VCAM, selektin P dan E) dilepaskan dari permukaan sel dan merefleksikan sel yang teraktivasi. CAM menginduksi pengikatan antara leukosit, platelet dan dinding vaskuler. Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan peningkatan konsentrasi CAM dengan risiko vaskuler (Lubrano and Balzan 2015).

BAB 13

PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP C-REACTIVE PROTEIN

13.1 Respons Fase Akut

Inflamasi merupakan mekanisme tubuh untuk pertahanan dan perlindungan terhadap agresi fisik, kimia, dan biologis. Respons fase akut, pertama dikenali dengan ditemukannya protein C-reaktif (*C-reactive protein*, CRP) dalam serum pasien selama fase akut pneumonia pneumokokus. CRP berikatan dengan komponen dinding sel C-polisakarida yang ditemukan pada bakteri dan jamur. Pengikatan ini akan mengaktifasi sistem komplemen.

Selama respons fase akut, kadar protein plasma yang biasanya dipertahankan oleh mekanisme homeostatis dapat berubah secara signifikan. Protein plasma tersebut dinamakan reaktan fase akut, yaitu protein yang konsentrasi serumnya meningkat atau menurun setidaknya 25 persen selama keadaan inflamasi. Perubahan ini dianggap berkontribusi pada pertahanan inang dan kemampuan adaptif lainnya. Perubahan kadar reaktan fase akut sebagian besar dikarenakan adanya perubahan produksinya oleh hepatosit, terutama disebabkan oleh efek sitokin yang dihasilkan selama proses inflamasi oleh makrofag, monosit, dan berbagai sel lainnya. Sitokin tersebut yaitu IL-6, merupakan penginduksi utama sebagian besar reaktan fase akut. Beberapa sitokin utama lainnya yang relevan dengan respons fase akut adalah IL-1 β , TNF- α , dan interferon gamma.

13.2 Peran C-Reactive Protein

CRP dapat memengaruhi beberapa tahap inflamasi, dan CRP memiliki aktivitas proinflamasi dan antiinflamasi, meskipun efek utamanya yang dikenal yaitu antiinflamasi. CRP dapat mempromosikan pengenalan dan eliminasi patogen yang meningkatkan pembersihan sel nekrotik serta apoptosis. Fungsi utama CRP yaitu kemampuannya untuk mengikat fosfokolin, sehingga memungkinkan pengenalan baik patogen asing dan konstituen fosfolipid dari sel yang rusak. CRP juga dapat mengaktifkan sistem komplemen dan mengikat sel fagosit melalui reseptor Fc, menunjukkan bahwa CRP dapat memulai eliminasi patogen

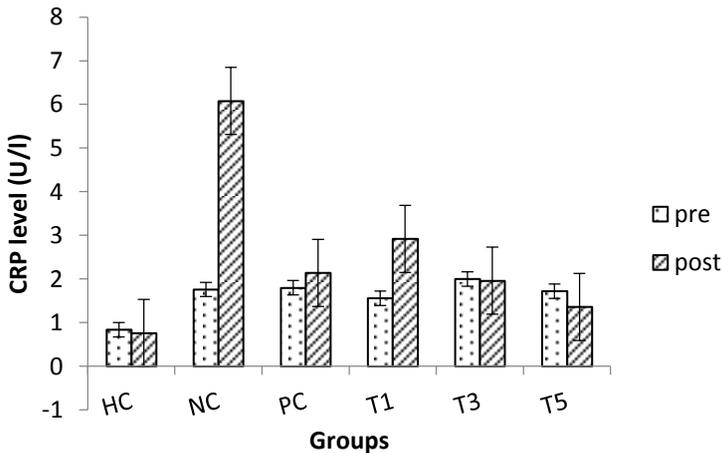
dan sel target melalui interaksi dengan sistem efektor humoral serta seluler dari inflamasi. Fungsi CRP ini dapat bersifat merugikan pada beberapa konteks, misal kadar CRP meningkat pada pasien dengan trombositopenia imun (ITP), yang mana CRP dapat memperkuat penghancuran trombosit yang dimediasi antibodi saat mengikat fosfokolin yang terpapar setelah oksidasi yang dipicu oleh antibodi antiplatelet (Kapur et al. 2015). Efek proinflamasi dari CRP termasuk aktivasi sistem komplemen, induksi pada monosit sitokin inflamasi, aktor jaringan, dan pelepasan reseptor IL-6. Akibatnya, respon CRP terhadap cedera jaringan dapat memperburuk kerusakan jaringan di beberapa pengaturan.

Dalam kondisi stress, terjadi peningkatan produksi IL-6. IL-6 ini menginduksi reaktan fase akut tipe I seperti CRP, sehingga kadar CRP meningkat. Beberapa hormon stress juga merangsang faktor transkripsi NF- κ B, yang selanjutnya dapat meningkatkan ekspresi IL-6. CRP merupakan marker inflamasi nonspesifik. Protein inflamasi di dalam darah termasuk CRP, haptoglobin, serum amyloid-A, fibrinogen, dan glikoprotein asam alfa-1, membantu menjaga homeostasis serta mengurangi pertumbuhan mikroba secara tidak tergantung, selama trauma, stress, dan infeksi (Chen et al. 2018).

13.3 Aktivitas Biji Kurma dan CRP

Pola hidup yang buruk, diet dengan rendah buah dan sayuran, rendah serat, penggunaan lemak jenuh, aktivitas fisik yang rendah, serta obesitas diketahui berhubungan dengan kadar CRP yang tinggi. Dengan demikian, peningkatan CRP menunjukkan pilihan gaya hidup yang buruk, yang dapat mencetuskan penyakit dan timbulnya inflamasi.

Pengujian secara *in vivo* pada hewan coba yang diinduksi CCl₄ menunjukkan bahwa rerata kadar CRP mengalami peningkatan secara bermakna. Peradangan yang terus menerus akan menyebabkan peningkatan CRP yang semakin tinggi (terlihat pada kontrol negatif) (Saryono et al. 2018). Setelah perlakuan pemberian seduhan biji kurma, rerata kadar CRP mengalami penurunan kembali mendekati normal secara signifikan (Gambar 13.1)



Gambar 13.1. Kadar CRP sebelum dan setelah perlakuan pemberian seduhan biji kurma. Kadar CRP mengalami penurunan signifikan setelah pemberian biji kurma. Semakin tinggi kadar biji kurma, semakin rendah kadar CRP. Sumber: (Saryono et al. 2018)

Konsentrasi CRP lebih akurat dan lebih baik digunakan dibandingkan dengan LDL, untuk merefleksikan seseorang berisiko terjadinya lesi aterosklerotik serta peluang terjadinya ruptur pada plak (Lubrano and Balzan 2015). IL-6 dan IL-1 mengatur produksi CRP melalui rangsangan langsung ke sel hepatosit. Penelitian lain menunjukkan bahwa peningkatan CRP berhubungan lemah dengan penyakit kardiovaskuler dan sitokin. Namun, banyak mediator kimiawi berhubungan dengan jalur inflamasi pada penyakit kardiovaskuler (Ridker and Lüscher 2014).

Pemberian minyak zaitun dapat menurunkan kadar CRP secara signifikan dibanding kontrol. Penurunan IL-6 juga signifikan terjadi lebih kuat pada kelompok yang diberi minyak zaitun dibanding kontrol. Hasil meta-analisis ini, menunjukkan bahwa manipulasi diet dengan asam lemak tidak jenuh dalam minyak zaitun mampu menekan proses inflamasi dan memperbaiki fungsi endotel (Schwingshackl et al. 2015).

Biji kurma banyak mengandung flavonoid, mineral sebagai kofaktor reaksi enzimatik, vitamin sumber antioksidan, dan polifenol (Mohamed et al. 2014). Senyawa dalam biji kurma berpotensi dalam mencegah kerusakan sel (Yasin et al. 2015). Telah banyak dikaji bahwa senyawa polifenol dapat bekerja sebagai antiinflamasi, baik secara *in vivo* maupun *in vitro* (Alhakmani et al. 2013).

Biji kurma juga mengandung mineral selenium. Ada hubungan antara defisiensi selenium dengan inflamasi kronis. Pada berbagai kasus penyakit, kadar selenium serum ditemukan menurun drastis (Duntas et al.

2015). Selenium mampu menghambat aktivasi NF- κ B. NF- κ B merupakan jalur sinyal untuk mengaktivasi respons inflamasi, dengan mengaktifkan produksi IL-6 dan TNF- α . Pemberian selenium dapat meningkatkan biosintesis selenoprotein, menyebabkan penekanan produksi CRP, sehingga menghambat proses inflamasi.

BAB 14

PENGARUH BIJI KURMA TERHADAP INTERFERON- γ

14.1 Interferon

Interferon dihasilkan ketika ada infeksi virus, infeksi mikroba, RNA, produk imun, dan antigen. Interferon berperan dalam mengaktifasi perkembangan sel T dan sel B, menghambat sel kanker dan mengaktifkan makrofag. Terdapat beberapa jenis:

- a. Interferon alfa (α), dihasilkan oleh limfosit dan makrofag
- b. Interferon beta (β), dihasilkan oleh fibroblast dan sel epitel
- c. Interferon gamma (γ), dihasilkan oleh sel T.

Interferon alfa dan beta dapat diproduksi oleh hampir semua sel pada stimulasi oleh virus, yang berfungsi untuk menginduksi resistensi virus dalam sel. Interferon gamma disekresikan hanya oleh sel-sel pembunuh alami dan limfosit T, bertujuan sebagai sinyal sistem kekebalan tubuh untuk menanggapi agen infeksi atau pertumbuhan kanker. Ketika virus berikatan dengan sel host, sinyal dikirim ke inti sel untuk mensintesis (transkripsi dan translasi) interferon. Interferon disekresi dan berikatan dengan sel inang lain. Sel inang lain tersebut menghasilkan protein antivirus untuk menghambat multiplikasi atau translasi virus yang masuk. Peran interferon yang lain adalah mengaktifasi dan memerintah perkembangan sel T dan sel B, menghambat sel kanker dan mengaktifasi makrofag.

Interferon merupakan protein kecil yang terlibat dalam pensinyalan seluler. Interferon disekresikan oleh sel-sel dalam merespons virus atau zat asing lainnya, tetapi tidak langsung menghambat multiplikasi virus. Sebaliknya, interferon merangsang sel-sel yang terinfeksi dan sel yang terdekat untuk menghasilkan protein yang mencegah virus bereplikasi dalam sel tersebut. Interferon juga memiliki fungsi sebagai imunoregulator yang menghambat aktivasi limfosit B, meningkatkan aktivitas limfosit T, dan meningkatkan kemampuan sel NK.

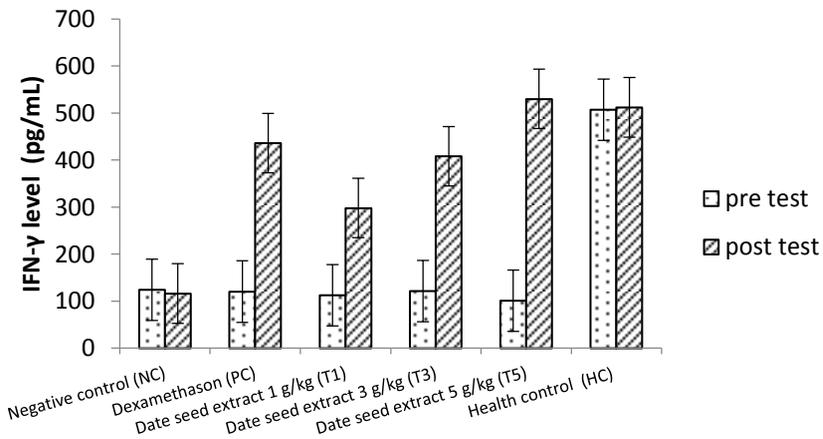
Interferon- γ merupakan sitokin yang berperan penting dalam pertahanan inang dan regulasi imun. Defisiensi produksi maupun sinyal IFN- γ akan menyebabkan kecenderungan untuk terjadi infeksi mikobakterial (Shen et al. 2018). Kelompok IFN memiliki tiga tipe yaitu

IFN tipe 1, 2 dan 3. Interferon tipe 2 dihasilkan oleh sel NK dan limfosit T. IFN- γ dapat meningkatkan aktivitas TNF dan merangsang pelepasan NO.

14.2 Seduhan Biji Kurma dan Interferon- γ

Biji kurma mengandung sumber nutrisi bagi tubuh manusia. Serbuk biji kurma mengandung vitamin, mineral, dan zat aktif yang berguna bagi tubuh. Komposisi kimia biji kurma dipengaruhi oleh kadar tanah di tempat penanaman. Efek antioksidan seduhan biji kurma berkaitan dengan kandungan senyawa fenoliknya (Ardekani et al. 2010), memiliki aktivitas antikarsinogenik dan antiinflamasi. Pemberian biji kurma pada ayam broiler dapat meningkatkan berat badan, berat organ, titer antibodi, IFN- γ , IL-2, dan status antioksidan (El-Far et al. 2016). Ekstrak metanol biji kurma dipertimbangkan sebagai sumber β -karoten dan senyawa fenolik. Efek antioksidan biji kurma sebanding dengan kandungan fenoliknya. Penurunan kadar MDA pada jaringan testis pada tikus jantan dibanding pada kontrol berhubungan dengan efek antioksidan asam p-kumarat, asam ferulat, flavonoid, asam sinapik, dan proisianidin (Orabi and Shawky 2014).

Hasil pengujian pada hewan coba yang diinduksi CCl₄, kadar IFN- γ mengalami penurunan. Setelah pemberian seduhan biji kurma selama 14 hari, kadar IFN- γ mengalami peningkatan secara signifikan mendekati kontrol sehat ($p < 0,05$). Kelompok dosis 5 g/kg memiliki kadar IFN- γ terbesar dibanding kelompok lain (Gambar 14.1).



Gambar 14.1. Kadar IFN- γ sebelum dan setelah perlakuan pemberian seduhan biji kurma. Kadar IFN- γ yang rendah setelah induksi CCl₄, mengalami peningkatan signifikan setelah pemberian biji kurma. Sumber: (S. Saryono, Taufik, et al. 2019)

Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian biji kurma dapat meningkatkan IFN- γ dan IL-2 pada ayam broiler. IFN- γ merupakan sitokin terlarut merupakan anggota interferon tipe II yang diketahui sebagai interferon imun. Sedangkan IL-2 merupakan jenis sitokin yang mengatur aktivitas leukosit, terutama limfosit yang penting untuk imunitas tubuh. Pemberian biji kurma dalam diet selama 14 hari saja sudah mampu meningkatkan sistem imun tubuh. Oleh karena itu, biji kurma memiliki kemampuan untuk meningkatkan sistem imun pada individu sehat dan menurunkan mediator proinflamasi pada individu sakit (El-Far et al. 2016).

Pemberian ekstrak biji kurma 80 mg/kg dapat memperbaiki kerusakan saraf pada inflamasi serebral akibat iskemia pada tikus yang dilakukan oklusi pada arteri serebral tengah (Kalantarip et al. 2012).

Pemberian ekstrak air biji kurma juga dapat mengontrol kadar gula darah pada tikus dengan diabetes melitus tipe 1. Mekanisme kerja biji kurma pada pasien diabetes melitus tipe 1 adalah dengan memperbaiki sel beta pankreas sehingga meningkatkan sekresi insulin endogen. Rerata kadar gula darah menurun signifikan pada tikus yang diberi ekstrak air biji kurma kombinasi dengan insulin dibanding terapi insulin saja. Kombinasi ekstrak biji kurma dan insulin dapat meningkatkan C-peptida serum pada tikus diabetes lebih tinggi dibanding hanya diberi insulin saja. Pemberian ekstrak biji kurma juga dapat meminimalkan efek samping dari pemberian insulin (El Fouhil et al. 2013).

Efek leishmanisidal biji kurma juga lebih tinggi dibanding ekstrak daging buahnya. Namun diantara jenis larutan pengeksrak, ekstrak dengan menggunakan metanol atau aseton memiliki efektivitas lebih tinggi karena mungkin banyak senyawa aktif yang terlarut dibanding ekstrak air. Kandungan fenolik pada biji kurma diduga memiliki aktivitas antibakteri yang mampu mencegah pertumbuhan bakteri pathogen secara luas, juga alkaloid dan tanin (Albakhit et al. 2016).

BAB 15

KESIMPULAN

Biji kurma mengandung senyawa polifenol, flavonoid, vitamin E, vitamin C, dan mineral yang dapat meningkatkan kapasitas antioksidan di dalam tubuh. Antioksidan berfungsi untuk menghentikan reaksi berantai akibat stress oksidatif dari radikal bebas. Banyak studi menunjukkan bahwa inflamasi berkaitan dengan terjadinya stress oksidatif di dalam tubuh. Paparan polusi, obat-obatan, toksin kimiawi, makanan, penuaan, dan penyakit dapat menimbulkan radikal bebas sehingga terjadi stress oksidatif. Zat aktif dalam biji kurma memiliki mekanisme kerja sebagai antioksidan. Konsumsi biji kurma secara rutin dapat mencegah timbulnya peroksidasi lipid, sehingga stress oksidatif menurun. Pemberian biji kurma selama proses inflamasi juga dapat mempercepat reaksi, sehingga respons inflamasi berjalan efektif dan berakhir dengan kesembuhan. Konsumsi biji kurma secara teratur dapat meningkatkan enzim antioksidan endogen (superoksida dismutase, katalase, glutathion peroksidase) sehingga dapat memperkuat imunitas tubuh. Pemberian biji kurma pada saat terjadi inflamasi terbukti dapat menurunkan mediator-mediator inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Hamid, N.A., Mediani, A., Maulidiani, M., Shadid, K., Ismail, I.S., Abas, F. and Lajis, N.H. 2018. Metabolite characterization of different palm date varieties and the correlation with their NO inhibitory activity, texture and sweetness. *Journal of food science and technology* 55(4), pp. 1541–1551.
- Abotsi, W.K.M., Ainooson, G.K. and Woode, E. 2012. Anti-inflammatory and antioxidant effects of an ethanolic extract of the aerial parts of *Hillieria latifolia* (Lam.) H. Walt. (Phytolaccaceae). *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines: AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines* 9(1), pp. 138–152.
- Afsar, T., Khan, M.R., Razak, S., Ullah, S. and Mirza, B. 2015. Antipyretic, anti-inflammatory and analgesic activity of *Acacia hydaspica* R. Parker and its phytochemical analysis. *BMC complementary and alternative medicine* 15, p. 136.
- Aggarwal, B.B. 2003. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nature Reviews. Immunology* 3(9), pp. 745–756.
- Ahmad, A., Dutta, S.S., Singh, V.K. and Maurya, S.K. 2013. PHOENIX DACTYLIFERA LINN. (PIND KHARJURA): A REVIEW. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy* 4(3), pp. 447–451.
- Ahmed, A.F., Al-Qahtani, J.H., Al-Yousef, H.M., Al-Said, M.S., Ashour, A.E., Al-Sohaibani, M. and Rafatullah, S. 2015. Proanthocyanidin-rich date seed extract protects against chemically induced hepatorenal toxicity. *Journal of medicinal food* 18(3), pp. 280–289.
- Al Jaouni, S.K., Hussein, A., Alghamdi, N., Qari, M., El Hossary, D., Almuhayawi, M.S., Olwi, D., Al-Raddadi, R., Harakeh, S. and Mousa, S.A. 2019. Effects of *Phoenix dactylifera* Ajwa on Infection, Hospitalization, and Survival Among Pediatric Cancer Patients in a University Hospital: A Nonrandomized Controlled Trial. *Integrative cancer therapies* 18, p. 1534735419828834.

- Albakhit, S., Khademvatan, S., Doudi, M. and Foroutan-Rad, M. 2016. Antileishmanial Activity of Date (*Phoenix dactylifera* L) Fruit and Pit Extracts In Vitro. *Journal of evidence based complementary & alternative medicine* 21(4), pp. NP98-NP102.
- Al-Farsi, M.A. and Lee, C.Y. 2008. Nutritional and functional properties of dates: a review. *Critical reviews in food science and nutrition* 48(10), pp. 877–887.
- Alhakmani, F., Kumar, S. and Khan, S.A. 2013. Estimation of total phenolic content, in-vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of flowers of *Moringa oleifera*. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* 3(8), p. 623–7; discussion 626.
- Allin, K.H. and Nordestgaard, B.G. 2011. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 48(4), pp. 155–170.
- Al-Rasheed, Nouf M, Attia, H.A., Mohamad, R.A., Al-Rasheed, Nawal M, Al-Amin, M.A. and Al-Onazi, A. 2015. Aqueous Date Flesh or Pits Extract Attenuates Liver Fibrosis via Suppression of Hepatic Stellate Cell Activation and Reduction of Inflammatory Cytokines, Transforming Growth Factor- β 1 and Angiogenic Markers in Carbon Tetrachloride-Intoxicated Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015, p. 247357.
- Ambriz-Perez, D.L., Leyva-Lopez, N., Gutierrez-Grijalva, E.P. and Heredia, J.B. 2016. Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A Review. *Cogent food & agriculture* 2(1).
- Ardekani, M.R.S., Khanavi, M., Hajimahmoodi, M., Jahangiri, M. and Hadjiakhoondi, A. 2010. Comparison of Antioxidant Activity and Total Phenol Contents of some Date Seed Varieties from Iran. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR* 9(2), pp. 141–146.
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G. and Julius, D. 2009. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139(2), pp. 267–284.
- Beg, S., Swain, S., Hasan, H., Barkat, M.A. and Hussain, M.S. 2011. Systematic review of herbals as potential anti-inflammatory agents: Recent advances, current clinical status and future perspectives. *Pharmacognosy reviews* 5(10), pp. 120–137.
- Bhattacharya, S., Banerjee, U., Roy, S., Mukhopadhyay, A., Chakraborty, I. and Dasgupta, A. 2016. High sensitive c-reactive protein as an indicator for pro-inflammatory status in different degrees of

- major depression. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 5(44), pp. 2731–2735.
- Blake, G.J. and Ridker, P.M. 2002. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *Journal of Internal Medicine* 252(4), pp. 283–294.
- Bouhlali, E. dine T., Alem, C., Ennassir, J., Benlyas, M., Mbark, A.N. and Zegzouti, Y.F. 2015. Phytochemical compositions and antioxidant capacity of three date (*Phoenix dactylifera* L.) seeds varieties grown in the South East Morocco. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*.
- Bouhlali, E. dine T., El Hilaly, J., Ennassir, J., Benlyas, M., Alem, C., Amarouch, M.-Y. and Filali-Zegzouti, Y. 2017. Anti-inflammatory properties and phenolic profile of six Moroccan date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) varieties. *Journal of King Saud University - Science*.
- Bradley, J.R. 2008. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of Pathology* 214(2), pp. 149–160.
- Brown, G., Wang, E., Leon, A., Huynh, M., Wehner, M., Matro, R., Linos, E., Liao, W. and Haemel, A. 2017. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *Journal of the American Academy of Dermatology* 76(2), pp. 334–341.
- Buckley, C.D., Gilroy, D.W. and Serhan, C.N. 2014. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* 40(3), pp. 315–327.
- Bueno, L. and Fioramonti, J. 2002. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. *Gut* 51 Suppl 1, pp. i19-23.
- Casimir, G.J., Lefèvre, N., Corazza, F., Duchateau, J. and Chamekh, M. 2018. The Acid-Base Balance and Gender in Inflammation: A Mini-Review. *Frontiers in immunology* 9, p. 475.
- Castro, J.P., Ocampo, Y.C. and Franco, L.A. 2014. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Cryptostegia grandiflora* Roxb. ex R. Br. leaves. *Biological research* 47, p. 32.
- Chaira, N., Ferchichi, A., Mrabet, A. and Sghairoun, M. 2007. Chemical composition of the flesh and the pit of date palm fruit and radical scavenging activity of their extracts. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS* 10(13), pp. 2202–2207.

- Chen, H., Cai, W., Chu, E.S.H., Tang, J., Wong, C.C., Wong, S.H., Sun, W., Liang, Q., Fang, J., Sun, Z. and Yu, J. 2017. Hepatic cyclooxygenase-2 overexpression induced spontaneous hepatocellular carcinoma formation in mice. *Oncogene* 36(31), pp. 4415–4426.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X. and Zhao, L. 2018. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 9(6), pp. 7204–7218.
- Chinelo, C.E., Ezinwanne, N.E., Chizoba, A.O., Martina, C.A., Chineye, N.U., Somtochukwu, A.E. and Uchechi, L.I. 2019. Evaluation of Antimicrobial Activities of Crude Methanol Extract of Phoenix dactylifera Seeds on Clinical Isolates of Different Strains of *E. coli*. *International journal of biochemistry research & review*, pp. 1–7.
- Chovatiya, R. and Medzhitov, R. 2014. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Molecular Cell* 54(2), pp. 281–288.
- Chu, A.L., Stochl, J., Lewis, G., Zammit, S., Jones, P.B. and Khandaker, G.M. 2019. Longitudinal association between inflammatory markers and specific symptoms of depression in a prospective birth cohort. *Brain, Behavior, and Immunity* 76, pp. 74–81.
- Croft, M. and Siegel, R.M. 2017. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nature Reviews. Rheumatology* 13(4), pp. 217–233.
- Deng, Z.-C., Zhao, P., Cao, C., Sun, S.-F., Zhao, F., Lu, C.-Y. and Ma, H.-Y. 2014. C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental and therapeutic medicine* 7(2), pp. 443–446.
- Dinarello, C.A. 2011. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 117(14), pp. 3720–3732.
- Donath, M.Y. 2016. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 59(4), pp. 679–682.
- Duntas, L.H., Professor of Endocrinology, Evgenidion Hospital, Thyroid Unit, University of Athens, Greece, Hubalewska-Dydejczyk, A. and Professor of Endocrinology, Department of Endocrinology, Jagiellonian University, Collegium Medicum, Krakow, Poland 2015. Selenium and inflammation— potential use and future perspectives. *US endocrinology* 11(02), p. 97.
- El Fouhil, A.F., Ahmed, A.M., Atteya, M., Mohamed, R.A., Moustafa, A.S. and Darwish, H.H. 2013. An extract from date seeds stimulates endogenous insulin secretion in streptozotocin-

induced type I diabetic rats. *Functional Foods in Health and Disease* 3(11), p. 441.

- El-Far, A.H., Ahmed, H.A. and Shaheen, H.M. 2016. Dietary Supplementation of Phoenix dactylifera Seeds Enhances Performance, Immune Response, and Antioxidant Status in Broilers. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2016, p. 5454963.
- Eskilsson, A., Matsuwaki, T., Shionoya, K., Mirrasekhian, E., Zajdel, J., Schwaninger, M., Engblom, D. and Blomqvist, A. 2017. Immune-Induced Fever Is Dependent on Local But Not Generalized Prostaglandin E2 Synthesis in the Brain. *The Journal of Neuroscience* 37(19), pp. 5035–5044.
- Francés, D.E., Motiño, O., Agrá, N., González-Rodríguez, Á., Fernández-Álvarez, A., Cucarella, C., Mayoral, R., Castro-Sánchez, L., García-Casarrubios, E., Boscá, L., Carnovale, C.E., Casado, M., Valverde, Á.M. and Martín-Sanz, P. 2015. Hepatic cyclooxygenase-2 expression protects against diet-induced steatosis, obesity, and insulin resistance. *Diabetes* 64(5), pp. 1522–1531.
- Frangogiannis, N.G. 2017. The role of transforming growth factor (TGF)- β in the infarcted myocardium. *Journal of thoracic disease* 9(Suppl 1), pp. S52–S63.
- Fullerton, J.N., O'Brien, A.J. and Gilroy, D.W. 2014. Lipid mediators in immune dysfunction after severe inflammation. *Trends in Immunology* 35(1), pp. 12–21.
- Gjevestad, G.O., Holven, K.B. and Ulven, S.M. 2015. Effects of exercise on gene expression of inflammatory markers in human peripheral blood cells: A systematic review. *Current cardiovascular risk reports* 9(7), p. 34.
- Gorska-Ciebiada, M., Saryusz-Wolska, M., Borkowska, A., Ciebiada, M. and Loba, J. 2015. Serum levels of inflammatory markers in depressed elderly patients with diabetes and mild cognitive impairment. *Plos One* 10(3), p. e0120433.
- Guo, N., Wang, W.-Q., Gong, X.-J., Gao, L., Yang, L.-R., Yu, W.-N., Shen, H.-Y., Wan, L.-Q., Jia, X.-F., Wang, Y.-S. and Zhao, Y. 2017. Study of recombinant human interleukin-12 for treatment of complications after radiotherapy for tumor patients. *World journal of clinical oncology* 8(2), pp. 158–167.
- Gutiérrez, D.M.A., Bah, M., Garduño, M.L.R., Mendoza, S.O.M. and Serrano, V.C. 2014. Anti-Inflammatory and Antioxidant

Activities of Methanol Extracts and Alkaloid Fractions of four Mexican Medicinal Plants of Solanaceae. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 11(3), p. 259.

- Hanna, V.S. and Hafez, E.A.A. 2018. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *Journal of advanced research* 11, pp. 23–32.
- Höcherl, K., Schmidt, C. and Bucher, M. 2009. COX-2 inhibition attenuates endotoxin-induced downregulation of organic anion transporters in the rat renal cortex. *Kidney International* 75(4), pp. 373–380.
- Hoensch, H.P. and Oertel, R. 2015. The value of flavonoids for the human nutrition: Short review and perspectives. *Clinical Nutrition Experimental* 3, pp. 8–14.
- Holbrook, J., Lara-Reyna, S., Jarosz-Griffiths, H. and McDermott, M. 2019. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 8.
- Hughes, A. and Kumari, M. 2017. Associations of C-reactive protein and psychological distress are modified by antidepressants, supporting an inflammatory depression subtype: Findings from UKHLS. *Brain, Behavior, and Immunity* 66, pp. 89–93.
- Jones, S.A., Takeuchi, T., Aletaha, D., Smolen, J., Choy, E.H. and McInnes, I. 2018. Interleukin 6: The biology behind the therapy. *Considerations in Medicine* 2(1), pp. 2–6.
- Kalantarip, T.P., Asadi-Shek, M., Basiri, M. and Najar, A.G. 2012. Cerebroprotective Effect of Date Seed Extract (*Phoenix dactylifera*) on Focal Cerebral Ischemia in Male Rats. *Journal of Biological Sciences* 12(3), pp. 180–185.
- Kang, J., Lee, M.S., Copland, J.A., Luxon, B.A. and Gorenstein, D.G. 2008. Combinatorial selection of a single stranded DNA thioaptamer targeting TGF-beta1 protein. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18(6), pp. 1835–1839.
- Kapur, R., Heitink-Pollé, K.M.J., Porcelijn, L., Bentlage, A.E.H., Bruin, M.C.A., Visser, R., Roos, D., Schasfoort, R.B.M., de Haas, M., van der Schoot, C.E. and Vidarsson, G. 2015. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. *Blood* 125(11), pp. 1793–1802.
- Kehili, H.E., Zerizer, S., Beladjila, K.A. and Kabouche, Z. 2016. Anti-inflammatory effect of Algerian date fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food and agricultural immunology* 27(6), pp. 820–829.

- Khandaker, G.M., Zammit, S., Burgess, S., Lewis, G. and Jones, P.B. 2018. Association between a functional interleukin 6 receptor genetic variant and risk of depression and psychosis in a population-based birth cohort. *Brain, Behavior, and Immunity* 69, pp. 264–272.
- Kim, K.-W., Kim, B.-M., Moon, H.-W., Lee, S.-H. and Kim, H.-R. 2015. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 17, p. 41.
- Kim, S., Joe, Y., Surh, Y.-J. and Chung, H.T. 2018. Differential Regulation of Toll-Like Receptor-Mediated Cytokine Production by Unfolded Protein Response. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2018, p. 9827312.
- Kirkby, N.S., Chan, M.V., Zaiss, A.K., Garcia-Vaz, E., Jiao, J., Berglund, L.M., Verdu, E.F., Ahmetaj-Shala, B., Wallace, J.L., Herschman, H.R., Gomez, M.F. and Mitchell, J.A. 2016. Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF- κ B and NFAT transcriptional pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(2), pp. 434–439.
- Kulkarni, O.P., Lichtnekert, J., Anders, H.-J. and Mulay, S.R. 2016. The Immune System in Tissue Environments Regaining Homeostasis after Injury: Is “Inflammation” Always Inflammation? *Mediators of Inflammation* 2016, p. 2856213.
- Lee, E.-J., Lee, S.J., Kim, J.-H., Kim, K.-J., Yang, S.-H., Jeong, K.-Y. and Seong, J. 2016. Radiation Inhibits Interleukin-12 Production via Inhibition of C-Rel through the Interleukin-6/ Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Signaling Pathway in Dendritic Cells. *Plos One* 11(1), p. e0146463.
- Li, A.-N., Li, S., Zhang, Y.-J., Xu, X.-R., Chen, Y.-M. and Li, H.-B. 2014. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients* 6(12), pp. 6020–6047.
- Li, M.O. and Flavell, R.A. 2008. TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell* 134(3), pp. 392–404.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M.T., Wang, S., Liu, H. and Yin, Y. 2016. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* 8(3), p. 167.
- Liu, B., Qu, L. and Yan, S. 2015. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer cell international* 15, p. 106.

- Liu, Y.-Z., Wang, Y.-X. and Jiang, C.-L. 2017. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Frontiers in Human Neuroscience* 11, p. 316.
- Long, X., Ye, Y., Zhang, L., Liu, P., Yu, W., Wei, F., Ren, X. and Yu, J. 2016. IL-8, a novel messenger to cross-link inflammation and tumor EMT via autocrine and paracrine pathways (Review). *International Journal of Oncology* 48(1), pp. 5–12.
- Lubrano, V. and Balzan, S. 2015. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World journal of experimental medicine* 5(1), pp. 21–32.
- Mabey, T. and Honsawek, S. 2015. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World journal of orthopedics* 6(1), pp. 95–105.
- Majid, M., Khan, M.R., Shah, N.A., Ul Haq, I., Farooq, M.A., Ullah, S., Sharif, A., Zahra, Z., Younis, T. and Sajid, M. 2015. Studies on phytochemical, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic activities of *Euphorbia dracunculoides*. *BMC complementary and alternative medicine* 15, p. 349.
- Malekzadeh, A., Van de Geer-Peeters, W., De Groot, V., Teunissen, C.E., Beckerman, H. and TREFAMS-ACE Study Group 2015. Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro- and anti-inflammatory cytokines? *Disease markers* 2015, p. 758314.
- Maric, J., Ravindran, A., Mazzurana, L., Björklund, Å.K., Van Acker, A., Rao, A., Friberg, D., Dahlén, S.-E., Heinemann, A., Konya, V. and Mjösberg, J. 2018. Prostaglandin E2 suppresses human group 2 innate lymphoid cell function. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141(5), p. 1761–1773.e6.
- Markovič, T., Jakopin, Ž., Dolenc, M.S. and Mlinarič-Raščan, I. 2017. Structural features of subtype-selective EP receptor modulators. *Drug Discovery Today* 22(1), pp. 57–71.
- Masmoudi-Allouche, F., Touati, S., Mnafigui, K., Gharsallah, N., Feki, A.E. and Allouche, N. 2016. Phytochemical profile, antioxidant, antibacterial, antidiabetic and anti-obesity activities of fruits and pits from date palm (*Phoenix dactylifera* L.) grown in south of Tunisia. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*.
- Mattera, R., Benvenuto, M., Giganti, M.G., Tresoldi, I., Pluchinotta, F.R., Bergante, S., Tettamanti, G., Masuelli, L., Manzari, V., Modesti, A. and Bei, R. 2017. Effects of Polyphenols on Oxidative Stress-Mediated Injury in Cardiomyocytes. *Nutrients* 9(5).

- Meydani, M. and Hasan, S.T. 2010. Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients* 2(7), pp. 737–751.
- Mohamed, R.M.A., Fageer, A.S.M., Eltayeb, M.M. and Mohamed Ahmed, I.A. 2014. Chemical composition, antioxidant capacity, and mineral extractability of Sudanese date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits. *Food science & nutrition* 2(5), pp. 478–489.
- Mozos, I., Malainer, C., Horbańczuk, J., Gug, C., Stoian, D., Luca, C.T. and Atanasov, A.G. 2017. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. *Frontiers in immunology* 8, p. 1058.
- Ndoye Foe, F.M.-C., Tchinang, T.F.K., Nyegue, A.M., Abdou, J.-P., Yaya, A.J.G., Tchinda, A.T., Essame, J.-L.O. and Etoa, F.-X. 2016. Chemical composition, in vitro antioxidant and anti-inflammatory properties of essential oils of four dietary and medicinal plants from Cameroon. *BMC complementary and alternative medicine* 16, p. 117.
- Niazi, S., Khan, I.M., Rasheed, S., Niazi, F., Shoaib, M., Raza, H., Iqbal, M.W. 2017. An Overview: Date Palm Seed Coffee, a Functional Beverage. *Int J Public Health and Health Systems* 2(2), pp 18–25.
- Nile, S.H., Ko, E.Y., Kim, D.H. and Keum, Y.-S. 2016. Screening of ferulic acid related compounds as inhibitors of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 with anti-inflammatory activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 26(1), pp. 50–55.
- Nørregaard, R., Kwon, T.-H. and Frøkiær, J. 2015. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney research and clinical practice* 34(4), pp. 194–200.
- O’Callaghan, G. and Houston, A. 2015. Prostaglandin E2 and the EP receptors in malignancy: possible therapeutic targets? *British Journal of Pharmacology* 172(22), pp. 5239–5250.
- de Oliveira, C.M.B., Sakata, R.K., Issy, A.M., Gerola, L.R. and Salomão, R. 2011. Cytokines and pain. *Revista brasileira de anestesiologia* 61(2), pp. 255–9, 260.
- Orabi, S.H. and Shawky, S.M. 2014. Effect Of Date Palm (*Phoenix Dactylifera*) Seeds Extracts On Hematological, Biochemical Parameters And Some Fertility Indices In Male Rats. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*.

- Osimo, E.F., Cardinal, R.N., Jones, P.B. and Khandaker, G.M. 2018. Prevalence and correlates of low-grade systemic inflammation in adult psychiatric inpatients: An electronic health record-based study. *Psychoneuroendocrinology* 91, pp. 226–234.
- Pang, L.Y., Hurst, E.A. and Argyle, D.J. 2016. Cyclooxygenase-2: A Role in Cancer Stem Cell Survival and Repopulation of Cancer Cells during Therapy. *Stem cells international* 2016, p. 2048731.
- Pannunzio, A. and Coluccia, M. 2018. Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 Inhibitors in Cancer: A Review of Oncology and Medicinal Chemistry Literature. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 11(4).
- Platat, C. and M Habib, H. 2014. Identification of date seeds varieties patterns to optimize nutritional benefits of date seeds. *Journal of nutrition & food sciences* s8.
- Popa, C., Netea, M.G., van Riel, P.L.C.M., van der Meer, J.W.M. and Stalenhoef, A.F.H. 2007. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research* 48(4), pp. 751–762.
- Rahmani, A.H., Aly, S.M., Ali, H., Babiker, A.Y., Srikar, S. and Khan, A.A. 2014. Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-tumour activity. *International journal of clinical and experimental medicine* 7(3), pp. 483–491.
- Ravi, L. 2017. Bioactivity of *Phoenix dactylifera* seed and its phytochemical analysis. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*.
- Rechenberg, D.-K., Galicia, J.C. and Peters, O.A. 2016. Biological markers for pulpal inflammation: A systematic review. *Plos One* 11(11), p. e0167289.
- Ricciotti, E. and FitzGerald, G.A. 2011. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31(5), pp. 986–1000.
- Ridker, P.M. and Lüscher, T.F. 2014. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *European Heart Journal* 35(27), pp. 1782–1791.
- Ruiz, S., Pergola, P.E., Zager, R.A. and Vaziri, N.D. 2013. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney International*

83(6), pp. 1029–1041.

- Salah, E.B.S.-B., Flamini, G., El Arem, A., Issaoui, M., Dabbou, S., BenYahia, L., Ferchichi, A., Hammami, M. and Achour, L. 2012. Compositional characteristics and aromatic profile of date palm seeds from seven varieties grown in Tunisia. *International journal of food science & technology* 47(9), pp. 1903–1908.
- Saryono, Dardjito, E., Proverawati, A., Sumeru, A., Setiyani, R., Upoyo, A.S. and Kamaludin, R. 2019. Date seeds (*Phoenix dactylifera* L.) consumption as anti-inflammatory and immunostimulant: a systematic review. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 250, p. 012038.
- Saryono, S., Rahmawati, E., Heryanto, H., Hapsari, E. and Hidayat, A. 2016. Antioxidant enzyme status on rat after date seeds (*Phoenix dactylifera*) steeping treatment. *International Journal of Research in Medical Sciences*, pp. 1893–1896.
- Saryono, S., Rahmawati, Eni, Hidayat, A.I., Hisni, D. and Proverawati, A. 2017. Plasma Malondialdehyde and Vitamin E Levels after Date Palm Seeds (*Phoenix dactylifera*) Steeping Administration. *Asian Journal of Clinical Nutrition* 9(3), pp. 131–136.
- Saryono, S., Rahmawati, E, Proverawat, A. and Hisni, D. 2017. Effect of Antioxidant Status and Oxidative Stress Products in Pre-menopausal Women after Treatment with Date Seed Powder (*Phoenix dactylifera* L.): A Study on Women in Indonesia. *Pakistan Journal of Nutrition* 16(6), pp. 477–481.
- Saryono, S., Sumeru, A., Proverawati, A. and Efendi, F. 2018. Decreasing Carbon Tetrachloride Toxicity using Date-seed (*Phoenix dactylifera* L.) Steeping in Rats. *Toxicology and environmental health sciences* 10(2), pp. 139–145.
- Saryono, S., Taufik, A., Proverawati, A. and Efendi, F. 2019. Dietary supplementation of *Phoenix dactylifera* L. seeds decreases pro-inflammatory mediators in CCl₄-induced rats. *Journal of Herbmmed Pharmacology* 8(3), pp. 212–217.
- Saryono, S., Warsinah, W., Isworo, A. and Efendi, F. 2019. Anti-inflammatory effect of date seeds (*Phoenix dactylifera* L) on carrageenan-induced edema in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 17(12), p. 2455.
- Schwingshackl, L., Christoph, M. and Hoffmann, G. 2015. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 7(9), pp. 7651–7675.

- Serhan, C.N. 2010. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *The American Journal of Pathology* 177(4), pp. 1576–1591.
- Shen, J., Xiao, Z., Zhao, Q., Li, M., Wu, X., Zhang, L., Hu, W. and Cho, C.H. 2018. Anti-cancer therapy with TNF α and IFN γ : A comprehensive review. *Cell Proliferation* 51(4), p. e12441.
- Shimizu, M. 2017. Multifunctions of dietary polyphenols in the regulation of intestinal inflammation. *Journal of food and drug analysis* 25(1), pp. 93–99.
- Shukla, P. and Maurya, H. 2018. A Comprehensive Review on Liver Sepsis and Its Effect on Human Physiology. *International Journal of Recent Advances in science and technology*.
- Siljehav, V., Hofstetter, A.M., Leifsdottir, K. and Herlenius, E. 2015. Prostaglandin E2 Mediates Cardiorespiratory Disturbances during Infection in Neonates. *The Journal of Pediatrics* 167(6), p. 1207–13.e3.
- Simmons, D.L., Wagner, D. and Westover, K. 2000. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, cyclooxygenase 2, and fever. *Clinical Infectious Diseases* 31 Suppl 5, pp. S211-8.
- Sokolowska, M., Chen, L.-Y., Liu, Y., Martinez-Anton, A., Qi, H.-Y., Logun, C., Alsaaty, S., Park, Y.H., Kastner, D.L., Chae, J.J. and Shelhamer, J.H. 2015. Prostaglandin E2 Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation through EP4 Receptor and Intracellular Cyclic AMP in Human Macrophages. *Journal of Immunology* 194(11), pp. 5472–5487.
- Soysal, P., Stubbs, B., Lucato, P., Luchini, C., Solmi, M., Peluso, R., Sergi, G., Isik, A.T., Manzano, E., Maggi, S., Maggio, M., Prina, A.M., Cosco, T.D., Wu, Y.-T. and Veronese, N. 2016. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 31, pp. 1–8.
- Suen, J., Thomas, J., Kranz, A., Vun, S. and Miller, M. 2016. Effect of flavonoids on oxidative stress and inflammation in adults at risk of cardiovascular disease: A systematic review. *Healthcare (Basel)* 4(3).
- Sugimoto, M.A., Sousa, L.P., Pinho, V., Perretti, M. and Teixeira, M.M. 2016. Resolution of inflammation: what controls its onset? *Frontiers in immunology* 7, p. 160.
- Tallima, H. and El Ridi, R. 2018. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits - A review. *Journal of advanced research* 11, pp. 33–41.

- Tecchio, C. and Cassatella, M.A. 2014. Neutrophil-derived cytokines involved in physiological and pathological angiogenesis. *Chemical immunology and allergy* 99, pp. 123–137.
- Varela, M.L., Mogildea, M., Moreno, I. and Lopes, A. 2018. Acute inflammation and metabolism. *Inflammation* 41(4), pp. 1115–1127.
- Veza, T., Rodríguez-Nogales, A., Algieri, F., Utrilla, M.P., Rodríguez-Cabezas, M.E. and Galvez, J. 2016. Flavonoids in inflammatory bowel disease: A review. *Nutrients* 8(4), p. 211.
- Waly, M.I., Al-Ghafri, B.R., Guizani, N. and Rahman, M.S. 2015. Phytonutrient Effects of Date Pit Extract against Azoxymethane-Induced Oxidative Stress in the Rat Colon. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16(8), pp. 3473–3477.
- Wang, J., Leung, K.-S., Chow, S.K.-H. and Cheung, W.-H. 2017. Inflammation and age-associated skeletal muscle deterioration (sarcopaenia). *Journal of orthopaedic translation* 10, pp. 94–101.
- Wang, P., Li, X., Wang, J., Gao, D., Li, Y., Li, H., Chu, Y., Zhang, Z., Liu, H., Jiang, G., Cheng, Z., Wang, S., Dong, J., Feng, B., Chard, L.S., Lemoine, N.R. and Wang, Y. 2017. Re-designing Interleukin-12 to enhance its safety and potential as an anti-tumor immunotherapeutic agent. *Nature Communications* 8(1), p. 1395.
- Wang, W., Qin, J.-J., Li, X., Tao, G., Wang, Q., Wu, X., Zhou, J., Zi, X. and Zhang, R. 2018. Prevention of prostate cancer by natural product MDM2 inhibitor GS25: in vitro and in vivo activities and molecular mechanisms. *Carcinogenesis* 39(8), pp. 1026–1036.
- Wang, W.-Y., Tan, M.-S., Yu, J.-T. and Tan, L. 2015. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Annals of translational medicine* 3(10), p. 136.
- Weaver, J.R., Nadler, J.L. and Taylor-Fishwick, D.A. 2015. Interleukin-12 (IL-12)/STAT4 Axis Is an Important Element for β -Cell Dysfunction Induced by Inflammatory Cytokines. *Plos One* 10(11), p. e0142735.
- Yang, K.-L., Chang, W.-T., Hong, M.-Y., Hung, K.-C. and Chuang, C.-C. 2017. Prevention of TGF- β -induced early liver fibrosis by a maleic acid derivative anti-oxidant through suppression of ROS, inflammation and hepatic stellate cells activation. *Plos One* 12(4), p. e0174008.
- Yasin, B.R., El-Fawal, H.A.N. and Mousa, S.A. 2015. Date (Phoenix dactylifera) Polyphenolics and Other Bioactive Compounds: A Traditional Islamic Remedy's Potential in Prevention of Cell

Damage, Cancer Therapeutics and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences* 16(12), pp. 30075–30090.

- Yu, J., Bi, X., Yu, B. and Chen, D. 2016. Isoflavones: Anti-Inflammatory Benefit and Possible Caveats. *Nutrients* 8(6).
- Yusuf, A.O., Buraimoh, A.A., Agbon, A.N., Raji, K.B. and Akpulu, P.S. 2017. Preliminary histological studies on the effect of aqueous fruit extract of phoenix dactylifera l. (date palm) on lead acetate-induced cerebellar damages in wistar rats. *African Journal of Cellular Pathology* 8(1), pp. 1–8.
- Zasłona, Z., Pålsson-McDermott, E.M., Menon, D., Haneklaus, M., Flis, E., Prendeville, H., Corcoran, S.E., Peters-Golden, M. and O’Neill, L.A.J. 2017. The Induction of Pro-IL-1 β by Lipopolysaccharide Requires Endogenous Prostaglandin E2 Production. *Journal of Immunology* 198(9), pp. 3558–3564.
- Zelenay, S., van der Veen, A.G., Böttcher, J.P., Snelgrove, K.J., Rogers, N., Acton, S.E., Chakravarty, P., Girotti, M.R., Marais, R., Quezada, S.A., Sahai, E. and Reis e Sousa, C. 2015. Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity. *Cell* 162(6), pp. 1257–1270.
- Zhang, C.-R., Aldosari, S.A., Vidyasagar, P.S.P.V., Shukla, P. and Nair, M.G. 2017. Health-benefits of date fruits produced in Saudi Arabia based on in vitro antioxidant, anti-inflammatory and human tumor cell proliferation inhibitory assays. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences* 16(3), pp. 287–293.
- Zhang, Y., Liang, D., Dong, L., Ge, X., Xu, F., Chen, W., Dai, Y., Li, H., Zou, P., Yang, S. and Liang, G. 2015. Anti-inflammatory effects of novel curcumin analogs in experimental acute lung injury. *Respiratory Research* 16, p. 43.
- Zotova, N.V., Chereshev, V.A. and Gusev, E.Y. 2016. Systemic inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process. *Plos One* 11(5), p. e0155138.

Indeks

A

adenosin., 9
aktivasi, 13, 14, 15, 19, 22, 23, 24, 25,
29, 33, 34, 35, 37, 41, 47, 62, 63, 72,
74, 75
alanin aminotransferase (ALT),, 41
alkalin fosfatase (ALP),, 41
alkaloid., 39, 40, 70
alkaloid., 2
antibakteri., 2
anti-inflamasi, 2, 3, 4, 19, 23, 29, 32,
34, 35, 36, 37, 39, 40, 43, 44, 45, 47,
49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 58, 62, 63,
66, 69, 70, 73, 76
anti-inflamasi non-steroid (AINS), 2
antioksidan., 2, 39, 45, 49, 50, 52, 58
antosianin., 39
antraquinon., 40
asam arakidonat, 19, 22, 24, 25, 26, 61,
63, 64, 68
asam fenolik., 39
asam oleat, 39, 40
aspartat amino- transferase (AST),, 41

B

basofil., 10
biji kurma, 2, 3, 4, 39, 40, 41, 44, 45,
49, 50, 52, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 65,
66, 68, 70, 72, 73, 76, 77, 79
bradikinin., 5, 6, 9, 10, 22, 24

C

chemokine, 32
cyclic guanosine monophosphat
(cGMP),, 26

D

dolor., 5, 65

E

eosinofil, 10, 17, 19, 23, 25, 34
eosinofilia, 8

F

ferrulic, 39
fitokimia, 39, 40
flavonoid., 39, 40, 56, 70, 73, 76, 79
fosfor., 40

G

gamma glutamil transferase (GGT), 41
glikosida., 40
glutamat, 9, 39
growth factor., 19, 32, 48
gula pereduksi., 40

H

histamin., 5, 6, 8, 16, 21, 22, 48
hydroxycinnamic acid, 39

I

inducible nitric oxide synthase (iNOS),,
6
Inflamasi, 2, 5, 6, 7, 13, 16, 17, 18, 44,
48, 62, 71
Inflamasi akut, 6, 13
Inflamasi kronis, 17, 18

interferon gamma (IFN- γ), 37
interferon., 31, 32
interleukin, 1, 8, 21, 22, 31, 32, 33, 41,
43, 51, 58, 85, 87
interleukin-1 (IL-1), 31
Isoflavon, 52

J

Janus kinase (JAK), 21

K

kadmium., 40
kalor., 5, 65
kalsium., 40
karbohidrat., 40
karotenoid., 39
kemokin, 22, 29, 32, 36, 43, 51, 62
kemotaksis, 11, 21, 22, 23, 25, 37
Kemotaksis, 11, 14, 22, 29, 38
kinin, 22, 24
Komplemen, 23, 29
kromium, 40

L

laktat dehidrogenase (LDH), 41
leptin, 1
Leukopenia, 8
leukositosis, 8
leukotrien, 9, 10, 13, 22, 26, 29, 38, 51
limfosit, 10, 11, 17, 18, 19, 21, 22, 24,
31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 43, 47, 48,
75, 76, 77
Limfositosis, 8
lipoksigenase., 26, 29
lipoksin, 26, 29, 38

M

magnesium., 40
makrofag., 10, 13, 17, 22, 27, 33, 34,
37, 47, 53, 56, 57, 67, 69, 71
mangan., 40

MCP-1, 1, 43, 55
MDA, 56, 76
mineral., 2
mitogen-activated protein kinase
(MAPK), 21
monocyte chemoattractant protein-1
(MCP-1), 1
monosit., 10, 23, 33, 34, 35, 36, 37, 55,
57, 69, 71

N

nerve growth factor., 9
neutrofil., 10, 11, 17, 23, 24, 32, 35, 36,
37, 47
Neutrofilia, 8
NF- κ B, 5, 6, 28, 34, 36, 41, 45, 48, 49,
50, 56, 69, 72, 74
nitrit oksida, 5, 18, 27, 28, 51
Nitrit Oksida (NO), 26
NO, 14, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 33, 36,
37, 43, 45, 48, 52, 56, 57, 69, 76, 81
nuclear factor kappa-B (NF- κ B), 21

O

obesitas, 1, 5, 6, 18, 40, 72
osteopontin, 1

P

p-coumaric., 39, 55
PECAM-1, 11, 56
PGE₂., 9, 38, 45, 48, 56, 63
PGI₁., 9
phospholipase A2, 23
platelet activating factor (PAF), 22
platelet-activating factor, 23
polifenol, 2, 39, 40, 44, 49, 50, 52, 54,
58, 70, 73, 79
potassium., 40
pro-inflamasi, 1, 3, 5, 7, 13, 18, 19, 23,
27, 28, 29, 32, 35, 36, 43, 48, 49, 50,
51, 52, 53, 54, 55, 56, 61, 62, 64, 77

prostaglandin, 5, 7, 11, 13, 18, 21, 22,
26, 49, 51, 61, 63, 64, 67, 68, 69, 89
Prostaglandins,, 23
prostasiklin, 26, 62
protein,, 22, 39, 40, 71
protocatechuic,, 39

R

reactive oxygen species (ROS), 6
rubor,, 5

S

sel mast, 13, 14, 16, 19, 21, 22, 23, 24,
26, 47
sel plasma, 10, 17, 19
selenium,, 39, 40, 58
seng,, 40
senyawa fenol, 39, 45, 50, 76
serat,, 2, 39, 72
serotonin,, 5, 8, 9, 21, 22
*signal transducer and activator of
transcription* (STAT)., 21
siklooksigenase (COX), 6
sitokin pro-inflamasi, 1, 6, 19, 21, 31,
34, 35, 36, 37, 41, 48, 51, 52, 53, 54,
55, 58, 67
sitokrom P450, 26, 68
sodium,, 40

steroid,, 40, 70
sterol,, 39, 40
substansi P, 22, 25
*systemic inflammatory response
syndrome* (SIRS)., 7

T

tanin,, 39, 40
tembaga, 40, 58
tokoferol, 39
Toll-like receptor, TLR, 5, 50
triterpen, 39, 40
tromboksan, 13, 26, 62, 63
tumor necrosis factor (TNF)- α ., 1
tumor,, 5, 65

V

vascular endothelial growth factor
(VEGF), 41
vasodilatasi, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 22,
23, 25, 26, 27, 43, 48, 67
VECAM-1, 56
vitamin C., 39, 79
vitamin,, 2, 76

Z

zat besi,, 40