

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Inflamasi

2.1.1 Inflamasi Akut

Inflamasi akut merupakan respons segera dan dini terhadap jejas yang dirancang untuk mengirimkan leukosit ke tempat jejas. Di tempat jejas, leukosit membersihkan setiap mikroba yang menginvasi dan memulai proses penguraian jaringan nekrotik. Proses ini memiliki dua komponen utama, yaitu perubahan vaskular dan kejadian yang terjadi pada sel. Komponen utama ini dapat dilihat pada gambar 2.1. Pada perubahan vaskular, terjadi peningkatan aliran darah (vasodilatasi) dan perubahan struktural yang memungkinkan protein plasma untuk meninggalkan sirkulasi (peningkatan permeabilitas vaskular). Hal tersebut dapat terjadi karena adanya perubahan dalam kaliber pembuluh darah. Pada inflamasi akut juga terjadi emigrasi leukosit dari mikrosirkulasi dan akumulasinya di fokus jejas sebagai bentuk kejadian yang terjadi pada sel.^{2,21,22,23}

Rentetan bertingkat (kaskade) kejadian pada inflamasi akut diintegrasikan oleh pelepasan lokal mediator kimiawi. Perubahan vaskular dan rekrutmen sel menentukan tiga dari lima tanda lokal klasik inflamasi akut, yaitu panas (*kalor*), merah (*rubor*), dan pembengkakan (*tumor*). Dua gambaran kardinal tambahan pada inflamasi akut, yaitu nyeri (*dolor*) dan hilangnya fungsi (*functio laesa*), terjadi akibat perluasan mediator dan kerusakan yang diperantarai leukosit.^{2,21,22,23}

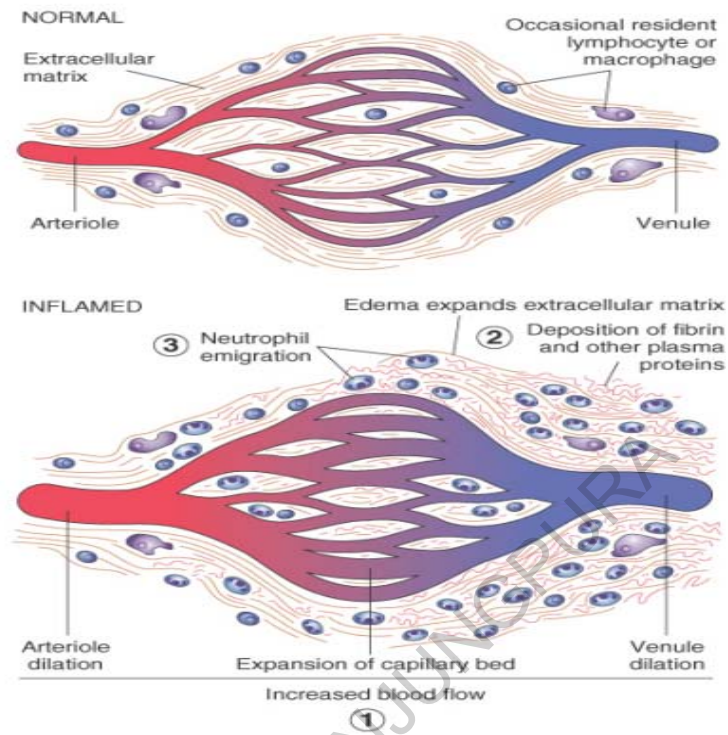
a. Perubahan Vaskular

Perubahan vaskular ditandai dengan adanya perubahan pada kaliber dan aliran pembuluh darah. Perubahan ini dimulai relatif lebih cepat setelah jejas terjadi, tetapi dapat berkembang dengan kecepatan yang beragam, bergantung pada sifat dan keparahan jejas asalnya.^{2,21,22,23}

Vasodilatasi arteriol terjadi setelah vasokonstriksi sementara yang mengakibatkan peningkatan aliran darah dan penyumbatan lokal (hiperemia) pada aliran darah kapiler selanjutnya. Pelebaran pembuluh darah ini merupakan penyebab timbulnya warna merah (eritema) dan hangat yang secara khas terlihat pada inflamasi akut (gambar 2.1).^{2,21,22}

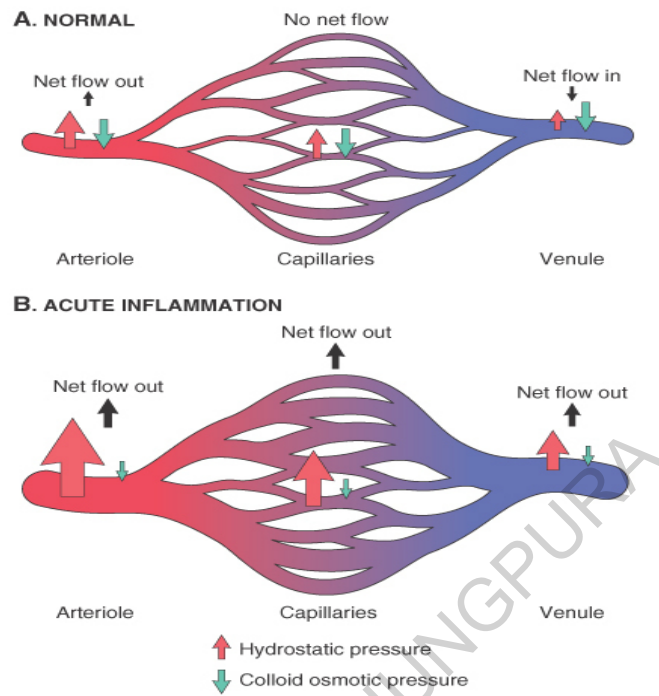
Di sisi lain, mikrovaskulatur menjadi lebih permeabel yang mengakibatkan masuknya cairan kaya protein ke dalam jaringan ekstrasvaskular. Hal ini menyebabkan sel darah merah menjadi lebih terkonsentrasi dengan baik sehingga meningkatkan viskositas darah dan memperlambat sirkulasi. Secara mikroskopik perubahan ini digambarkan oleh dilatasi pada sejumlah pembuluh darah kecil yang dipadati oleh eritrosit. Proses tersebut dinamakan statis.^{2,21,22}

Saat terjadi statis, leukosit (terutama neutrofil) mulai keluar dari aliran darah dan berakumulasi di sepanjang permukaan endotel pembuluh darah. Proses ini disebut dengan marginasi. Setelah melekat pada endotel, leukosit menyelip di antara sel tersebut dan bermigrasi melewati dinding pembuluh darah menuju jaringan interstisial.^{2,21,22}



Gambar 2.1 Manifestasi Lokal Utama pada Inflamasi Akut: (1) dilatasi pembuluh darah (menyebabkan eritema dan hangat), (2) ekstrasvasi cairan plasma dan protein (edema), dan (3) emigrasi dan akumulasi leukosit di tempat jejas²

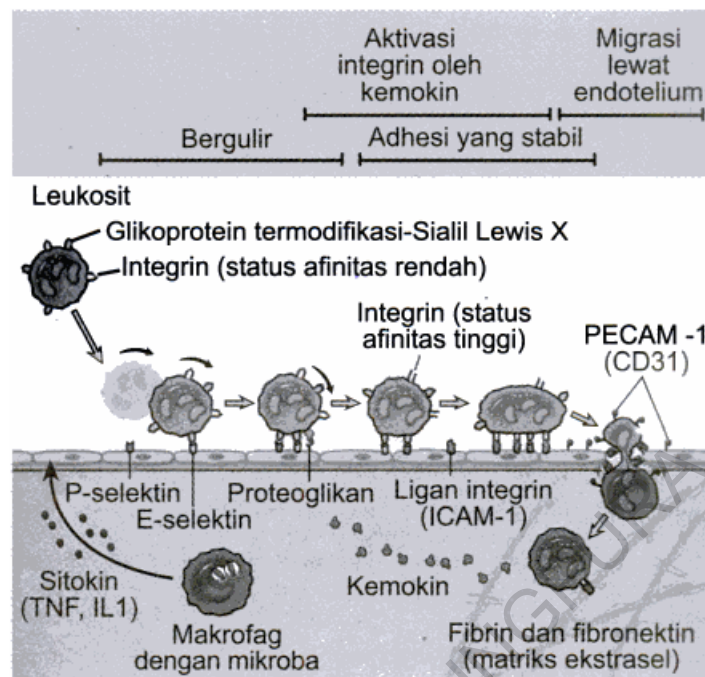
Bentuk perubahan vaskular selanjutnya adalah peningkatan permeabilitas vaskular. Pada tahap paling awal inflamasi, vasodilatasi arteriol dan aliran darah yang bertambah meningkatkan tekanan hidrostatis intravaskular serta pergerakan cairan dari kapiler. Cairan ini, yang dinamakan transudat, pada dasarnya merupakan ultrafiltrat plasma darah dan mengandung sedikit protein. Namun demikian, transudasi segera menghilang dengan meningkatnya permeabilitas vaskular yang memungkinkan pergerakan cairan kaya protein, bahkan sel ke dalam interstisium (disebut eksudat). Cairan kaya protein yang hilang ke dalam ruang perivaskular menurunkan tekanan osmotik intravaskular dan meningkatkan tekanan osmotik cairan interstisial. Hasilnya adalah air dan ion mengalir ke dalam jaringan ekstrasvaskular; akumulasi cairan ini dinamakan edema (gambar 2.1 dan 2.2).^{2,21,22}



Gambar 2.2 Tekanan Darah dan Tekanan Osmotik Koloid Plasma pada Mikrosirkulasi Normal dan yang Meradang²

b. Kejadian-kejadian Selular

Fungsi inflamasi yang penting adalah membawa leukosit ke tempat jejas. Rangkaian kejadian ini dinamakan ekstravasasi dan dapat dibagi menjadi tiga tahap, yaitu (gambar 2.3):^{2,21}



Gambar 2.3 Proses Multi Tahap Migrasi Leukosit Lewat Pembuluh Darah, yang Terlihat Di sini Untuk Sel-sel Neutrofil²¹

1. Marginisasi, pengguliran (*rolling*), dan adhesi leukosit pada endotelium.
2. Transmigrasi melewati endotelium (*diapedesis*).
3. Migrasi dalam jaringan interstisial menuju rangsangan kemotaktik.

c. Mediator Kimiawi Inflamasi

Mediator dapat bersirkulasi di dalam plasma (khususnya yang disintesis oleh hati), atau dapat dihasilkan secara lokal oleh sel di tempat terjadinya inflamasi (gambar 2.4). Mediator yang berasal dari plasma (komplemen, kinin, faktor koagulasi) beredar dalam sirkulasi sebagai prekursor inaktif, yang harus mengalami pemecahan proteolitik untuk mendapatkan bahan biologisnya. Mediator yang berasal dari sel, normalnya akan diasingkan di dalam granula intrasel yang disekresi pada saat aktivasi (misalnya, histamin dalam sel mast) atau disintesis secara de novo sebagai respon terhadap rangsang (misalnya, prostaglandin).^{2,21,23}

Sebagian besar mediator menginduksi efeknya dengan berikatan pada reseptor spesifik sel target. Namun demikian, beberapa mediator memiliki

aktivitas enzimatis langsung dan/atau aktivitas toksik, misalnya protease lisosom atau spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ ROS*).^{2,21,23}

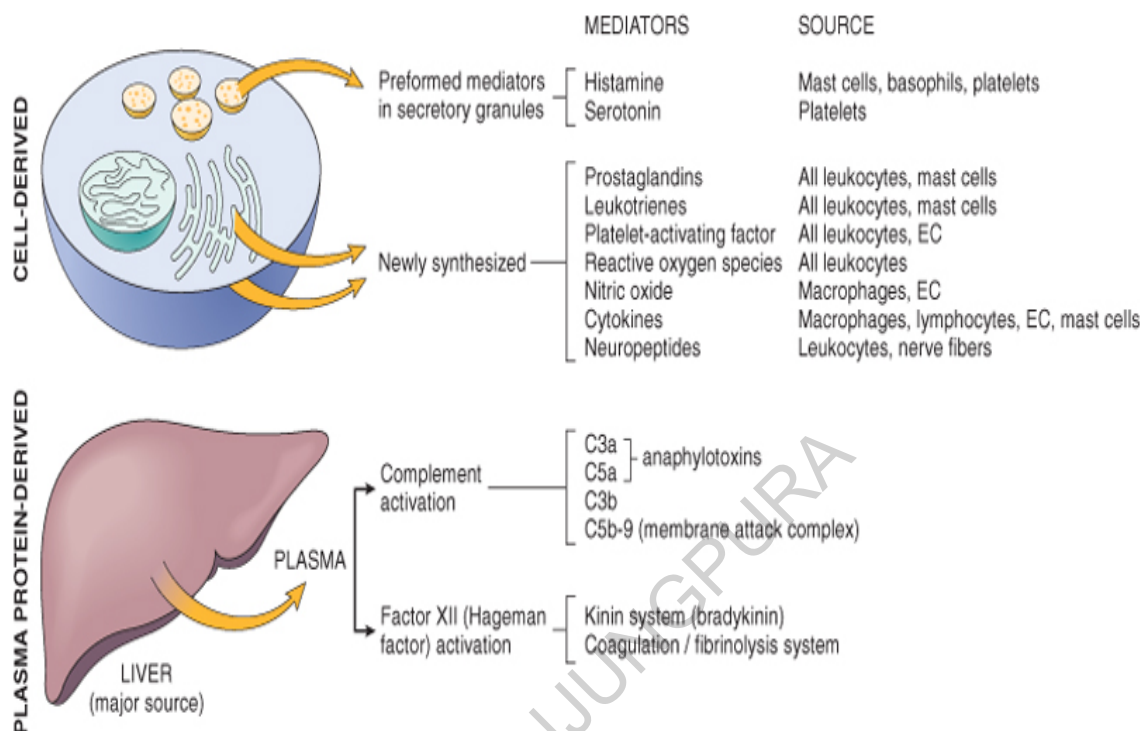
Mediator dapat merangsang sel target untuk melepaskan molekul efektor sekunder. Mediator sekunder ini dapat mempunyai bahan yang sama dengan molekul efektor inisial sehingga kerjanya dapat memperkuat respon utama. Di sisi lain, mediator sekunder memiliki fungsi yang berlawanan sehingga bekerja untuk melakukan kontra regulasi terhadap rangsang inisial.^{2,21,23}

Mediator hanya dapat bekerja pada satu atau mempunyai sangat sedikit target. Mediator juga dapat mempunyai aktivitas luas. Hal inilah yang dapat menyebabkan adanya perbedaan hasil yang sangat besar jika jenis sel yang dipengaruhi berbeda.^{2,21,23}

Fungsi mediator umumnya diatur secara ketat. Sekali teraktivasi dan dilepaskan dari sel, sebagian besar mediator cepat rusak atau hilang (misalnya, metabolit asam arakidonat), dinaktivasi oleh enzim (misalnya, kininase yang menginaktivasi bradikinin), dieleminasi (misalnya, antioksidan memungut metabolit oksigen yang toksik), atau diinhibisi (protein penghambat komplemen).^{2,21,23,24}

Alasan utama *check and balance* adalah bahwa sebagian besar mediator memiliki potensi untuk menyebabkan efek yang berbahaya. Beberapa mediator inflamasi, antara lain:^{2,21,23,24}

1. Amina Vasoaktif
2. Neuropeptida
3. Protease Plasma
4. Metabolit Asam Arakidonat (AA)
5. Faktor Pengaktivasi Trombosit (PAF, *Platelet Activating Factor*)
6. Sitokin
7. Kemokin
8. Nitrit Oksida dan Radikal Bebas
9. Unsur Pokok Lisosom



Gambar 2.4 Mediator Kimiawi pada Inflamasi²

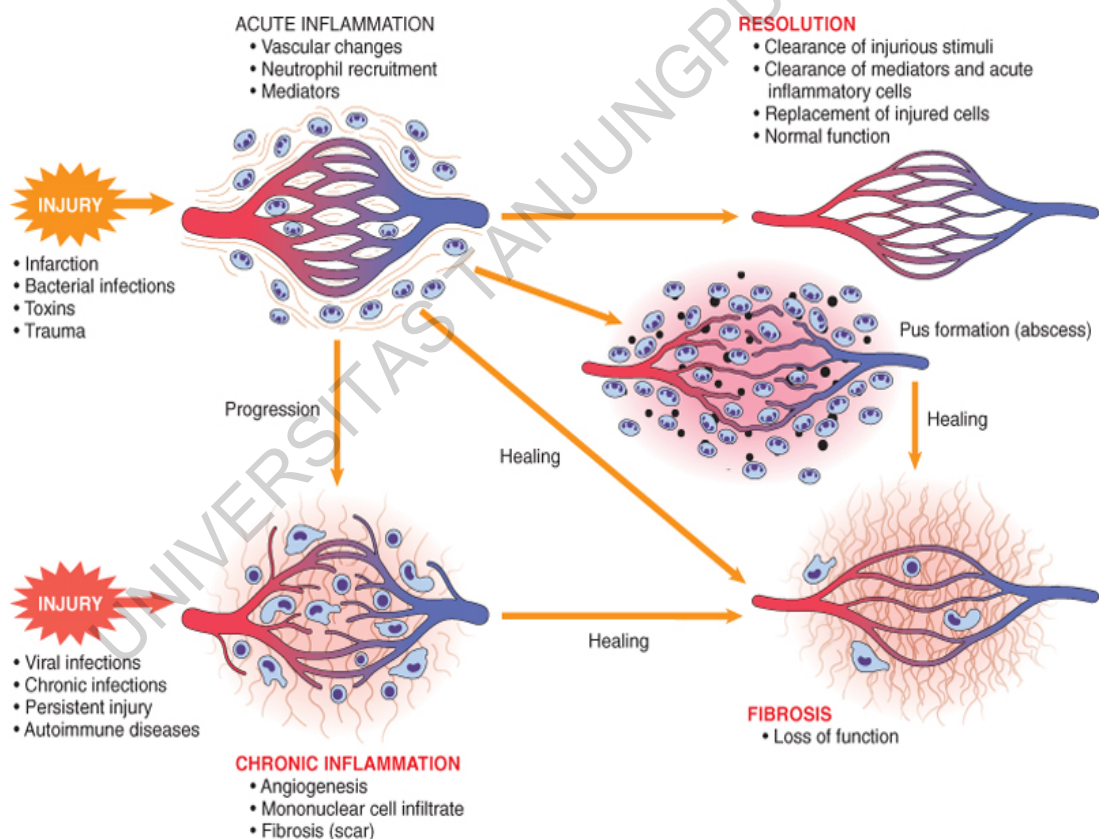
2.1.2 Inflamasi Kronik

Inflamasi kronik dapat dianggap sebagai inflamasi memanjang yang bisa berlangsung selama berminggu-minggu hingga bertahun-tahun. Pada proses radang kronik, terjadi inflamasi aktif, jejas jaringan, dan penyembuhan secara serentak. Berlawanan dengan inflamasi akut yang dibedakan dengan perubahan vaskular, edema, dan infiltrat neutrofilik yang sangat banyak, inflamasi kronik ditandai dengan hal-hal berikut.^{2,21,23,24}

1. Infiltrasi sel mononuklear yang mencakup makrofag, limfosit, dan sel plasma.
2. Destruksi jaringan yang sebagian besar diatur oleh sel radang.
3. *Repair* (perbaikan) yang melibatkan proliferasi pembuluh darah baru (angiogenesis) dan fibrosis.

Inflamasi kronik dapat berkembang dari inflamasi akut, seperti yang diperlihatkan pada gambar 2.5. Perubahan ini terjadi ketika respon akut

tidak teratasi karena agen cedera yang menetap atau karena gangguan proses penyembuhan normal. Kemungkinan lain, beberapa bentuk jejas (misalnya, infeksi virus) menimbulkan respon, yaitu inflamasi kronik yang pada dasarnya terjadi sejak awal. Walaupun agen yang memerantarai inflamasi kronik bisa kurang berbahaya dibanding yang menyebabkan inflamasi akut, seluruh kegagalan untuk memperbaiki proses itu dapat menyebabkan cedera yang pada dasarnya berlangsung lebih lama. Fibrosis merupakan gambaran umum pada banyak penyakit radang kronik dan merupakan penyebab penting disfungsi organ.^{2,21,23,24}



Gambar 2.5 Penyebab dan Dampak Inflamasi Kronik²

a. Sel dan Mediator Inflamasi Kronik

1) Makrofag

Makrofag merupakan sel jaringan yang berasal dari monosit dalam sirkulasi setelah beremigrasi dari aliran darah. Makrofag normalnya

tersebar difus pada sebagian besar jaringan ikat dan juga bisa ditemukan dalam jumlah yang meningkat di organ, seperti hati (disebut sel kuffer), limpa dan kelenjar getah bening (disebut histiosit sinus), sistem saraf pusat (sel mikroglia), serta paru (makrofag alveolus). Di tempat ini, makrofag bertindak sebagai penyaring terhadap bahan berukuran partikel, mikroba, dan sel-sel yang mengalami proses kematian dan bekerja sebagai sentinel untuk memperingatkan komponen spesifik sistem imun (limfosit T dan B) terhadap rangsang yang berbahaya.^{2,21,24}

Waktu paruh monosit dalam sirkulasi sekitar satu hari. Monosit mulai bermigrasi ke tempat jejas dalam waktu 24 sampai 48 jam pertama setelah onset inflamasi akut di bawah pengaruh molekul adhesi dan faktor kemotaksis. Pada saat mencapai jaringan ekstrasvaskular, monosit berubah menjadi makrofag yang lebih besar, dan mampu melakukan fagositosis besar. Makrofag juga bisa menjadi teraktivasi, yaitu suatu proses yang menyebabkan ukuran sel bertambah besar, meningkatnya kandungan enzim lisosom, metabolisme menjadi lebih aktif, dan memiliki kemampuan lebih besar untuk membunuh organisme yang dimangsa. Sinyal aktivasi mencakup sitokin yang disekresi oleh limfosit T yang tersensitisasi (terutama IFN- γ), endotoksin bakteri, berbagai mediator yang dihasilkan selama inflamasi akut, dan protein matriks ekstraselular, seperti fibronektin. Setelah teraktivasi, makrofag mensekresi produk yang aktif secara biologis, yaitu protease asam dan protease netral, komponen komplemen, faktor koagulasi, spesies oksigen reaktif, nitrit oksida, metabolit asam arakidonat (eukosanoid), sitokin, seperti IL-1 dan TNF, serta berbagai faktor pertumbuhan yang memengaruhi proliferasi sel otot polos dan fibroblas, serta produksi matriks ekstraselular.^{2,21,24}

Di tempat inflamasi akut, makrofag akhirnya mati atau masuk ke dalam pembuluh limfe. Namun, di tempat peradangan kronik, akumulasi makrofag menetap dan ia dapat berproliferasi. Pelepasan terus-menerus faktor yang berasal dari limfosit merupakan mekanisme penting yang merekrut atau mengimobilisasi makrofag di tempat radang. IL-4 atau IFN-

γ juga dapat menginduksi fusi makrofag menjadi sel besar berinti banyak yang dinamakan sel raksasa (*giant cell*).^{2,21,24}

2) Limfosit, Sel Plasma, Eosinofil, dan Sel Mast

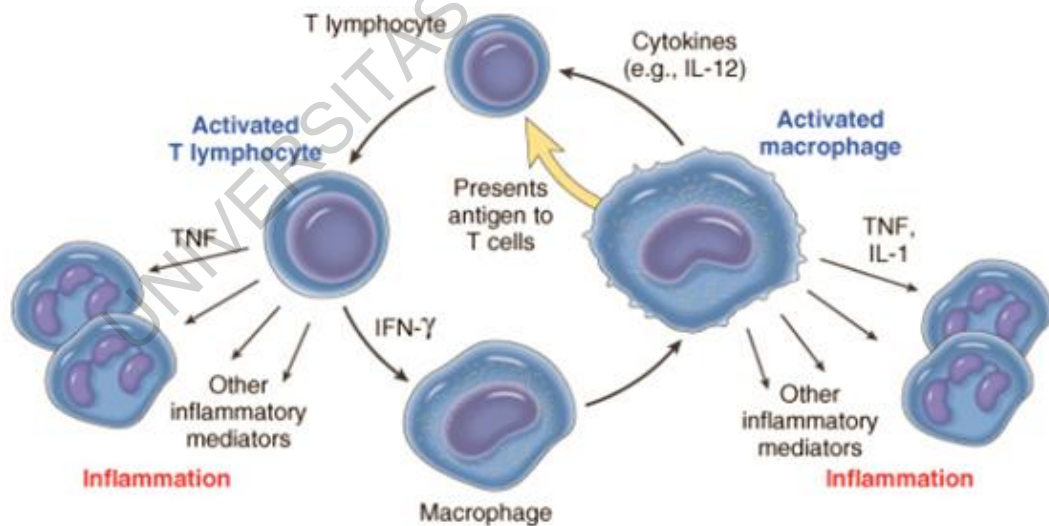
Jenis sel lain yang muncul pada inflamasi kronik adalah limfosit, sel plasma, eosinofil, dan sel mast. Limfosit T dan B, keduanya bermigrasi ke tempat radang dengan menggunakan beberapa pasangan molekul adhesi dan kemokin serupa yang merekrut monosit. Limfosit dimobilisasi pada keadaan adanya rangsang imun spesifik (misalnya, infeksi), dan pada inflamasi yang diperantarai nonimun (misalnya, infark atau trauma jaringan). Limfosit T memiliki hubungan timbal balik terhadap makrofag pada inflamasi kronik (gambar 2.6). Limfosit T pada mulanya teraktivasi oleh interaksi dengan makrofag yang menyajikan fragmen antigen terproses pada permukaan selnya. Limfosit teraktivasi kemudian menghasilkan berbagai mediator, termasuk IFN- γ , suatu sitokin perangsang utama untuk mengaktivasi monosit dan makrofag. Makrofag teraktivasi kemudian melepaskan sitokin, yaitu IL-1 dan TNF, yang lebih jauh mengaktivasi limfosit dan jenis sel lainnya. Hasil akhirnya adalah adanya suatu fokus radang, yaitu tempat makrofag dan sel T secara persisten dapat saling merangsang satu sama lain sampai antigen pemicu hilang, atau terjadi beberapa proses pengaturan. Sel plasma merupakan produk akhir dari aktivasi sel B yang mengalami diferensiasi akhir. Sel plasma dapat menghasilkan antibodi yang diarahkan untuk melawan antigen di tempat radang atau melawan komponen jaringan yang berubah.^{2,21,24}

Eosinofil secara khusus ditemukan di tempat radang sekitar terjadinya infeksi parasit atau sebagai bagian reaksi imun yang diperantarai oleh IgE, yang berkaitan khusus dengan alergi. Emigrasi eosinofil dikendalikan oleh molekul adhesi yang serupa dengan molekul adhesi yang digunakan oleh neutrofil dan kemokin spesifik (yaitu eotaksin) yang berasal dari sel leukosit atau sel epitel. Granula spesifik-eosinofil mengandung protein dasar utama (MBP, *major basic protein*),

yaitu suatu protein kationik bermuatan besar, yang tidak hanya toksik terhadap parasit, tetapi juga menyebabkan lisis sel epitel.^{2,21,24}

Sel mast merupakan sel sentinel yang tersebar luas dalam jaringan ikat di seluruh tubuh dan dapat berperan serta dalam respon radang akut maupun kronik. Sel mast dipersenjатаi dengan IgE terhadap antigen tertentu. Bila antigen ini ditemukan, sel mast akan dipicu untuk melepaskan histamin dan metabolit asam arakidonat sebelum dipersenjатаi dengan IgE. Hal ini menyebabkan perubahan vaskular dini pada suatu inflamasi akut. Sel mast juga dapat mengelaborasi sitokin, seperti TNF, sehingga berperan pada respon kronik yang lebih besar.^{2,21,24}

Hal lain yang perlu diingat adalah walaupun neutrofil merupakan tanda klasik pada inflamasi akut, tetapi banyak bentuk radang kronik dapat terus memperlihatkan infiltrat neutrofil yang luas akibat mikroba yang menetap atau karena mediator yang dielaborasi oleh makrofag atau sel nekrotik. Hal ini kadang kala disebut inflamasi kronik akut.^{2,21,24}



Gambar 2.6 Interaksi Limfosit-Makrofag pada Inflamasi Kronik²

2.2 NF- κ B

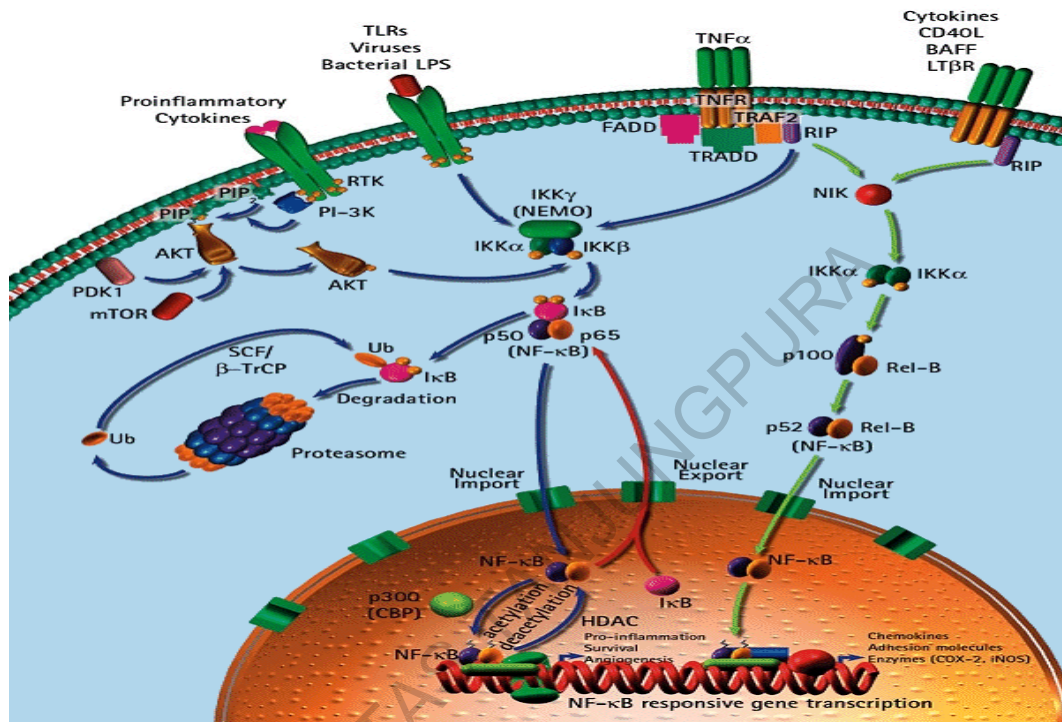
NF- κ B adalah faktor transkripsi pada mamalia yang mengontrol sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi. Beberapa contoh dari gen-gen tersebut adalah Ig- κ rantai ringan, T-cell receptor rantai α dan β , protein MHC kelas I dan sitokin seperti GM-CSF, IL-6, IL-2 dan TNF- α . NF- κ B ditemukan pada semua tipe sel yang terlibat dalam respon seluler terhadap rangsangan, seperti stres, sitokin, kemokin, radikal bebas, radiasi UV, LDL teroksidasi, molekul efektor pada imunitas (mikroba) & faktor pro-survival (TNFR-1).²⁵

Terdapat lima anggota famili NF- κ B pada manusia yang teridentifikasi, yaitu NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), p65 (Rel-A), Rel-B dan c-Rel. Bentuk klasik dari NF- κ B adalah heterodimer subunit p50 dan p65. NF- κ B berada dalam sitoplasma dalam bentuk tidak aktif bersama dengan protein regulator I- κ B. Translokasi dan aktivasi NF- κ B biasanya sebagai hasil fosforilasi dan degradasi dari protein *inhibitor of kappa B* (I- κ B) seperti yang terlihat pada gambar 2.7.²⁵

Aktivasi NF- κ B bisa melalui dua jalur, yaitu klasik dan jalur alternatif. Pada jalur klasik, sub unit utama yang berperan adalah Rel-A yang dapat membentuk dimer dengan p50 maupun p52. Jalur ini diaktivasi sangat cepat dan merupakan respon akut dari berbagai sinyal. Jalur ini diaktivasi oleh IKKa/IKKb yang akan memfosforilasi I κ B sehingga NF- κ B akan terlepas dari ikatannya dengan I κ B. IKKa/IKKb sendiri akan diaktivasi akibat fosforilasi dan ubiquitinasi dari NEMO (IKKg) yang mengikat dimer IKK tersebut. Jalur alternatif melibatkan peran utama dari Rel-B dan p52. Aktivasi jalur ini memerlukan waktu yang lama karena p52 tersedia dalam bentuk prekursornya (p100) sehingga diperlukan proses transformasi p100 menjadi p52. Aktivasi jalur ini hanya melibatkan peran IKKa saja yang sebelumnya diaktivasi oleh NIK.²⁶

Pada tingkatan molekul, sistem imun *innate* yang dipusatkan pada aktivasi dari NF- κ B mempunyai kemampuan menginduksi transkripsi dari beberapa sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adesi, dan NO dalam

merespon stimulasi oleh sinyal yang berhubungan dengan patogen atau stres. Selain itu NF- κ B mengontrol ekspresi dari banyak gen adaptif seperti MHC dan gen penting untuk regulasi apoptosis.²⁵



Gambar 2.7 Jalur Transkripsi Gen NF- κ B²⁶

2.3 Astaxanthin

2.3.1 Definisi

Astaxanthin merupakan karotenoid, suatu pigmen merah organik yang umum terdapat di alam. Astaxanthin disintesis oleh mikroalga atau *phytoplankton* yang merupakan makhluk hidup tingkatan terendah dalam rantai makanan di ekosistem laut. Oleh sebab itu, Astaxanthin dapat ditemukan pada banyak spesies laut, seperti salmon, udang, dan lobster.^{27,28}

Astaxanthin telah ditemukan dan diidentifikasi pada beberapa mikroorganisme termasuk mikroalga *Haematococcus pluvialis*, *Chlorella zofingiensis*, dan *Chlorococcum sp.*, ragi merah *Phaffia rhodozyma*, dan bakteri *Agrobacterium aurantiacum*. Walaupun astaxanthin dapat disintesis

Astaxanthin tidak larut dalam air sehingga bioavailabilitasnya rendah dan ditentukan oleh beberapa faktor. Faktor yang paling menonjol adalah tingkat esterifikasinya. Ketika diesterifikasi (berikatan dengan lemak), atau dikonsumsi bersama minyak, astaxanthin menjadi mudah diserap oleh sistem pencernaan dan menunjukkan bioavailabilitas yang lebih tinggi. Faktor lainnya yang mempengaruhi bioavailabilitas adalah tingkat oksidasi, struktur kimia, sumber dan metode produksi, serta faktor-faktor diet tambahan, seperti konsumsi karotenoid lain dan merokok.^{29,32}

2.3.4 Astaxanthin sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi

Astaxanthin alami dipertimbangkan sebagai antioksidan yang paling baik dengan berbagai keuntungan penting dalam bidang kesehatan terutama dalam hal *anti-aging*. Aktivitas antioksidan astaxanthin dikatakan lebih kuat dibandingkan antioksidan lainnya seperti beta karoten, lutein, likopen, dan vitamin E. Sebagai antioksidan, astaxanthin memiliki aktivitas menetralkan *singlet oxygen* dan peroksida lipid. Astaxanthin menunjukkan aktivitas kuat dalam mencerna radikal bebas dan memberikan perlindungan melawan peroksidasi lipid dan kerusakan oksidasi oleh kolesterol LDL, membran sel, sel, dan jaringan. Senyawa ini lebih kuat 550 kali dibandingkan vitamin E dan 40 kali lebih kuat dibandingkan beta karoten dalam mengikat singlet oksigen. Untuk menghambat peroksidasi lipid, astaxanthin bahkan lebih kuat dibandingkan vitamin E. Astaxanthin menetralkan singlet oksigen melalui mekanisme fisik, dimana energi yang berlebihan dari singlet oksigen tersebut ditransfer ke struktur karotenoid yang kaya akan elektron dan mengubah energinya menjadi panas sehingga tidak terbentuk singlet oksigen lagi. Astaxanthin juga bereaksi dengan radikal lain untuk mencegah dan menghentikan reaksi rantai, sehingga mampu melindungi komponen sel lain (lemak, protein, DNA) dari kerusakan oleh radikal bebas.^{30,31,33}

Ada beberapa jenis antioksidan yang pada keadaan tertentu dapat menjadi prooksidan sehingga memiliki efek negatif dengan menyebabkan oksidasi di dalam tubuh. Antioksidan dari golongan karotenoid yang dapat menjadi prooksidan yaitu β -karoten, *lycopen*, dan *xeaxanthin*. Bahkan

antioksidan yang sudah sangat dikenal seperti vitamin C, vitamin E, dan zinc dapat menjadi prooksidan, sedangkan astaxanthin tidak pernah menjadi prooksidan. Hal ini merupakan faktor penting lain yang membedakan astaxanthin dari antioksidan lain dan dikatakan bahwa astaxanthin memiliki kekuatan antioksidan yang luar biasa. Astaxanthin sangat resisten terhadap autooksidasi, tetapi tidak dijelaskan bahwa efek antioksidan yang lebih tinggi akan meningkat dengan penambahan dosis.^{34,35}

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, astaxanthin juga berperan sebagai antiinflamasi. Astaxanthin bekerja dengan menekan mediator proinflamasi dengan menghambat pemisahan ikatan Nf- κ B dengan protein I κ B. Hal ini menyebabkan aktivasi translokasi inti NF- κ B dan transkripsi gen dalam pelepasan mediator inflamasi, seperti iNOS, TNF- α , IL-1 β tidak terjadi. Selain itu, aktivasi COX-2 melalui jalur alternatif tanpa aktivasi enzim fosfolipase A2 juga tidak terjadi.^{15,16}

2.4 Coenzyme Q10

Coenzyme Q10 merupakan substansi mirip vitamin yang larut lemak dan dapat ditemukan dalam tubuh terutama pada organ jantung, hati, ginjal, dan otak. *Coenzyme Q10* diproduksi oleh tubuh manusia dan dibutuhkan untuk pelaksanaan fungsi organ yang baik serta berperan dalam reaksi-reaksi kimia di dalam tubuh. *Coenzyme Q10* membantu menyediakan energi bagi sel dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Substrat larut lemak ini juga merupakan komponen dari rantai transpor elektron dan berpartisipasi dalam respirasi aerobik selular untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP.³⁶

2.4.1 Sifat Kimia

Rumus molekul *coenzyme Q10* adalah $C_{59}H_{90}O_4$ dan masa molekulnya 863.34 g mol. Secara kimiawi, *coenzyme Q10* adalah 1,4-benzoquinone dimana Q mengacu pada kelompok kimia quinone dan 10 mengacu pada jumlah subunit kimia isoprenil di ekornya. Berbagai jenis *coenzyme Q10* dapat dibedakan dengan jumlah subunit isoprenoid pada

rantai samping mereka. *Coenzyme* Q10 terdapat pada sebagian besar sel-sel eukariotik terutama di dalam mitokondria manusia. Oleh karena itu, mitokondria merupakan tempat paling umum dijumpai *coenzyme* Q10 pada manusia.^{36,37}

2.4.2 Sumber *Coenzyme* Q10

Coenzyme Q10 (CoQ10) tidak hanya disintesis secara endogen, tetapi juga disuplai ke organisme melalui berbagai macam makanan. Jenis-jenis makanan yang mengandung CoQ10 dapat dilihat pada gambar 2.9.³⁸

	Beef	Pork	Chicken	Fish	
Heart	113	118-128	116.2-132.2	Red flesh	43-67
Liver	39-50	22.7-54		White flesh	11-16
Muscle	26-40	13.8-45		Salmon	4-8
	Oils	Nuts			
Soyabean	54-280	Peanuts	27		
Olive	4-160	Walnuts	19		
Sunflower	4-15	Seasame seeds	18-23		
		Pistachio	20		
		Hazelnuts	17		
		Almonds	5-14		
	Vegetables	Fruits			
Parsley	8-26	Avocado	10		
Broccoli	6-9	Grape	6-7		
Cauliflower	2-7	Black currant	3		
Spinach	10	Orange	1-2		
Chinese Cabbage	2-5	Apple	1		
		Strawberry	1		

Gambar 2.9 Kandungan *Coenzyme* Q10 dalam Makanan³⁸

Level CoQ10 sangat tinggi dalam daging organ seperti jantung, hati, dan ginjal. Selain itu, daging sapi, minyak kedelai, sarden, makarel, dan kacang tanah juga mengandung CoQ10 dalam jumlah yang besar. Di sisi

lain, produk susu, sayuran (kecuali peterseli), dan buah-buahan (kecuali alpukat) merupakan bahan makanan yang miskin kandungan CoQ10. CoQ10 diproduksi oleh fermentasi bit dan tebu dengan ragi *strain* khusus. Diperkirakan asupan harian CoQ10 adalah 3-6 mg per hari dan terutama berasal dari daging. Bahan makanan yang dimasak dengan cara digoreng akan mengurangi kandungan CoQ10 sebesar 14-32%.³⁸

2.4.3 Peranan Fisiologis

1-CoQ10 merupakan komponen dari rantai transpor elektron dan terlibat dalam respirasi aerobik selular menghasilkan energi dalam bentuk ATP. CoQ10 memainkan peran penting dalam proses produksi energi di mitokondria untuk membentuk ATP. Oleh karena itu, organ-organ dengan kebutuhan energi paling tinggi seperti jantung, hati, dan ginjal memiliki konsentrasi CoQ10 tertinggi. Ada tiga keadaan redoks dari *coenzyme* Q10, yaitu teroksidasi sepenuhnya (ubiquinone), semiquinone (ubisemiquinone), dan tereduksi sepenuhnya (ubiquinol). Karena CoQ10 terdapat dalam bentuk teroksidasi dan tereduksi sepenuhnya, maka ia mampu melakukan fungsinya dalam rantai transpor elektron dan sebagai antioksidan.³⁹

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, CoQ10 terutama ditemukan dalam mitokondria dan juga dalam membran berbagai organel. Karena fungsi utamanya dalam sel adalah menghasilkan energi, maka konsentrasi tertinggi CoQ10 dapat ditemukan di membran dalam mitokondria. Beberapa organel lain yang mengandung CoQ10 meliputi retikulum endoplasma, peroksisom, lisosom, dan vesikel.⁴⁰

2.4.4 CoQ10 dan Rantai Transpor Elektron

CoQ10 memainkan peran unik dalam rantai transpor elektron (ETC) dan berfungsi menyintesis energi dalam setiap sel tubuh. Pada membrane dalam mitokondria, elektron dari NADH dan suksinat melewati ETC menuju oksigen, yang kemudian direduksi menjadi air. Transfer elektron melalui ETC mengakibatkan pemompaan H^+ melintasi membran yang menyebabkan gradien proton pada membran, yang digunakan oleh ATP

synthase (terletak pada membran) untuk menghasilkan ATP. Dalam proses ini, CoQ10 berfungsi sebagai pembawa elektron dari kompleks enzim I dan kompleks enzim II menuju kompleks III. Hal ini sangat penting mengingat tidak ada molekul lain yang dapat melakukan fungsi ini.^{39,41}

2.4.5 CoQ10 sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi

CoQ10 berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh molekul berbahaya yang dikenal dengan radikal bebas. Antioksidan seperti CoQ10 dapat menetralkan radikal bebas dan dapat mengurangi atau bahkan membantu mencegah beberapa kerusakan yang mereka sebabkan seperti kerusakan pada membran sel, DNA, serta kematian sel. Sifat antioksidan CoQ10 berasal dari fungsinya sebagai pembawa energi. Sebagai pembawa energi, molekul CoQ10 terus melalui siklus reduksi oksidasi. Ketika menerima elektron, CoQ10 menjadi tereduksi. Sebaliknya, bila memberikan elektron, ia menjadi teroksidasi. Dalam bentuk tereduksi, molekul CoQ10 tidak mengikat elektron dengan kuat sehingga ia akan cukup mudah melepaskan satu atau kedua elektron. Hal ini menunjukkan ia bertindak sebagai antioksidan. CoQ10 juga menghambat peroksidasi lipid dengan cara mencegah produksi dari radikal peroksidasi lipid. Dengan mencegah propagasi dari peroksidasi lipid, CoQ10 tidak hanya melindungi lipid, tetapi juga protein dari oksidasi. Oksidasi dari LDL yang bersirkulasi diperkirakan memainkan peran penting dalam patogenesis aterosklerosis, yang merupakan kelainan yang mendasari terjadinya serangan jantung, stroke iskemik, dan penyakit jantung koroner. Kandungan ubiquinol dalam LDL memberikan perlindungan terhadap modifikasi oksidatif dari LDL itu sendiri sehingga menurunkan potensi aterogeniknya. Selain itu, selama stres oksidatif, interaksi H₂O₂ dengan ion logam yang terikat ke DNA menghasilkan radikal hidroksil dan CoQ10 secara efisien mencegah oksidasi basa, khususnya dalam DNA mitokondria. Berbeda dengan antioksidan lainnya, CoQ10 menghambat baik inisiasi maupun propagasi dari oksidasi lipid dan protein. CoQ10 juga meregenerasi antioksidan lain seperti vitamin E. CoQ10 yang beredar dalam LDL

mencegah oksidasi dari LDL itu sendiri sehingga memberikan manfaat pada pasien dengan penyakit jantung. Selain itu, CoQ10 merupakan stabilizer tidak langsung dari saluran kalsium untuk mengurangi kelebihan kalsium.^{39,40,41}

Beberapa penelitian yang dilakukan juga menunjukkan bahwa *coenzyme* Q10 dapat berperan sebagai antiinflamasi. Penggunaan CoQ10 150 mg/hari selama 12 minggu terbukti dapat menurunkan kadar IL-6 pada pasien dengan penyakit jantung koroner.⁴² Pada dosis yang lebih tinggi, yaitu 300 mg/hari, CoQ10 tidak hanya mampu menghambat produksi IL-6 tetapi juga TNF- α yang keduanya berperan dalam proses inflamasi.²⁰ Penelitian lain juga mengamati efek antiinflamasi yang dimiliki CoQ10. *Coenzyme* Q10 ternyata mampu menghambat aktivasi *Nuclear Factor-kappa* B (NF- κ B) yang merupakan faktor transkripsi pada mamalia yang mengontrol sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi.^{19,25} NF- κ B dapat diaktivasi oleh keberadaan ROS dan menyebabkan aktifnya gen-gen pro inflamasi. Pencegahan terhadap aktivasi NF- κ B oleh CoQ10 menunjukkan efek antiinflamasi yang dimilikinya.⁴³

2.5 Celecoxib

Celecoxib merupakan *Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID) yang selektif pada enzim COX-2. Celecoxib dikonsumsi peroral dan umumnya digunakan sebagai obat simptomatis untuk penyakit osteoarthritis dan reumatoid arthritis.^{9,44}

2.5.1 Farmakokinetik

Celecoxib diabsorpsi dengan baik dan konsentrasi plasma puncak dicapai 1-3 jam setelah pemberian. Celecoxib sebagian besar (>99%) dimetabolisme di hati dan lebih dari 90% berikatan dengan protein plasma.^{9,44}

2.5.2 Mekanisme Kerja

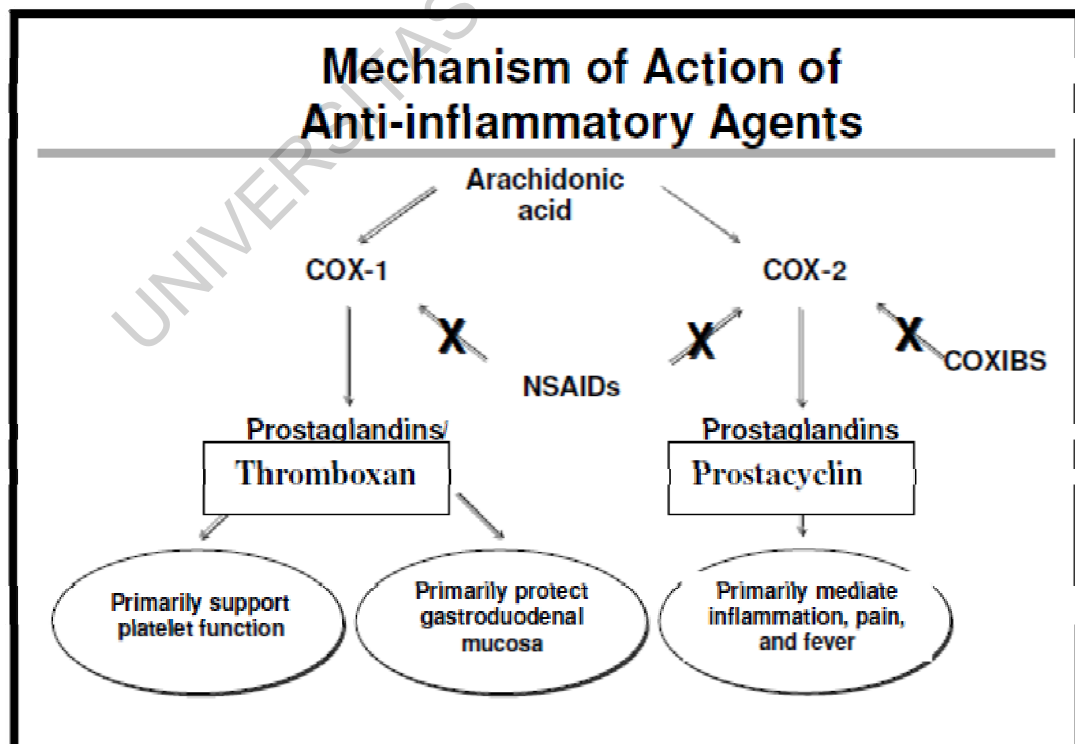
Asam arakidonat yang dihasilkan membran fosfolipid diubah oleh enzim siklooksigenase (COX) menjadi prostanoid. Mediator inflamasi utama adalah PGE₂ dan prostasiklin (PGI₂) yang merupakan produk dari aktivasi enzim COX-2.^{45,46}

Pada awal tahun 1990-an ditemukan 2 jenis enzim siklooksigenase, yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Enzim COX-1 bersifat konstitutif dan merupakan *house keeping enzyme* yang mempunyai fungsi fisiologik atau homeostasis. Aktivasi COX-1 akan menghasilkan prostaglandin yang mengatur fungsi fisiologis penting seperti sitoprotektif pada mukosa lambung, memelihara fungsi tubular ginjal, dan platelet. Penghambatan terhadap aktivitas COX-1 akan menimbulkan efek samping, seperti mudahnya terjadi pendarahan, gastrotoksisitas, dan nefrotoksisitas. Di lain pihak, enzim COX-2 terdapat dalam jumlah sangat terbatas dalam keadaan basal, tetapi penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa COX-2 juga merupakan enzim konstitutif pada otak, trakea, ginjal, ovarium, uterus, dan endotel.^{45,47}

Prostasiklin memegang peranan penting pada fungsi homeostasis endotel pembuluh darah dengan merangsang vasodilatasi, fibrinolisis, dan menghambat aktivasi platelet. Dalam keadaan normal terjadi keseimbangan antara aktivitas tromboksan A₂ (TXA₂) dalam platelet dan prostasiklin dalam endotel. TXA₂ menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi pembuluh darah, dan proliferasi otot polos, sedangkan prostasiklin menghambat agregasi trombosit dan proliferasi otot polos serta menyebabkan vasodilatasi. NSAID tradisional menghambat COX-1 sehingga produksi TXA₂ menurun dan juga menghambat COX-2 yang memproduksi prostasiklin. *Coxib* tidak mempengaruhi produksi TXA₂ (yang spesifik terhadap COX-1), tetapi menghambat produksi prostasiklin dalam endotel sehingga hal ini diduga sebagai penyebab efek samping trombogenik berupa infark miokard, hipertensi, dan stroke (Gambar 2.10).^{10,11,12}

Ekspresi COX-2 meningkat selama proses peradangan akut sebagai respon terhadap rangsangan sitokin dan mitogenik. Peningkatan ini terjadi baik di medulla spinalis maupun korteks sehingga dapat meningkatkan sensitivitas terhadap nyeri, baik melalui mekanisme sentral maupun perifer. Penghambatan terhadap COX-2 menyebabkan reaksi tersebut tidak terjadi. Pemberian penghambatan COX-2 tidak menekan produksi PGE₂ di lambung dan mempengaruhi fungsi trombosit (yang spesifik untuk COX-1) sehingga tidak terjadi efek samping pada gastrointestinal dan terjadi perdarahan.^{45,47}

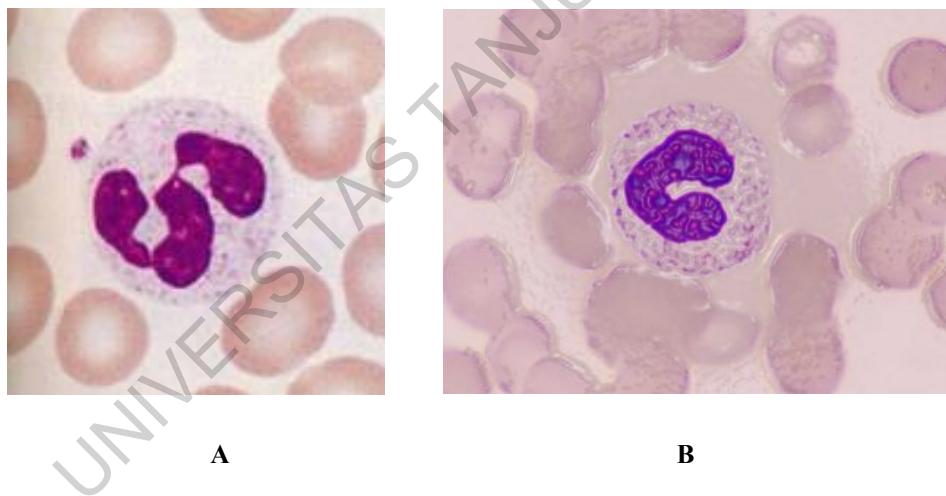
Mekanisme kerja utama dari *coxib* (selektif COX-2 inhibitor) adalah menghambat biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi (Gambar 2.10), sedangkan NSAID tradisional menghambat kedua enzim, COX-1 dan COX-2. Secara rasional diharapkan penghambatan aktivitas COX-2 akan mengurangi nyeri dan inflamasi dengan efek samping pada gastrointestinal yang minimal.^{46,47}



Gambar 2.10 Mekanisme Kerja NSAID⁴³

2.6 Neutrofil

Neutrofil merupakan satu di antara lima jenis leukosit yang berperan sebagai spesialis fagositik. Selain itu, neutrofil juga mengeluarkan suatu jaringan serat ekstrasel yang dinamakan *neutrophil extracellular traps* (NET). Serat-serat ini mengandung bahan kimia pemusnah bakteri sehingga memungkinkan NET menjerat lalu menghancurkan bakteri di luar sel. Oleh karena itu, neutrofil dapat mematikan bakteri baik secara intrasel dengan fagositosis maupun ekstrasel dengan NET yang dikeluarkannya. Neutrofil hampir selalu merupakan pertahanan pertama pada invasi bakteri dan, karena itu, sangat penting dalam respon peradangan. Di samping itu, neutrofil juga melakukan pembersihan debris.^{2,48} Gambaran mikroskopik neutrofil dapat dilihat pada gambar 2.11.

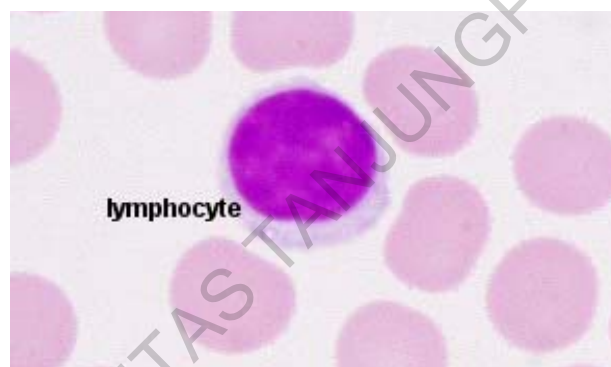


Gambar 2.11 Neutrofil Segmen (A); Netrofil Batang (B)⁴⁶

2.7 Limfosit

Limfosit membentuk pertahanan imun terhadap sasaran-sasaran yang telah terprogram secara spesifik (gambar 2.12). Terdapat dua jenis limfosit, yaitu limfosit B dan T (Sel B dan T). Limfosit B menghasilkan antibodi yang beredar dalam darah dan bertanggung jawab dalam imunitas humoral, atau yang diperantarai oleh antibodi. Suatu antibodi berikatan dengan benda asing

spesifik, misalnya bakteri (yang memicu produksi antibodi tersebut), dan menandainya untuk dihancurkan (dengan fagositosis atau cara lain). Limfosit T tidak memproduksi antibodi; sel ini secara langsung menghancurkan sel sasaran spesifiknya dengan mengeluarkan beragam zat kimia yang melubangi sel korban, suatu proses yang dinamai imunitas seluler. Sel sasaran dari sel T mencakup sel tubuh yang dimasuki oleh virus dan sel kanker. Limfosit hidup sekitar 100 sampai 300 hari. Selama periode ini, sebagian besar secara terus-menerus terdaur ulang antara jaringan limfoid, limfe, serta darah, dan hanya menghabiskan waktu beberapa jam di dalam darah. Karena itu, setiap saat hanya sebagian kecil dari limfosit total berada di dalam darah.^{2,48}



Gambar 2.12 Limfosit⁴⁶

2.8 Karagenin

Karagenin adalah polisakarida yang diekstraksi dari beberapa spesies rumput laut atau alga merah (*rhodophyceae*). Tiga jenis karagenin komersial yang paling penting adalah karagenin iota, kappa, dan lambda. Jenis karagenin yang berbeda ini diperoleh dari spesies *rhodophyta* yang berbeda.⁴³

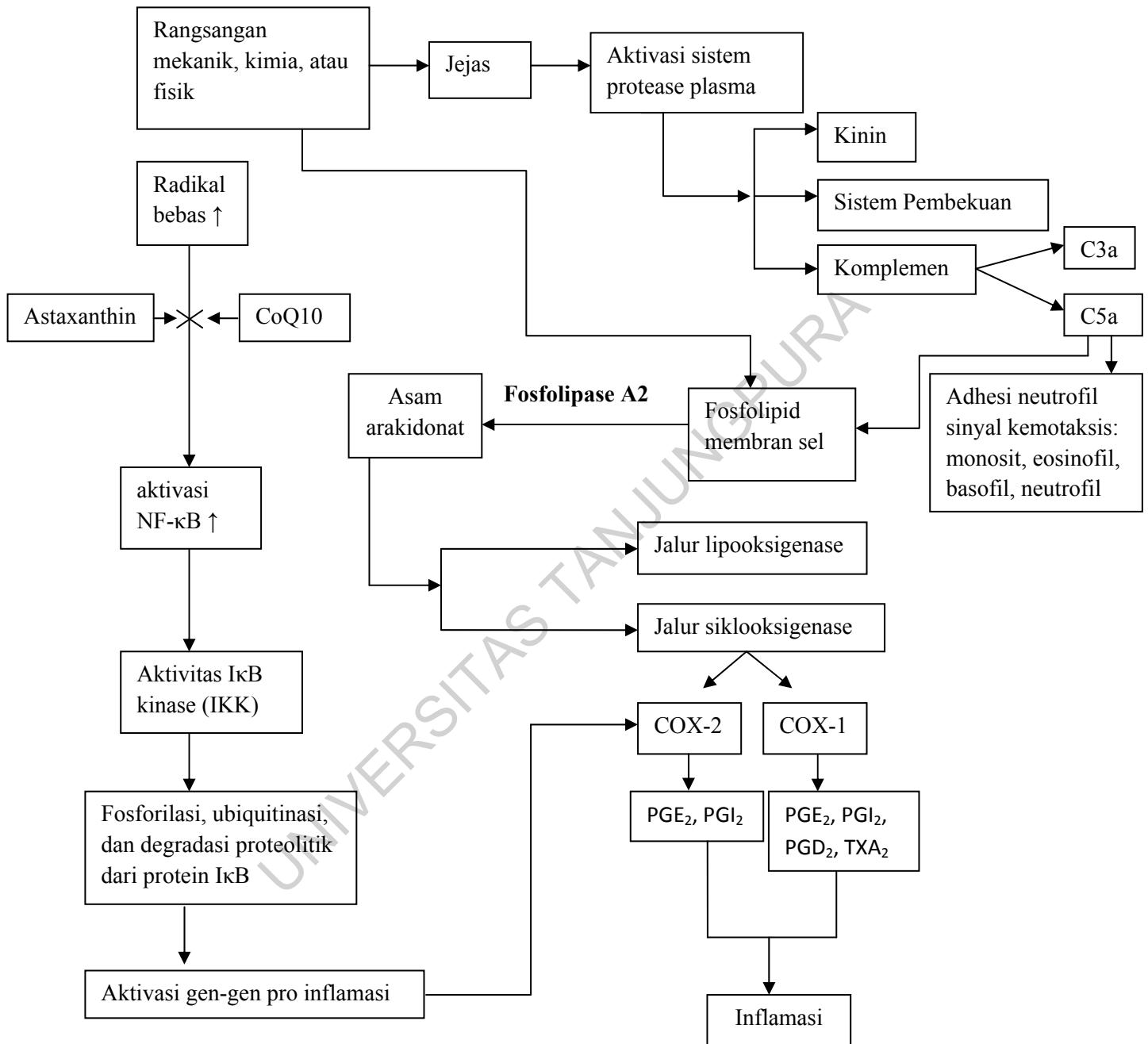
Karagenin merupakan senyawa iritan yang banyak digunakan dalam penelitian-penelitian mengenai inflamasi. Karagenin diketahui mampu menginduksi reaksi inflamasi yang bersifat akut, non-imun, dan dapat diamati dengan baik serta mempunyai reproduibilitas tinggi. Karagenin tidak dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan, tidak menimbulkan bekas

dan memiliki respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi dibandingkan dengan senyawa iritan lain.^{47,48}

Karagenin akan menginduksi cedera sel dengan melepaskan mediator yang mengawali proses inflamasi, seperti histamin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin. Udem yang disebabkan induksi karagenin dapat bertahan selama 6 jam dan berangsur-angsur berkurang dalam waktu 24 jam.^{47,4}

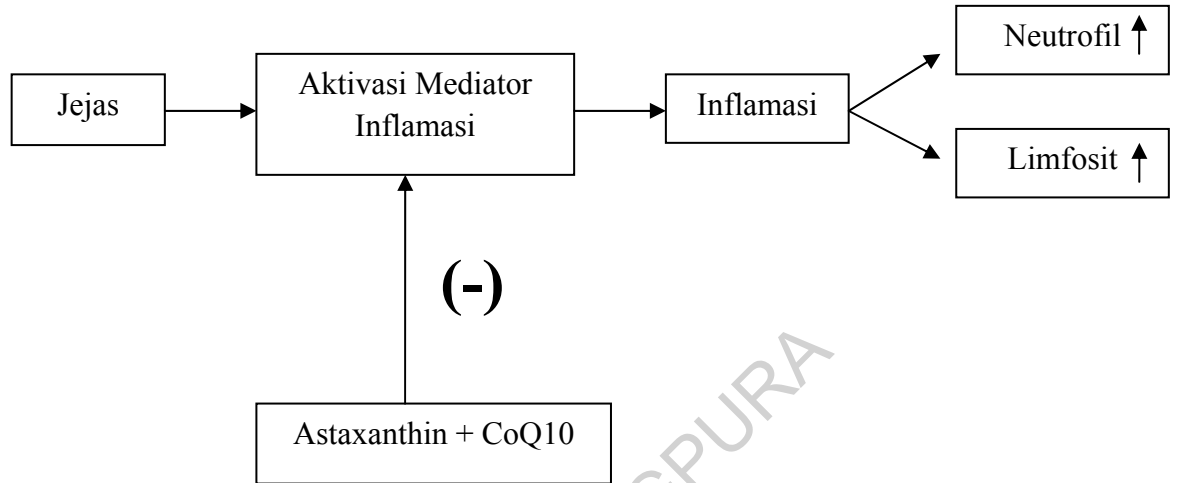
UNIVERSITAS TANJUNGPURA

2.9 Kerangka Teori



Keterangan: X = Menghambat

2.10 Kerangka Konsep



2.11 Hipotesis

Kombinasi astaxanthin dan *coenzyme* Q10 memberikan efek penurunan jumlah neutrofil dan limfosit pada tikus putih galur wistar yang diinduksi karagenin.