

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Semangka (*Citrullus lanatus*)**

Semangka merupakan tanaman buah berupa herba yang tumbuh merambat. Tanaman ini berasal Afrika, kemudian berkembang dengan pesat ke berbagai negara baik di daerah tropis maupun subtropis, salah satunya adalah Indonesia. Tanaman semangka bersifat semusim, tergolong cepat berproduksi karena umurnya hanya sampai 6 bulan (Syukur, 2009).

Klasifikasi botani tanaman semangka adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Sub-kelas : Sympetalae

Ordo : Cucurbitales

Famili : Cucurbitaceae

Genus : *Citrullus*

Spesies : *Citrullus lanatus* (Thunberg) Matsum & Nakai

(Deshmukh, 2015; Syukur, 2009).



Gambar 1. *Citrullus lanatus* (Thunb) (Deshmukh, 2015)

Semangka bersifat menjalar, batangnya kecil, dan panjangnya dapat mencapai 5 m. Batang tanaman ini ditumbuhi bulu-bulu halus yang panjang, tajam dan berwarna putih. Tanaman semangka mempunyai bunga jantan, bunga betina, dan hermaprodit yang letaknya terpisah, namun masih dalam satu pohon. Jumlah bunga jantan biasanya lebih banyak daripada bunga lainnya. Buahnya berbentuk bulat sampai oval. Kulit buahnya berwarna hijau atau kuning, blurik putih atau hijau. Daging buahnya lunak, berair dan rasanya manis. Warna daging buah merah atau kuning (Syukur, 2009).

*Citrullus lanatus* adalah salah satu spesies dengan kandungan air tinggi yakni sekitar 92% dari berat total. Tanaman ini kaya akan flavonoid, alkaloid, saponin, glikosid, tannin dan fenol. Kandungan nutrisinya juga sangat bermanfaat bagi kesehatan tubuh. Semangka mengandung zat bernutrisi seperti vitamin A 3%, thiamin (Vit B), riboflavin (Vit B2), niacin (Vit B3), asam pantothenic (B5), vitamin B6 dan folat (Vit B9) dengan rentang 1-3%, dan vitamin C 14%. Sedangkan komposisi mineralnya sebagai berikut kalsium 1%, zat besi 2%, magnesium 3%, fosfor 2%, dan seng 1% (Deshmukh, 2015). Vitamin C, selain sebagai antioksidan juga memiliki

kemampuan menjaga fungsi kolagen, imunomodulator, antiinflamasi, dan aktivitas antikarsinogenik (Larasati, 2010). Meskipun terdapat diversitas genetik yang sempit diantara varietas semangka, buah ini memiliki bentuk, ukuran, ketebalan/warna kulit, tekstur daging dan buah, kandungan gula, komposisi karotenoid dan flavonoid serta komposisi nutrisi yang beraneka ragam (Wechter, 2008).

Ada perbedaan kandungan fitokimia yang cukup signifikan antara daging buah, biji dan kulit buah. Flavonoid tinggi terdapat pada daging buah dan biji *Citrullus lanatus*. Alkaloid, tannin dan fenol lebih tinggi pada kulit dibanding daging buah dan biji. Sedangkan phytat dan oksalat paling tinggi terdapat pada biji semangka. Didapatkan kandungan flavonoid dalam mg/100g, pada biji semangka sebanyak  $40.16 \pm 0.01$ ; kulit semangka sebanyak  $8.71 \pm 0.01$ ; dan dalam buahnya sebanyak  $58.10 \pm 0.33$  (Johnson *et al.*, 2012).

Terdapat penelitian-penelitian yang membuktikan aktivitas farmakologi semangka. Berikut beberapa fungsi terapeutik semangka yakni antibakterial, antifungal, antimikroba, antiulcer, antioksidan, antiinflamasi, gastroprotektif, analgesik, laksatif, anti giardial dan hepatoprotektif (Deshmukh, 2015).

## **2. Flavonoid**

Flavonoid dikenal sebagai obat penawar, melawan berbagai aktifitas biologi dan farmakologi, termasuk sebagai antikanker, antimikroba, antivirus, antiinflamasi dan antitrombus. Flavonoid bekerja dengan menghambat enzim penghasil eicosanoid termasuk fosfolipase A2, siklooksigenase dan

lipooksigenase serta mengurangi konsentrasi dari prostanoïd dan leukotrien. Berdasarkan mekanisme ini dan aktifitasnya signifikan secara *in vitro*, flavonoid dapat digunakan sebagai obat antiinflamasi yang baru (Kim *et al.*, 2004). Flavonoid dapat mengatur pengeluaran sitokin proinflamasi sehingga dapat menekan respon imun (García-Lafuente *et al.*, 2009). Adanya efek immunosupresan memungkinkan terjadinya hambatan terhadap proliferasi limfosit pada batas dosis tertentu (Saifulhaq, 2009).

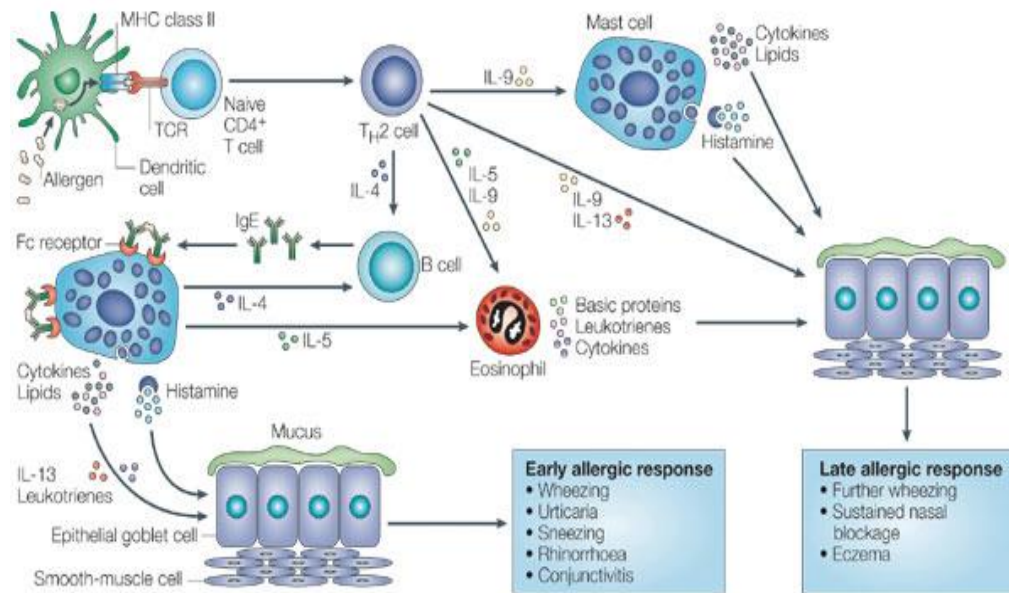
### 3. Alergi

Alergi atau hipersensitivitas merupakan peningkatan reaktivitas atau sensitivitas terhadap antigen yang pernah dipajankan atau dikenal sebelumnya (Baratawidjaja, 2009).

Berdasarkan klasifikasi Gell dan Coombs, reaksi hipersensitivitas dibagi menjadi 4 tipe, yaitu hipersensitivitas tipe I (*anaphylactic/immediate hypersensitivity*), hipersensitivitas tipe II (*cytotoxic reactions*), hipersensitivitas tipe III (*immune complex-mediated reactions*), dan hipersensitivitas tipe IV (*delayed hypersensitivity*).

Pada paparan awal, alergen akan dikenali oleh sel penyaji antigen (APC) untuk selanjutnya diekspresikan pada sel limfosit T secara langsung atau melalui sitokin. Pada fase akut, sel T-helper 2 (Th2) memproduksi macam-macam sitokin seperti *Interleukin-4* (IL-4) dan IL-3. Sitokin ini menginduksi antibodi *switching* pembentukan IgE dan ekspresi molekul adhesi endotel sehingga terjadi reaksi hipersensitivitas tipe cepat. Sel limfosit

T tersensitisasi dan merangsang sel limfosit B untuk menghasilkan antibodi dari berbagai kelas (Baratawidjaja, 2009).



Nature Reviews | Immunology

Gambar 2. Hipersensitivitas tipe I (Hawrylowicz, 2005)

Alergen yang masuk tubuh akan ditangkap oleh fagosit, diproses lalu dipresentasikan ke sel Th2. Sel Th2 akan melepas sitokin yang merangsang sel B untuk membentuk IgE. IgE akan diikat oleh sel yang memiliki reseptor untuk IgE seperti sel mast, basofil, dan eosinofil. Bila tubuh terpajan ulang dengan alergen yang sama, alergen yang masuk tubuh akan diikat IgE pada permukaan sel mast. Dua molekul IgE yang terikat pada reseptornya akan menimbulkan degranulasi sel mast. Degranulasi tersebut mengeluarkan berbagai mediator antara lain histamin, prostaglandin, dan leukotrien (Baratawidjaja, 2009; Abbas dan Litchman, 2009).

Granula sel mast melepaskan mediator yang sudah ada dalam sel (*preformed mediator*) dan menyebabkan reaksi peradangan, yaitu histamin,

*eosinophil chemotactic factor of anaphylactic* (ECF-A), dan *neutrophil chemotactic factor* (NCF). Pelepasan histamin dapat menimbulkan gejala berupa rangsangan terhadap reseptor saraf iritan, kontraksi otot polos, serta peningkatan permeabilitas vaskular. ECF-A mempunyai efek mengumpulkan dan menahan eosinofil di tempat reaksi radang. NCF berperan pada reaksi hipersensitivitas tipe I fase lambat yang menyebabkan banyaknya neutrofil di tempat reaksi (Hoffbrand, 2008). Mediator yang terbentuk kemudian (*newly performed mediator*) adalah mediator yang terdiri dari hasil metabolisme asam arakidonat, faktor aktivasi trombosit, serotonin, dan lain-lain. Metabolisme asam arakidonat terdiri dari jalur siklooksigenase dan jalur lipoksigenase yang masing-masing akan mengeluarkan produk yang berperan sebagai mediator berbagai proses inflamasi (Munasir dan Suryoko, 2008).

#### **4. Inflamasi**

Reaksi peradangan adalah suatu keadaan saat aspek humoral (antibodi) dan aspek selular pertahanan tubuh bersatu. Efek opsonisasi antibodi dan komponen-komponen komplemen misalnya, akan meningkatkan aktivitas fagosit antimikroba, contoh lain, mekanisme kekebalan selular dapat meningkatkan kerja pertahanan yang dimiliki makrofag (Price dan Wilson, 2006).

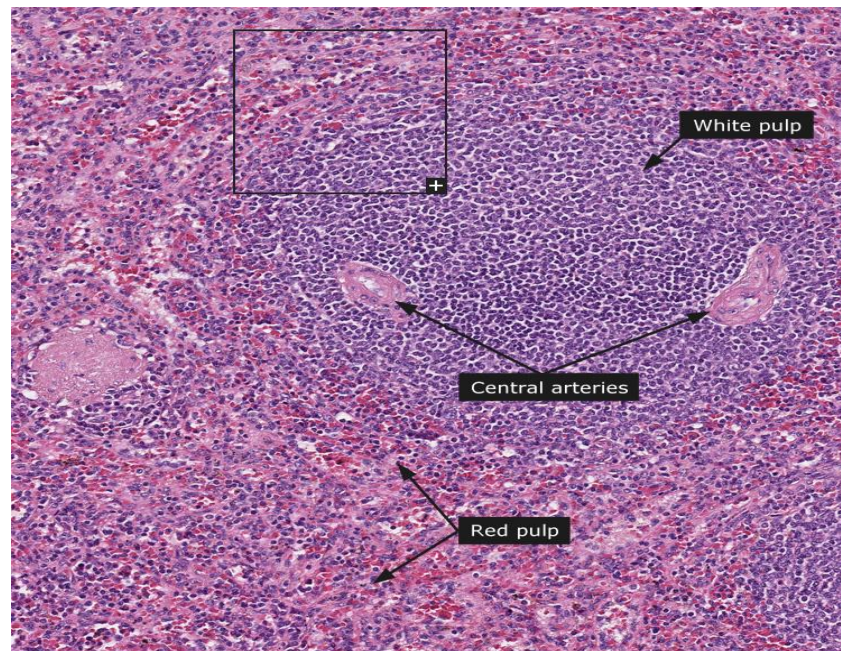
Definisi inflamasi adalah respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, atau mengurung baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera (Sudoyo, 2006).

Inflamasi ditandai oleh (1) vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran darah setempat yang berlebihan; (2) peningkatan permeabilitas kapiler, memungkinkan kebocoran cairan ke ruang interstitial; (3) sering kali terjadi pembekuan cairan di dalam ruang interstitial yang disebabkan oleh fibrinogen dan protein lainnya yang bocor dari kapiler dalam jumlah besar; (4) migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan; dan (5) pembengkakan sel jaringan (Guyton dan Hall, 2011).

## **5. Limpa**

Limpa adalah organ sistem imun sekunder terbesar yang mempunyai fungsi untuk melawan antigen yang terdapat pada aliran darah serta menyaring darah dari benda asing dan sel darah merah yang rusak atau tua (Cesta, 2006). Seperti halnya organ limfoid lain, limpa adalah tempat pembentukan limfosit yang diaktifkan, yang masuk ke dalam darah. Limpa bereaksi segera terhadap antigen yang terbawa darah dan merupakan organ pembentuk antibodi penting (Junquera dan Carneiro, 2007).

Limpa dibungkus oleh sebuah simpai jaringan ikat padat yang menjulurkan trabekula yang membagi parenkim atau pulpa limpa menjadi kompartemen-kompartemen tidak sempurna. Limpa, seperti organ limfoid lain, terdiri atas anyaman jaringan reticular yang mengandung limfosit, makrofag, dan *Antigen Presenting Cell* (APC) (Junquera dan Carneiro, 2007).



Gambar 3. Gambaran mikroskopis limpa (<http://www.proteinatlas.org>)

Pulpa alba (putih) terdiri atas jaringan limfoid yang menyelubungi arteri sentralis dan nodulus limfatikus yang menempel pada selubung. Kebanyakan sel-sel limfoid yang mengelilingi arteri sentralis adalah sel T (limfosit T) dan membentuk *Periarterial Lymphatic Sheat* (PALS). Nodul limfoid terutama terdiri atas sel B (limfosit B). Diantara pulpa alba dan rubra terdapat zona marginal, yang terdiri atas banyak sinus dan jaringan limfoid longgar, terdapat sedikit limfosit dan banyak makrofag aktif. Zona marginal mengandung banyak antigen darah sehingga berperan utama pada aktivitas imunologik limpa (Junqueria dan Carneiro, 2007).

Pulpa putih limpa membentuk limfosit yang bermigrasi ke pulpa merah dan mencapai lumen sinusoid, tempat mereka berbaur dengan darah. Limpa mengandung baik limfosit B dan T demikian juga dengan sel APC dan makrofag, limpa penting dalam pertahanan tubuh. Dengan cara yang sama



seperti nodus limfatikus yang merupakan suatu saringan untuk cairan limfe, limpa juga suatu saringan untuk darah (Junquera dan Carneiro, 2007).

Tingkat reaktifitas limpa dapat ditentukan dengan mengetahui jumlah sel limfosit dan jumlah folikel limfoid di dalam pulpa putih dengan berbagai ukuran. Selain sel limfosit, terdapat sel dendritik dan sinus marginalis yang keduanya juga dapat meningkatkan nilai rata-rata diameter pulpa putih (Ariyani, 2015).

Pembesaran diameter pulpa alba limpa dapat disebabkan adanya aktivitas sistem imun dimana terjadi proliferasi sel-sel pada pulpa alba limpa sebagai akibat adanya antigen asing yang masuk. Antigen asing dapat masuk ke dalam tubuh melalui kulit, lapisan epitel saluran pencernaan, dan sistem respirasi dimana terdapat banyak pembuluh limfatik yang mempunyai saluran limfe dari tempat antigen masuk hingga ke limfonodus regional. Sel dendritik di epitel akan mengikat antigen tersebut untuk dibawa ke kelenjar getah bening agar diproses oleh limfosit T sedangkan antigen yang tidak terikat sel dendritik di lapisan epitel akan masuk ke dalam aliran darah sehingga akan ditangkap oleh APC di dalam limpa untuk selanjutnya diproses oleh limfosit (Baratawidjaja, 2006).

Penelitian Makiyah (2014) membuktikan bahwa pemaparan Ultraviolet C lebih dari 30 menit menyebabkan pembesaran diameter pulpa alba limpa mencit (*Mus musculus*). Ultraviolet C dianggap sebagai antigen sehingga setelah pemaparan Ultraviolet C ini akan terjadi proliferasi sel-sel limfosit pada pulpa alba limpa mencit.

Penelitian Matheos, Lintang dan Kairupan (2013) menyatakan bahwa *Rattus norvegicus* yang diinfeksi *Eschericia coli* akan menimbulkan infeksi lokal organ tubuh, mencapai aliran darah, dan menimbulkan sepsis. Setelah diinfeksi *E. coli*, tikus diberi madu yang memiliki daya antimikroba. Madu memiliki kandungan glukosa dan flavonoid yang dapat mengikat radikal bebas dan melawan agen infeksi. Pada kelompok yang diinfeksi *E. coli* dan diberi madu menunjukkan tanda-tanda perbaikan dari peradangan limpa dan regenerasi sel. Jaringan limpa tikus terlihat perbaikan dari kongesti akut berupa sedikit vasodilatasi, pulpa rubra dan pulpa alba tidak meregang, serta banyak sel-sel makrofag.

## **6. Ovalbumin**

Komponen utama putih telur adalah Ovalbumin, secara struktural adalah serpin (sejenis protein). Ovalbumin adalah fosfoglikoprotein monomer dengan berat molekul 43 hingga 45 kD dan bersifat asam pada titik isoelektrik (Prihantiny, 2009). Beberapa penelitian menggunakan protein putih telur atau Ovalbumin sebagai zat yang mampu membuat sel limfosit B lebih sensitif (Ruhl *et al.*, 2007).

Pemajanan Ovalbumin (OVA) sebagai alergen akan memicu *Antigen Presenting Cells* (APC). OVA oleh APC akan didegradasi menjadi peptida-peptida dan selanjutnya dipresentasikan pada sel limfosit T CD4<sup>+</sup> atau yang lebih dikenal dengan sel Th (Subijanto, 2008). Ovalbumin akan meningkatkan sel limfosit CD4<sup>+</sup> Th2 untuk mensekresikan interleukin yang akan meningkatkan tingkat inflamasi (P rasetyo, 2007). Sel CD4<sup>+</sup> Th2

tersebut akan menginduksi produksi mediator inflamasi (misalnya histamin dan leukotrien) dan sitokin, termasuk IL-4 dan IL-5. IL-5 akan memicu diferensiasi eosinofil di sumsum tulang (Elias, 2003). Sensitisasi dengan menggunakan Ovalbumin memiliki peran dalam peningkatan IgE secara spesifik (Prasetyo, 2007).

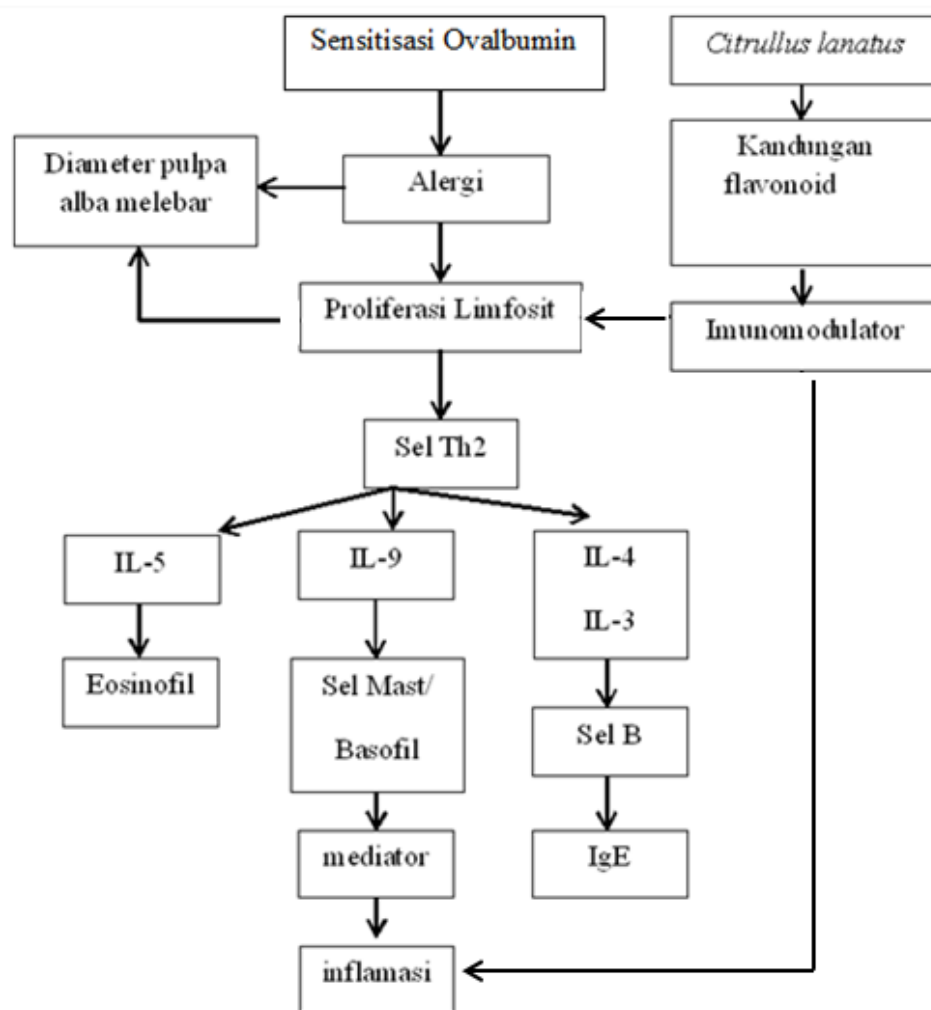
## **7. Imunomodulator**

Imunomodulator adalah berbagai macam bahan baik rekombinan, sintetik maupun alamiah yang merupakan obat-obatan yang digunakan dalam imunoterapi. Imunoterapi merupakan suatu pendekatan pengobatan dengan cara mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu atau menekan yang fungsinya berlebihan (Baratawidjaja, 2009).

Ada dua mekanisme kerja dari obat imunomodulator yaitu *up regulation* (imunorestorasi dan imunostimulasi) dan *down regulation* (imunosupresi). Imunorestorasi adalah suatu cara mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu dengan memberikan berbagai komponen sistem imun, seperti immunoglobulin dalam bentuk *immune serum globulin* (ISG), *hyperimmune serum globulin* (HSG), plasma, plasmapheresis, leukopheresis, transplantasi sumsum tulang, hati dan timus. Imunostimulasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut. Bahan yang dapat menginduksi atau meningkatkan sistem imun disebut dengan imunostimulan. Imunosupresi merupakan suatu tindakan untuk menekan respon imun. Senyawa yang dapat menekan respon imun disebut imunosupresan. Obat ini digunakan pada klinik terutama pada

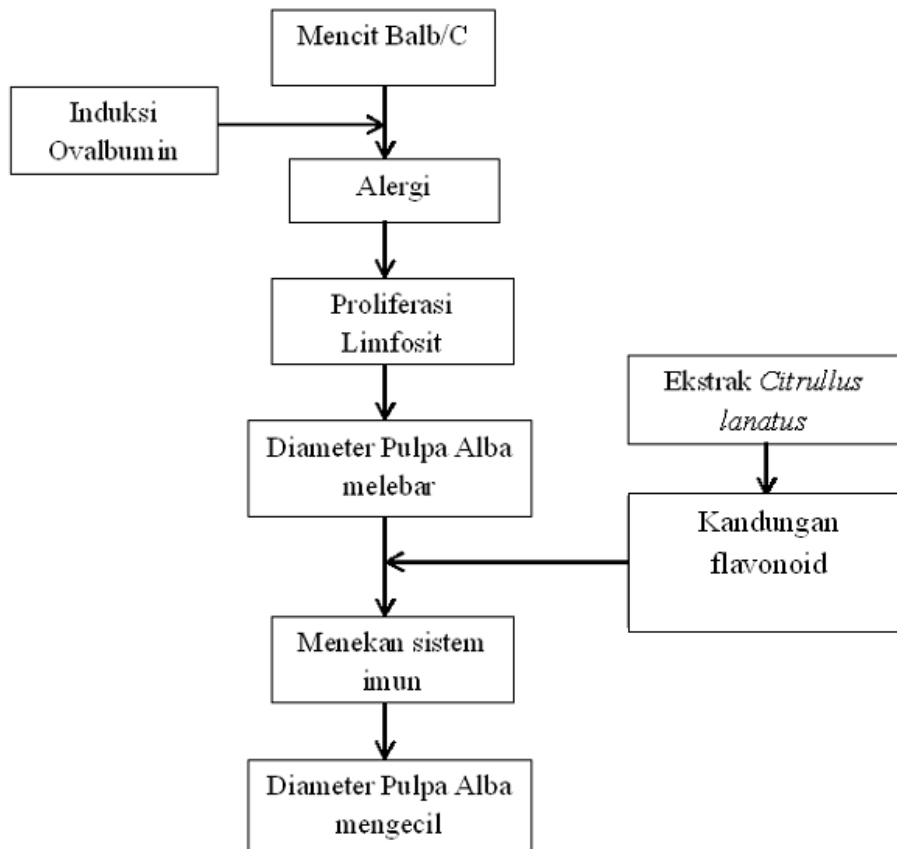
transplantasi untuk mencegah reaksi penolakan dan pada berbagai penyakit inflamasi yang menimbulkan kerusakan atau gejala sistemik, seperti autoimun atau autoinflamasi (Baratawidjaja, 2009).

## B. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

### C. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep. Keterangan: Mencit BALB/c yang diinduksi Ovalbumin akan mengalami reaksi alergi. Reaksi alergi terutama dimediasi IgE. Pemberian ekstrak *Citrullus lanatus* yang mengandung flavonoid akan menurunkan ukuran diameter pulpa alba karena senyawa-senyawa tersebut memiliki efek imunomodulator.

### D. Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol buah *Citrullus lanatus* menurunkan ukuran diameter pulpa alba mencit BALB/c yang diinduksi Ovalbumin (OVA).