

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Arthritis Rheumatoid

Arthritis rheumatoid (AR) merupakan salah satu penyakit akibat gangguan imunitas atau autoimun yang ditandai dengan kerusakan sendi sehingga menimbulkan kecacatan bahkan kematian. Arthritis rheumatoid ditandai dengan adanya peradangan yang menyebabkan rasa nyeri, bengkak, kaku serta penurunan fungsi sendi atau biasa disebut radang sendi (Mulyaningsih dan Darmawan, 2006). Arthritis rheumatoid dapat terjadi pada saat tubuh diserang oleh sistem kekebalan atau sistem imun pada tubuhnya malah menyerang diri sendiri dan mengakibatkan peradangan yang cukup lama pada sendi (Daud, 2004).

Penyebab dari arthritis rheumatoid masih belum dapat diketahui secara pasti, akan tetapi faktor yang mendasari dari terjadinya arthritis rheumatoid yaitu mekanisme imunitas (antigen antibodi), faktor metabolik, dan infeksi (Pompei, 2013).

Pemeriksaan radiologis akan tampak terjadi pembengkakan jaringan ikat, osteoporosis, hilangnya celah sendi, erosi tulang dan deformitas yang menetap (Abiyoso dkk., 2000). Sebagian besar kasus arthritis rheumatoid dapat mengakibatkan kerusakan pada sendi yang bersifat progresif, kecacatan dan bahkan kematian dini pada penderita (Nasution dan Sumariyono, 2006).

Kebanyakan penderita arthritis rheumatoid mengalami destruksi tulang rawan sendi, erosi tulang dan kerusakan fungsi sendi. Dalam keadaan normal sendi mengalami *remodeling* melalui perusakan (degradasi) tulang oleh osteoklas

dan deposisi matriks baru oleh osteoblas. Keseimbangan ini berubah pada penderita artritis rheumatoid, dimana kerusakan tulang lebih besar dibandingkan pembentukannya (Kavanaugh dan Lipsky, 1999).

Arthritis Rheumatoid dapat terjadi akibat aktivasi antigen yang memunculkan respon imun. Akibat dari inflamasi AR menyebabkan pelepasan sitokin. Sitokin sendiri memiliki fungsi untuk memelihara keseimbangan tubuh selama terjadi respon imun, infeksi, kerusakan dan perbaikan jaringan. Peningkatan jumlah sitokin ini dapat menyebabkan kerusakan serius pada sendi saat terjadi inflamasi AR. Patofisiologis artritis rheumatoid menyerang membran synovial, kemudian akan mengalami hiperplasia, peningkatan vaskularisasi, dan infiltrasi sel-sel pencetus inflamasi, terutama sel T CD4+. Sel T CD4+ ini sangat berperan dalam respon imun. Arthritis rheumatoid ini sangat berhubungan dengan *major-histocompatibility-complex class II* HLA. Molekul HLA class II memiliki fungsi utama untuk mempresentasikan antigenik peptida kepada CD4+ sel T. Antigen ini dapat berupa antigen eksogen, seperti protein virus atau protein antigen endogen. Antigen mengaktifasi CD4+ sel T yang menstimulasi monosit, makrofag dan synovial fibroblas untuk memproduksi IL-1, IL-6 dan TNF- α untuk mensekresikan matrik metaloproteinase melalui hubungan antar sel dengan bantuan CD 69 dan CD11 melalui pelepasan mediator-mediator pelarut seperti *Interferon* (IFN- γ) dan IL-17. IL-1, IL-6 dan TNF- α merupakan kunci terjadinya inflamasi pada arthritis rheumatoid (Abiyoso dkk, 2000).

2.1.1 Induksi Tikus Dengan *Complete Freund Adjuvan* (CFA)

Complete Freund's Adjuvant (CFA) merupakan suatu adjuvant yang mengandung *heat-killed Mycobacterium tuberculosis* (Prabowo, 2005) yang digunakan untuk meningkatkan immunogenisitas dan merangsang respon imun yang lebih besar dari pada antigen atau bahan kimia yang dapat merusak sel maupun jaringan sehingga dapat terjadi inflamasi. Penggunaan CFA yang berlebihan dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya peradangan, indurasi atau nekrosis pada hewan coba. Beberapa kasus peradangan pada hewan coba terjadi pada injeksi CFA yang lebih dari satu kali injeksi. Penelitian ini menggunakan CFA dalam bentuk *Adjuvant* sehingga diharapkan hewan coba mengalami gangguan autoimun yaitu arthritis reumatoid (Mycek, 2001).

Adjuvant merupakan substansi bahan kimia yang penggunaannya dengan cara diinjeksikan bersama-sama dengan antigen yang dapat meningkatkan respon imun dalam tubuh dengan cara memperluas permukaan antigen dan menghambat degradasi antigen dalam tubuh antigen. Penambahan *adjuvant* pada antigen bertujuan untuk mendapatkan antibodi yang lebih banyak sehingga terjadi inflamasi. Inflamasi sendiri merupakan suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik maupun zat kimia yang merusak atau zat mikrobiologik dan usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang. Inflamasi ini dicetuskan oleh pelepasan mediator kimiawi dari jaringan yang rusak dan migrasi sel. Adjuvan memiliki sifat melepas antigen sedikit demi sedikit sehingga memperpanjang pajanan antigen dengan sistem imun, mempertahankan integritas antigen, mempunyai sasaran APC,

menginduksi CTL (CD 8), memacu respon imun dengan afinitas tinggi dan mempunyai kapasitas untuk mengintervensi sistem imun yang selektif (sel B dan sel T) (Mycek, 2001).

Penggunaan CFA yang berlebih dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya peradangan, indurasi atau nekrosis pada hewan coba. Beberapa kasus peradangan pada hewan coba terjadi dengan injeksi CFA yang lebih dari satu kali (Akhtar, 2011). Menurut Woode, *et al* (2008) ada dua fase terjadinya AR yaitu fase akut dan fase kronis. Fase akut biasanya terjadi pada hari 0 sampai hari ke-10, sedangkan fase kronis terjadi pada hari ke 10- 28 yang ditandai dengan terjadinya poliartritis dan udem pada daerah kaki.

2.2 Tikus (*Rattus norvegicus*) Sebagai Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus *Rattus norvegicus* jantan dengan strain *wistar* umur 8-12 minggu dan BB antara 150- 250 gram. Hewan coba merupakan hewan yang sengaja dipelihara yang digunakan sebagai hewan model untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan penelitian. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) umum digunakan sebagai hewan model artritis dikarenakan memiliki beberapa keunggulan yaitu kadar asam aminonya dan sistem metabolismenya yang hampir sama dengan manusia sehingga memudahkan dalam melakukan penelitian (Zosky& Sly, 2007).

Rattus norvegicus memiliki ciri antara lain rambut tubuh berwarna putih dan mata yang merah, panjang tubuh total 440 mm, panjang ekor 205 mm (Myres

dan Armitage, 2004), bobot *Rattus norvegicus* pada usia dewasa adalah sekitar 250-500 gram (Porter, 2007; Miller *et al*, 2010).

Klasifikasi tikus *Rattus norvegicus* menurut Adiyati (2011) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur	: Wistar

2.3 Sitokin *Interferon gamma* (IFN- γ)

Interferon gamma (IFN- γ) merupakan sitokin yang termasuk dalam kelompok pengatur *immune-mediated* inflammation dan berfungsi sebagai kurir (pembawa berita) antar sel. IFN- γ dihasilkan oleh limfosit sel T pembantu dan hanya bekerja pada sel-sel tertentu, seperti makrofaga, sel endotelial, fibroblas, sel T sitotoksik, dan limfosit B (Fauzi, 2013).

IFN- γ memiliki peranan penting untuk menentukan tipe respon imunitas tubuh yang efektif untuk melawan agen infeksius (Subagyo, 2006, Janssen, *et al*, 2002). Apabila terdapat agen infeksius, IFN- γ akan mengaktifkan sel-sel kekebalan tubuh, seperti sel-sel pembunuh alami (NK) dan makrofag, untuk meningkatkan perlawanan terhadap infeksi dengan mengatur presentasi antigen ke

limfosit T, dan meningkatkan kemampuan sel inang terinfeksi untuk melakukan fagositosis. (Leung, 2005).

IFN- γ juga memiliki peran untuk memperkuat potensi fagosit dari makrofag yang terinfeksi bakteri dengan cara menstimulasi pembentukan fagolisosom. Terjadinya gangguan atau penurunan aktivitas sel Th1 dan sitokin yaitu IFN- γ cukup mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh terhadap penyakit AR (Widjaja dkk, 2010). IFN- γ memiliki sifat labil pada pH rendah, bersumber dari limfosit serta penginduksi mitogen dan antigen (Tizard, 2004).

2.4 Radikal Bebas Dan *Malondialdehida* (MDA) pada Kondisi RA

Malondialdehyde (MDA) merupakan metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas (Asni dkk, 2009: 596). Radikal bebas merupakan atom atau senyawa yang kehilangan elektron atau atom yang memiliki elektron bebas pada kulit terluarnya, sehingga atom tersebut menjadi tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari atom atau sel lain. Radikal bebas ini akan bersifat sangat reaktif sehingga dapat mengambil elektron dari zat-zat di sekitarnya melalui reaksi oksidasi (Clarkson, 2000).

Malondialdehyde (MDA) merupakan senyawa yang dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel sehingga dijadikan sebagai salah satu petunjuk terjadinya stres oksidatif akibat radikal bebas (Valko, 2006).

Malondialdehyde (MDA) dapat terbentuk apabila radikal bebas hidroksil seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) bereaksi dengan komponen asam lemak tak jenuh dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak (PUFA). Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan

terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel (Yunus, 2001).

Kedadaan stress oksidatif biasanya terjadi apabila jumlah radikal bebas dalam tubuh lebih tinggi dari jumlah sistem antioksidan yang dihasilkan tubuh (Valko, 2006). Maka dari itu untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi akibat radikal bebas yang dapat memicu terjadinya stress oksidatif diperlukan antioksidan dari luar tubuh. Dalam penelitian ini ekstrak air buah mangga kasturi digunakan sebagai terapi dengan tujuan kandungan terpenoid pada buah mangga kasturi tersebut mampu mengurangi radikal bebas yang timbul akibat penyakit arthritis rheumatoid (Sri, 2009).

Rahardjani (2010) menyatakan bahwa mediator *Malondialdehyde* (MDA) merupakan suatu produk akhir peroksidasi lemak yang digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lemak serta dapat menggambarkan derajat stres oksidatif. Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan menggunakan modifikasi metode uji asam *tiobarbiturat* (TBA) secara spektrofotometri (Nurdiana dan Umi, 2003).

2.5 Kondisi Organ Hepar pada Arthritis Rheumatoid

Menurut Jeharatman dan Koh (2005), hati merupakan organ dalam yang paling besar dan mempunyai peranan utama dalam metabolisme tubuh. Hati terletak dipermukaan caudal dari diafragma dan membentang disisi median dan sisi kanan lengkungan kosta kiri. Bagian cranial hati berbentuk cembung yang bersentuhan dengan otot diafragma dan bagian visceral berbentuk cekung karena bersentuhan dengan perut dari duodenum (Bredo and Vazquez, 2011).

Hati tikus memiliki empat bagian yaitu lobus kiri, lobus median, lobus kanan, dan lobus caudatus (Boorman, 2006). Dalam hati juga terdapat tiga jenis jaringan yang penting yaitu sel parenkim hati, susunan pembuluh darah dan susunan saluran empedu (Darmawan, 2003). Diantara sel hati terdapat kapiler-kapiler yang disebut sebagai sinusoid. Sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel kupffer yang fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing dalam darah. Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica, juga terdapat saluran empedu. Saluran empedu interlobular membentuk kapiler empedu yang sangat kecil yang disebut sebagai kanalikuli yang bersatu membentuk saluran empedu yang makin lama makin besar hingga menjadi duktus koledokus (Price and Lorraine, 2006)

Hati memproduksi empedu yang membantu pencernaan lemak dan hati sendiri memproses asam amino, glukosa, asam lemak, serta gliserol. Hati juga mempunyai fungsi yang lebih jauh, yaitu menetralkan racun, walaupun hati tidak mempunyai perbendaharaan toksikologi untuk membedakan racun dan makanan. Hati melaksanakan fungsi pencernaannya terhadap sebagian besar bahan kimia beracun melalui aktivitas enzim yang beraneka ragam dengan dua cara yaitu degradasi dan konjugasi (Jeharatman dan Koh, 2005). Tujuan utama hati adalah menghasilkan produk sampingan yang larut dalam air yang dapat dipakai sebagai bahan makanan atau bila berupa bahan asing (bukan bahan makanan), membuat bahan makanan tersebut dapat dikeluarkan melalui urin. Hati memiliki dua ciri khas yang relevan dengan perannya dalam menetralkan racun. Ciri khas pertama adalah induksi enzim. Agen penginduksi adalah faktor yang meningkatkan kadar

enzim metabolik yang terkait dan dengan demikian memperbaiki atau mempercepat proses penetralan racun (atau meningkatkan produksi racun sekunder). (Jeharatman dan Koh, 2005).

Fungsi utama hepar yaitu metabolisme karbohidrat; metabolisme lipid; metabolisme protein, penyimpanan glikogen, vitamin A, D, dan B12, zat besi dan darah; detoksifikasi dan sekresi empedu (Junqueira, 2000). Selain fungsi utama tersebut hepar memiliki fungsi lain yaitu ketika terdapat rangsangan seperti kerusakan jaringan, peradangan atau inflamasi maka hepar akan mensintesa CRP (*C-Reactive Protein*) dengan sangat cepat.

Sedangkan Menurut Price and Lorraine (2006) fungsi hepar adalah sebagai berikut:

- 1) Sekresi hepar memproduksi empedu yang berguna dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak.
- 2) Metabolisme, hepar memiliki peranan penting dalam metabolisme protein, lemak dan karbohidrat.
 - i) Hepar berperan utama dalam mengatur keseimbangan gula darah. Hepar menyimpan glukosa menjadi glikogen dan mengubahnya kembali menjadi glukosa ketika diperlukan oleh tubuh.
 - ii) Hepar memecah protein yang sudah tidak diperlukan tubuh. Hepar membentuk urea sebagai hasil akhir metabolisme protein.
 - iii) Hepar menyintesis lemak dari karbohidrat dan protein, dan terlibat dalam proses penyimpanan dan pemakaian lemak.

- iv) Hepar menyintesis protein plasma dan faktor penggumpal darah. Hepar juga menyintesis bilirubin dari perombakan hemoglobin dan mengeluarkannya bersama empedu.
 - v) Hepar menyintesis materi penyusun membran sel seperti lipoprotein, kolesterol dan fosfolipid.
- 3) Penyimpanan, hepar menyimpan beberapa mineral, seperti besi dan tembaga, serta vitamin yang larut dalam lemak, yaitu vitamin A,D,E, dan K. Hepar juga menyimpan toksin dan obat-obatan yang tidak dapat dipecahkan atau diekskresi oleh tubuh.
 - 4) Detoksifikasi, hepar dapat mendetoksifikasi toksin dan berbagai obat-obatan. Proses ini dilakukan melalui oksidasi, metilasi dan konjugasi.
 - 5) Produksi panas, banyaknya aktivitas kimiawi dalam hepar membuatnya berperan sebagai sumber utama panas tubuh, terutama ketika tubuh dalam keadaan istirahat atau tidur.
 - 6) Penyimpanan darah, hepar adalah reservoir darah yang dihasilkan dari jantung dan limpa serta volume darah yang diperlukan oleh tubuh.

AR merupakan salah satu penyakit autoimun yang menyerang persendian atau biasa orang awam menyebutnya rematik dan AR bersifat inflamasi atau peradangan kronik- sistemik (Harti dan Yuliana, 2012). Ketika terjadi proses peradangan, makrofag akan teraktifasi terutama di dalam sinovium untuk mensintesa *Interleukin-6* (IL-6). Setelah itu, IL-6 akan merangsang sel hati untuk mensintesa protein fase akut yaitu *C Reactive Protein* (CRP), sehingga kadarnya dalam darah akan meningkat sampai 10 kali lipat dari normal. Kadar CRP normal

< 1 mg/L. CRP termasuk sistem imun non spesifik humoral, fungsi CRP adalah untuk menetralkan benda-benda asing dalam bentuk terlarut yang masuk ke dalam sel yang mengalami peradangan. Sehingga apabila proses peradangan dapat disembuhkan, kadar CRP akan kembali normal.

Hasil metabolisme antigen yang berlebih menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Oksigen reaktif yang terlepas menyebabkan ketidak seimbangan antara radikal bebas dan antioksidan sehingga menyebabkan stres oksidatif. Radikal bebas akan bereaksi dengan asam lemak tidak jenuh (PUFA) penyusun membran sel untuk mencapai keseimbangan atau disebut dengan peroksida lipid yang menghasilkan produk aldehid berupa *malodialdehid* (MDA). Kadar MDA yang tinggi menggambarkan adanya proses oksidasi membran sel, yang dapat merusak membran sel tersebut. Nilai normal MDA plasma 0,83 – 1,01 $\mu\text{mol/L}$.

2.6 Buah Mangga Kasturi

Buah mangga kasturi merupakan tanaman asli dari Kalimantan selatan yang memiliki nama latin yaitu *Magnifera Casturiae* yang dikembangkan secara luas dan dikomersialkan.

Klasifikasi Buah mangga Kasturi menurut Krismawati (2008) adalah:

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Subkingdom	: <i>Thraceobionta</i> (Tumbuhan berpembuluh)
Super divisi	: <i>Spermatophyta</i> (Menghasilkan biji)
Divisi	: <i>Angiospermae/ Magnoliophyta</i> (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: <i>Dicotyledoneae/ Magnoliopsida</i> (Berkeping dua)
Subkelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Sapindales</i>
Family	: <i>Anacardiaceae</i>
Genus	: <i>Mangifera</i>
Spesies	: <i>Mangifera casturi</i>

Buah mangga kasturi mempunyai lingkaran buah sekitar 25.27 cm, lebar buah 9-10 cm, panjang buah sekitar 11-12 cm, dengan berat sekitar 250 gram per buah dan memiliki daya simpan lebih dari 21 hari serta produktivitasnya 600 kg/pohon/tahun (Sumarno, 2005). Kulit buah kasturi saat masih muda berwarna hijau, setelah tua berwarna coklat kehitam-hitaman, permukaan kulitnya licin. Warna daging buah kuning-jingga, tekstur daging buah agak kasar, rasa buah manis sedikit masam (Sri, 2009).



Gambar 2.6. Buah mangga kasturi masak (Saleh dkk., 2013)

Kandungan gula pada buah 25 % , kandungan asam 0,06 % dan kandungan vitamin C 7,5-8,0 % . mg/100 gram. Sutomo (2013) melaporkan bahwa ekstrak metanolik buah mangga kasturi, mengandung senyawa golongan tanin dan katekol. Karena kandungan senyawanya tersebut, buah mangga kasturi kaya akan manfaat, dimana mangga kasturi diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan potensial untuk pengobatan berbagai penyakit termasuk penyakit yang berhubungan dengan inflamasi. Ekstrak buah mangga kasturi mempunyai potensi antiinflamasi melalui penghambatan migrasi leukosit (Fakhrudin, 2013). Pada uji kualitatif buah mangga kasturi di penelitian ini terdapat pirogalatanin dan katekol. Katekol dan pirogalatanin termasuk senyawa pada kelompok tanin, yang diklasifikasikan berdasarkan warna dari garam ferri (FeCl_3). Katekol merupakan senyawa golongan flavon tereduksi (Pudjaatmaka, 2002). Namun tanin dalam jumlah berlebih kurang baik bagi kesehatan. Tanin ini berperan dalam pengurangan daya serap zat besi (Iron/Fe), padahal zat besi ini berguna untuk pembentukan sel darah merah. Akibatnya dapat terjadi anemia. Selain itu, tanin dapat berikatan dengan protein dan mineral sehingga protein dan mineral menjadi tidak dapat digunakan oleh tubuh. Pada individu yang sensitif penggunaan tanin dalam jumlah besar dapat menyebabkan iritasi usus yang menyebabkan gangguan pencernaan dan kerusakan hati (Hagerman, 2002).

Selain kandungan tanin dan katekol, didalam buah mangga kasturi juga terdapat vitamin yang baik untuk tubuh seperti vitamin C, A, dan E. Manfaat vitamin C baik untuk membantu mempertahankan kesehatan tubuh sehingga tidak mudah terkena penyakit dan menghindari terjadinya sariawan. Vitamin A baik

untuk kesehatan mata. Selain itu vitamin C dan A merupakan sumber kalium untuk membantu menjaga tekanan darah, kontraksi otot dan menjaga proses organ tubuh dapat berfungsi dengan baik. Sedangkan vitamin E berguna untuk menjaga kesehatan kulit. Selain itu buah mangga kasturi juga banyak mengandung potasium dan vitamin A serta kandungan energi 400 KJ per 100 g bahan. Rasa manis merupakan penciri khusus pada buah yang satu ini karena kandungannya. Perlakuan 45% alkohol yang disimpan selama 21 hari menghasilkan penurunan kandungan buah mangga kasturi. Pemakaian aliran gas dengan menggunakan CO₂ 50 liter/jam secara terus menerus selama empat hari akan menghasilkan buah mangga kasturi yang tetap renyah dan manis serta manisnya sedikit hilang (Sulis, 2009).

Tabel 2.6. Kandungan Buah Mangga Kasturi (Rifki, 2003)

Nutrient	Units	Value per 100 grams
Proximates		
Water	G	80.32
Energy	Kcal	70
Energy	Kj	293
Protein	G	0.58
Total lipid (fat)	G	0.19
Ash	G	0.33
Carbohydrate, by difference	G	18.59
Fiber, total dietary	G	3.6
Sugars, total	G	12.53
Sucrose	G	1.54
Glucose (dextrose)	G	5.44
Fructose	G	5.56
Minerals		
Calcium, Ca	Mg	8
Iron, Fe	Mg	0.15
Magnesium, Mg	Mg	9
Phosphorus, P	Mg	17
Potassium, K	Mg	161
Sodium, Na	Mg	1
Zinc, Zn	Mg	0.11
Copper, Cu	Mg	0.113
Manganese, Mn	Mg	0.355
Selenium, Se	Mcg	0.6
Vitamins		
Vitamin C, total ascorbic acid	Mg	7.5
Thiamin	Mg	0.030
Riboflavin	Mg	0.020
Niacin	Mg	0.100
Vitamin B-6	Mg	0.100
Folate, total	Mcg	8
Folate, food	Mcg	8
Folate, DFE	mcg_DFE	8
Vitamin A, IU	IU	1627
Vitamin A, RAE	mcg_RAE	81
Vitamin E (alpha-tocopherol)	Mg	0.73
Vitamin K (phyloquinone)	Mcg	2.6