

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Arthritis Gout

##### 2.1.1. Definisi

Menurut *American College of Rheumatology*, arthritis gout adalah suatu penyakit radang sendi yang sudah dikenal sejak lama, gejalanya biasanya terdiri dari bengkak dan nyeri inflamasi satu sendi, paling sering di sendi besar jempol kaki. Arthritis gout dapat mempengaruhi sendi lain. Arthritis gout dapat bersifat primer, sekunder, maupun idiopatik. Arthritis gout primer merupakan akibat langsung pembentukan asam urat tubuh yang berlebihan atau akibat penurunan ekskresi asam urat. Arthritis gout sekunder disebabkan karena pembentukan asam urat yang berlebihan atau ekskresi asam urat yang berkurang, sedangkan arthritis gout idiopatik adalah akibat hiperurikemi yang tidak jelas penyebabnya (Putra, 2009). Kondisi akut dari arthritis gout disebut juga dengan *acute flares*.

##### 2.1.2 Etiologi

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme purin. Manusia tidak memiliki urikase, suatu enzim yang menguraikan asam urat menjadi allantoin yang larut dalam air. Asam urat yang terbentuk setiap hari di buang melalui saluran pencernaan atau ginjal.

Pada keadaan normal, jumlah asam urat terakumulasi pada laki-laki kurang lebih 1200 mg dan pada perempuan 600 mg. Jumlah akumulasi ini meningkat beberapa kali lipat pada penderita gout. Meskipun asupan purin berlebih, dalam keadaan normal, seharusnya ginjal dapat mengekskresikannya.

Pada kebanyakan pasien gout (75-90%), *clearance* asam urat oleh ginjal sangat menurun.

### 2.1.3 Patofisiologi

Penurunan urat serum dapat mencetuskan pelepasan kristal monosodium urat dari depositnya dalam tofi (*crystals shedding*). Pada beberapa pasien gout atau dengan hiperurikemi asimtomatik, kristal urat ditemukan pada sendi *metatarsofalangeal* dan *patella* yang sebelumnya tidak pernah mendapat serangan akut. Dengan demikian, *gout* ataupun *pseudogout* dapat timbul pada keadaan asimtomatik. Terdapat peranan temperatur, pH, dan kelarutan urat untuk timbul serangan gout. Menurunnya kelarutan sodium urat pada temperatur lebih rendah pada sendi perifer seperti kaki dan tangan, dapat menjelaskan mengapa kristal monosodium urat diendapkan pada kedua tempat tersebut. Predileksi untuk pengendapan kristal monosodium urat pada *metatarsofalangeal-1* (MTP-1) berhubungan juga dengan trauma ringan yang berulang-ulang pada daerah tersebut (Putra, 2009).

Penelitian Simkin mendapatkan bahwa kecepatan difusi molekul urat dari ruang *synovial* ke dalam plasma hanya setengah kecepatan air. Dengan demikian, konsentrasi urat dalam cairan sendi seperti MTP-1 menjadi seimbang dengan urat dalam plasma pada siang hari selanjutnya bila cairan sendi diresorpsi waktu berbaring, akan terjadi peningkatan kadar urat lokal. Fenomena ini dapat menerangkan mula terjadinya atau onset gout akut pada malam hari pada sendi yang bersangkutan. Keasaman dapat meninggikan nukleasi urat *in vitro* melalui pembentukan dari *protonated solid phase*. Walaupun kelarutan sodium urat bertentangan terhadap asam urat, biasanya kelarutan ini meninggi,

pada penurunan pH dari 7,5 menjadi 5,8 dan pengukuran pH serta kapasitas *buffer* pada sendi dengan *gout*, gagal untuk menentukan adanya asidosis. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan pH secara akut tidak signifikan mempengaruhi pembentukan kristal monosodium urat pada sendi. (Luk, 2005)

#### 2.1.4 *Acute Flares* atau Inflamasi Akut Arthritis Gout

*Acute Flares* atau *gout flare* juga disebut dengan serangan akut gout (Khanna, 2012) merupakan kondisi inflamasi akut pada arthritis gout yang dicirikan dengan onset cepat nyeri pada sendi yang mengalami serangan akut gout yang kemudian diikuti dengan penanda inflamasi akut yaitu suhu yang lebih hangat pada lokasi nyeri, bengkak, kemerahan, dan peningkatan sensitifitas ketika disentuh. Pada beberapa orang nyeri pada kondisi *flare* ini sangat parah hingga sentuhan lembut dari kain penutup tempat tidur pun menyebabkan nyeri yang parah. Serangan nyeri ini dapat bertahan dalam hitungan jam hingga hari tanpa pengobatan, pada beberapa kasus yang jarang terjadi bahkan rasa nyeri bisa bertahan hingga berminggu-minggu (Ratini, 2014). Terdapat 3 mekanisme utama terjadinya serangan akut arthritis gout: yaitu sel-sel inflamasi (neutrophil) akan: (1) Mengenali kristal melalui *Toll like receptors* (TLRs), (2) interaksi antara kristal urat dengan kolestrol pada membran sel inflamasi (3) mekanisme fagositosis secara langsung (Keenan et al, 2012).

#### 2.1.5 Induksi Respon Inflamasi Seluler oleh Kristal Urat

Monosit dan sel mast berperan dalam fase awal inflamasi, sedangkan Neutrofil berperan dalam fase lanjutannya. Status diferensiasi sel monosit di sinovium menentukan apakah kristal urat menginduksi respon inflamasi atau

tidak. Monosit yang belum terdiferensiasi dengan baik akan memfagosit kristal urat dan mensintesis mediator pro inflamasi dan mengaktifkan sel endotel. Namun pada monosit yang terdiferensiasi dengan baik, fagositosis kristal urat tidak akan mensintesis TNF alfa maupun mengaktifkan sel endotel.

Hal ini menunjukkan bahwa sel monosit berperan penting dalam stimulasi respon akut inflamasi arthritis gout, meskipun monosit yang telah terdiferensiasi dengan baik memiliki peran anti-inflamasi dalam fase resolusi spontan pada inflamasi akut arthritis gout. Sel mast juga berperan dalam inflamasi akut dengan melepaskan mediator inflamasi, seperti histamin, sebagai respon terhadap C3a, C5a, dan IL-1 (Choi et al., 2005).

#### 2.1.6. Invasi dan Rekrutmen Neutrofil

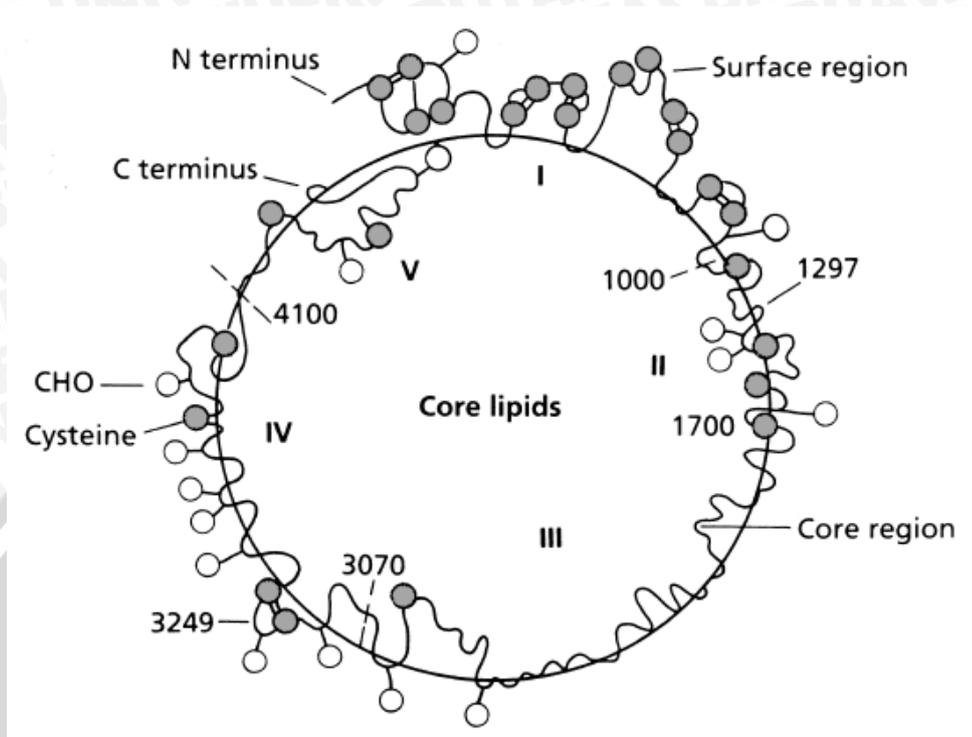
Interaksi sel neutrophil dengan sel endotel yang telah teraktivasi menyebabkan masuknya neutrophil. Masuknya neutrofil dipicu oleh adhesi sel neutrofil dan sel endotel. Hal ini diinduksi oleh mediator inflamasi seperti TNF alfa, IL-1, 6, dan 8 dan *monocyt chemoattractant protein 1* (MCP-1). Neutrofil memberikan kontribusi terhadap produksi IL-1 $\beta$  di beberapa keadaan inflamasi, termasuk inflamasi akut pada arthritis gout. Kristal urat merangsang fosforilasi tirosin di neutrofil, yang pada gilirannya akan menyebabkan produksi anion superoksida yang diperlukan dalam aktivasi *inflammasome* NLRP3 dan neutrofil. Aktivasi neutrofil pada arthritis gout akut berhubungan dengan autophagy dan produksi IL-1 $\beta$ . (Choi et al., 2005; Dalbeth, 2014).

## 2.2 Apolipoprotein B-100

### 2.2.1 Definisi

Apolipoprotein B-100 (ApoB) adalah sebuah protein yang memainkan peranan dalam transportasi lemak dan kolesterol dalam darah (Zieve, 2012). Apo B-100 berfungsi sebagai salah satu komponen pembentuk struktur lipoprotein dan sebagai ligan yang berikatan dengan reseptor lipoprotein di jaringan (Murray et al, 2014). Apo B-100 terutama terdapat pada pengangkut lemak berdensitas rendah, yaitu: LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). LDL ini berfungsi untuk mengangkut kolesterol dari dalam darah ke jaringan tubuh. Sementara VLDL berfungsi untuk mengangkut trigliserida dan kolesterol dari hepar ke jaringan tubuh (Murray et al, 2014). Apo B-100 adalah satu-satunya protein yang terdapat di LDL. Apo B-100 bersifat sangat tidak larut dalam larutan aquaeous sehingga akan terus berikatan pada LDL selama metabolisme lemak berlangsung (Segrest et al, 2001).

Berdasarkan program bernama LOCATE yang dikembangkan oleh Segrest et al. untuk mengetahui domain pada apo B-100, dapat disimpulkan bahwa struktur apo B-100 memiliki dua regio amfifatik  $\beta$  yang bersilangan dengan dua regio amfifatik  $\alpha$ , serta sebuah domain terminal ketiga  $\alpha$ -helix. Domain tersebut menghasilkan struktur pentapartit: NH- $\alpha$ 1- $\beta$ 1- $\alpha$ 2- $\beta$ 2- $\alpha$ 3-COOH (Segrest et al, 2001).



Gambar 2.1. Diagram struktur apo B-100 di permukaan LDL (Segrest *et al.*, 2001)

### 2.2.2 Apolipoprotein B-100 Sebagai Inhibitor Reaksi Inflamasi Akut Gout

Berdasarkan penelitian *in vitro* yang dilakukan sebelumnya, apo B-100 diketahui berperan besar dalam regulasi neutrofil (Terkeltaub, 1984). Neutrofil merupakan salah satu komponen utama penyebab terjadinya serangan akut artritis gout melalui proses fagositosis yang menginduksi pelepasan mediator-mediator pro-inflamasi (Keenan *et al.*, 2012). Interaksi antara neutrofil dan kristal urat diketahui mampu dihambat oleh adanya apolipoprotein B-100. Adanya apolipoprotein B-100 mampu menurunkan proses sitolisis dan generasi superoksida dari sel neutrofil. Apolipoprotein B-100 diketahui mampu menyelimuti kristal urat dan menghambat proses fagositosis sehingga mengakibatkan berkurangnya reaksi inflamasi pada serangan akut artritis gout (Terkeltaub, 1984). Selain itu, Apolipoprotein B-100 juga diketahui dapat

berikatan dengan Kristal asam urat (Monosodium Urat) secara kompetitif dengan IgG, sehingga dapat mencegah aktivasi IgG yang berdampak pada penurunan respon inflamasi (Ortiz, 1993).

### 2.3 Hewan Model Arthritis Gout

Hewan coba, atau juga disebut dengan hewan model merupakan hewan yang dipelihara secara sengaja dan dikembangkan untuk tujuan mempelajari dan mengembangkan berbagai bidang ilmu dalam penelitian atau pengamatan secara laboratorik. Hewan model adalah objek hewan sebagai tiruan atas manusia atau spesies lain dan digunakan untuk meneliti kejadian biologis ataupun patobiologis (Hau dan Hoosier, 2003).

Salah satu hewan coba yang umum digunakan pada penelitian adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Tikus putih jantan galur wistar dipilih karena organ-organ fisiologi tikus memiliki kesamaan dengan organ fisiologi manusia. Selain itu penanganannya tidak terlalu sulit dibandingkan dengan hewan coba lainnya (Susilo, 2009). Jenis tikus wistar juga memiliki sendi genu yang lebih besar, sehingga lebih mudah untuk diinduksi arthritis gout dan lebih mudah untuk diberi obat secara intraartikular, serta mampu memperagakan status imunitas manusia. *Rattus norvegicus* galur wistar dapat diinduksi menjadi model arthritis gout dengan pemberian Monosodium Urat melalui injeksi di celah sendi (intraartikular) (Trevisan, 2014). Kemudian pasca induksi akan terjadi serangan akut gout yang secara spesifik ditandai dengan infiltrasi sel radang (neutrofil/*Polymorphonuclear cell* dan *Mononuclear cell*) ke celah sendi dan juga peningkatan sitokin pro-inflamasi, utamanya interleukin-1 $\beta$  (Trevisan, 2014) yang

pada akhirnya akan meningkatkan kadar *Tumor Necrosis Factor alpha* dalam serum (Gonzales, 2012).

