

## **BAB II** **STUDI PUSTAKA**

### **2.1 Tinjauan Pustaka**

#### **2.1.1 Rheumatoid Arthritis**

##### **2.1.1.1 Definisi**

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit autoimun dengan karakteristik adanya inflamasi kronis di sendi dengan manifestasi sistemik seperti anemia, vertigo, dan osteoporosis. Penyakit ini dapat mempengaruhi jaringan serta organ, terutama menyerang sendi disebut inflamasi sinovial, berkembang lalu menjadi kerusakan tulang rawan artikuler dan kekakuan sendi (Ernest *et al.*, 2018).

##### **2.1.1.2 Patofisiologi**

Berdasarkan komponen salah satu sistem imun yang paling penting adalah sitokin, jika sistem imun teraktivasi maka sitokin meningkat. Peran sitokin sangat berpengaruh terhadap patogenesis dan progresivitas/keparahan dari RA. Terjadinya RA karena influks Limfosit T ke persendian diikuti makrofag serta fibroblast yang disebabkan pelepasan sitokin. Aktivitas limfosit Th1 akan melepaskan molekul sitokin proinflamasi antara lain *interleukin 2 (IL-2)*, *interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )*, *Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )*, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* yang bertanggung jawab terhadap reaksi hipersensitivitas lambat, yang umum muncul pada tahap awal RA. Aktivitas Th2 memproduksi sejumlah sitokin *interleukin-4 (IL-4)*, *interleukin-5 (IL-5)*, *interleukin-6 (IL-6)*, dan *interleukin-10 (IL-10)* (Putu *et al.*, 2014).

*Interleukin-6* adalah sitokin proinflamasi yang sifatnya pleiotropi untuk mengatur respon fase akut pada RA. *Interleukin-6* memiliki peranan penting dalam patogenesis RA dan aktivitas biologikal termasuk respon pengatur imun, inflamasi, dan hematosi. Ketika terdapat pencetus penyakit ini, maka *Interleukin-6* akan meningkat dan produksi antibodi akan berlebih pada gilirannya akan menyebabkan serangan imun terutama di sendi. Pada penderita RA terjadi peningkatan konsentrasi serum *Interleukin-6* dan cairan sinovia berkolerasi dengan aktivitas progresivitas penyakit rheumatoid arthritis (Putu *et al.*, 2014).

### 2.1.1.3 Manifestasi klinik

Gejala RA ditandai dengan kelelahan, demam ringan, anoreksia, dan nyeri sendi. Kekakuan dan mialgia terjadi apabila telah mengalami perkembangan sinovitis. Pembengkakan biasa terjadi pada bagian sendi tangan, pergelangan tangan, siku, bahu, pinggul, lutut, dan pergelangan kaki. Pada pemeriksaan, pembengkakan sendi bisa terlihat hanya dengan palpasi. Kelainan sendi dapat melibatkan subluksasi pergelangan tangan, sendi metakarpofalangeal, dan sendi interphalangeal proksimal (kelainan leher angsa, deformitas boutonnière, dan deviasi ulnaris (Ernest *et al.*,2018).

### 2.1.1.4 Pengobatan Rheumatoid Arthritis

Farmakoterapi untuk penderita RA pada umumnya meliputi obat antiinflamasi non steroid (OAINS) untuk mengendalikan nyeri, glukokortikoid dosis rendah atau intraartikular dan DMARD. Saat ini pendekatan piramid terbalik lebih disukai, yaitu pemberian DMARD sedini mungkin untuk menghambat perburukan penyakit. Pendekatan ini merupakan hasil yang didapat dari beberapa penelitian yaitu kerusakan sendi sudah terjadi sejak awal penyakit, DMARD memberikan manfaat yang bermakna bila diberikan sedini mungkin, manfaat DMARD bertambah bila diberikan secara kombinasi, sejumlah DMARD yang baru sudah tersedia dan terbukti memberikan efek menguntungkan. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) digunakan sebagai terapi awal untuk mengurangi nyeri dan pembengkakan. Obat ini memiliki sifat analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Kelompok obat ini menghambat sintetasi prostaglandin atau siklooksigenase. Obat-obat ini tidak merubah perjalanan penyakit maka tidak boleh digunakan secara tunggal (Wells *et al*, 2015).

### 2.1.2 Interleukin-6

*Interleukin-6 (IL-6)* merupakan sitokin proinflamasi yang bersifat pleiotropik dan merupakan pengatur respon fase akut pada RA. Peranan *IL-6* dalam aktivitas biologikal termasuk pengaturan respon imun , inflamasi dan hematopoesisi. *IL-6* memiliki peranan penting dalam patogenesis RA, ketika terjadi penyakit ini, maka *IL-6* akan meningkat dan produksi antibodi akan berlebih yang

pada akhirnya akan menyebabkan serangan imun terhadap jaringan terutama persendiaan. Pada penderita RA terjadi peningkatan konsentrasi serum *IL-6*. Peningkatan serum dan cairan sinovial berkorelasi dengan aktivitas dan progresivitas penyakit Rheumatic Atritis ( Hashizume, 2011).

Pada penderita RA diperkirakan terdapat beberapa sitokin yang berperan terhadap patogenesis penyakit ini, sitokin tersebut antara lain *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (*TNF- $\alpha$* ), *Intereukin 1* (*IL-1*), *Interferon  $\gamma$*  (*IFN- $\gamma$* ), dan *Intereukin 6* (*IL-6*). *Intereukin 6* merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki kisaran aktivitas biologi yang luas. Interleukin 6 diproduksi di beberapa jenis sel limfoid maupun non limfoid, antara lain sel T, sel B, monosit, fibroblast, keratinosit, sel endotel, sel mesangial, dan beberapa sel tumor (Patel, 2010).

### 2.1.3 Histopatologi

Teknik histopatologis dilakukan untuk mengidentifikasi morfologi / komponen komponen sel suatu jaringan dari organ tubuh hewan, sehingga kelainan histopatologi pada preparat dapat didiagnosis dengan baik. Pewarnaan Hematoksilin Eosin (H&E) adalah jenis pewarnaan rutin yang paling umum dipakai. Prosedur ini digunakan dalam proses pembuatan preparat histopatologis dari berbagai spesies hewan sakit atau mati dan memerlukan pemeriksaan histopatologi untuk peneguhan diagnosis hewan yang bersangkutan. Pada penelitian sebelumnya gambaran histopatologi yang dilihat dari tikus yang dibuat rheumatoid athritis terdapat perubahan bentuk membran sinovial dan berproliferasi ke rongga sendi, destruksi kartilago yang ditunjukkan dengan erosi dan dilatasi rongga sendi yang menunjukkan terjadinya edema (Setiawan, 2009). Adapun yang akan diamati pada pengamatan histopatologi jaringan sendi kaki yaitu :

#### a. Inflamasi

Inflamasi adalah reaksi tubuh terhadap invasi antigen. Selama reaksi inflmasi terdapat tiga proses utama, yaitu:

- a) Aliran darah meningkat
- b) Permeabilitas kapiler meningkat
- c) Migrasi leukosit ke jaringan radang, mula-mula neutrofil dan makrofag lalu limfosit keluar dari kapiler menuju jaringan sekitarnya. Selanjutnya

bergerak ke tempat yang cedera dibawah pengaruh stimulus-stimulus kemotaktik. Migrasi leukosit inilah yang dapat diamati melalui pengamatan mikroskopik (Jung, 2014).

#### b. Osteoblast

Rheumatoid Arthritis (RA) ditandai dengan pembentukan *pannus* proliferaatif yang mengarah ke kerusakan tulang erosi yang berasal dari antarmuka dari tulang rawan dan tulang area terbuka. Jaringan sinovial sendi RA memproduksi berbagai sitokin inflamasi, seperti interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), yang diyakini memainkan peran penting dalam kerusakan sendi. Mekanisme seluler tulang dan kerusakan tulang rawan pada RA masih belum jelas, tetapi studi terbaru mengungkapkan peran penting dari osteoblast. *Osteoblast* yang merespons tulang merupakan sel efektor penting dalam kehilangan massa tulang terinduksi inflamasi. Jalur RANK (*reseptor Activator for Nuclear  $\kappa$ B*) atau RANK *Ligand* telah diteliti penting untuk diferensiasi osteoblast pada destruksi tulang akibat inflamasi. RANK merupakan anggota reseptor golongan TNF yang diekspresikan terutama sel makrofag atau sel monosit yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoblast. Ketika reseptor ini berikatan dengan RANKL melalui kontak antar sel, proses osteoklastogenesis dimulai (Jung, 2014).

#### 2.1.4 Daun sendok (*Plantago major L.*)

Daun sendok (*Plantago major L.*) merupakan tanaman herbal yang umum digunakan masyarakat dalam pengobatan. Daun sendok merupakan famili dari Plantaginaceae. Tumbuhan daun sendok ini memiliki rasa manis dan bersifat dingin. Perkembangbiakan daun sendok dilakukan dengan biji. Seluruh bagian tanaman ini termasuk biji dapat digunakan sebagai obat untuk beberapa penyakit. Daun sendok diketahui memiliki aktivitas biologi seperti antihistamin, antialergi, antiinflamasi, antiasma, penghambat lipooksigenase, antagonis kalsium, NF- $\kappa$ B inhibitor, penghambat sintesis prostaglandin, imunomodulator, dan vasodilator. Daun sendok di berbagai daerah dikenal dengan nama yang berbeda-beda yaitu daun urat, daun urat-urat, ekor angin (Sumatra), kuping menjangan (Melayu), ceuli

uncal (Sunda), sembung otot, suri pandak (Jawa), torongoat (Minahasa) (Neto, 2011).

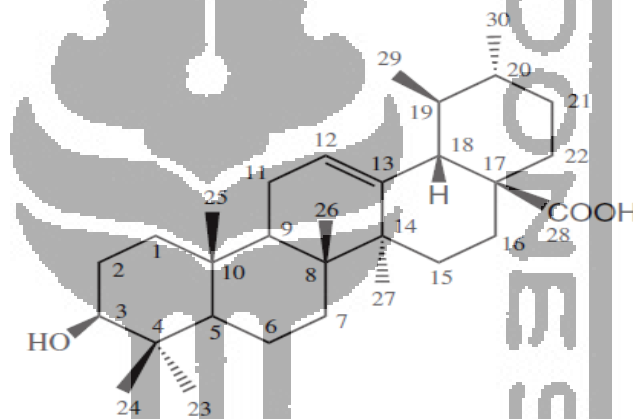


- Divisio : *Spermatophyta*
- Class : *Dicotyledoneae*
- Sub class : *Sympetalae*
- Ordo : *Plantaginales*
- Familia : *Plantaginaceae*
- Genus : *Plantago*
- Species : *Plantago major*

**Gambar 2.1.** Tanaman herba *Plantago Major L.* (Kementrian Kesehatan, 2016).

Pertumbuhan tanaman daun sendok berupa herba, semusim, memiliki tinggi 6-50 cm. Berbatang pendek, bulat, berwarna coklat. Berdaun tunggal, bulat telur, mempunyai ujung tumpul, pangkal meruncing, tepi bergerigi, roset, akarnya panjang 322 cm, lebar 1-20 cm, permukaan licin, panjang tangkai 1-25 cm, pertulangan daun melengkung, hijau muda, hijau. Bunga majemuk berbentuk bulir dengan panjang  $\pm$  40 cm, tangkai berbulir dengan panjang 4-27 cm, panjang tajuk 1,5 mm berwarna putih. Buahnya terdiri dari kotak-kotak, tiap kotak berisi 2-4 biji, berwarna hijau. Bijinya bulat kecil, jika masih muda berwarna coklat, setelah tua berwarna hitam. Jenis akarnya serabut, warna putih kotor. Daun sendok memiliki 5 kandungan senyawa aktif utama yaitu flavonoid (baicalein, baicalin dan luteolin), monoterpenoid (*linalool*), triterpenoid (*asam oleanolat dan asam ursolat*), glikosida iridoid (*aukubin*), dan senyawa fenolat (*asam kafeat, asam klorogenik, asam fenilat, p-koumarat dan asam vanilat*). Golongan terpenoid yang terkandung dalam daun sendok berperan sebagai antiinflamasi, dimana senyawa utamanya

adalah asam ursolat. Asam ursolat yang terdapat dalam herba daun sendok merupakan senyawa aktif yang diperkirakan memiliki aktivitas sebagai anti-rheumatoid arthritis. Asam ursolat bekerja secara selektif menghambat jalur siklooksigenase-2 yang merupakan mediator inflamasi. Mekanisme yang dimiliki asam ursolat ini diperkirakan dapat menghambat perkembangan RA melalui penghambatan salah satu jalur patofisiologi rheumatoid arthritis yaitu inflamasi (Martinsen dkk, 2005). Triterpenoid merupakan senyawa alami yang strukturnya terdiri dari 6 unit isoprena ( $C_5H_8$ ). Struktur asam ursolat dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur asam ursolat (Liu, 1995).

## 2.2 Landasan Teori

Daun sendok (*Plantago major*) merupakan tanaman obat yang memiliki aktivitas biologi salah satunya yaitu anti-inflamasi. Berdasarkan penelitian sebelumnya kandungan senyawa terpenoid yaitu asam ursolat dari daun sendok

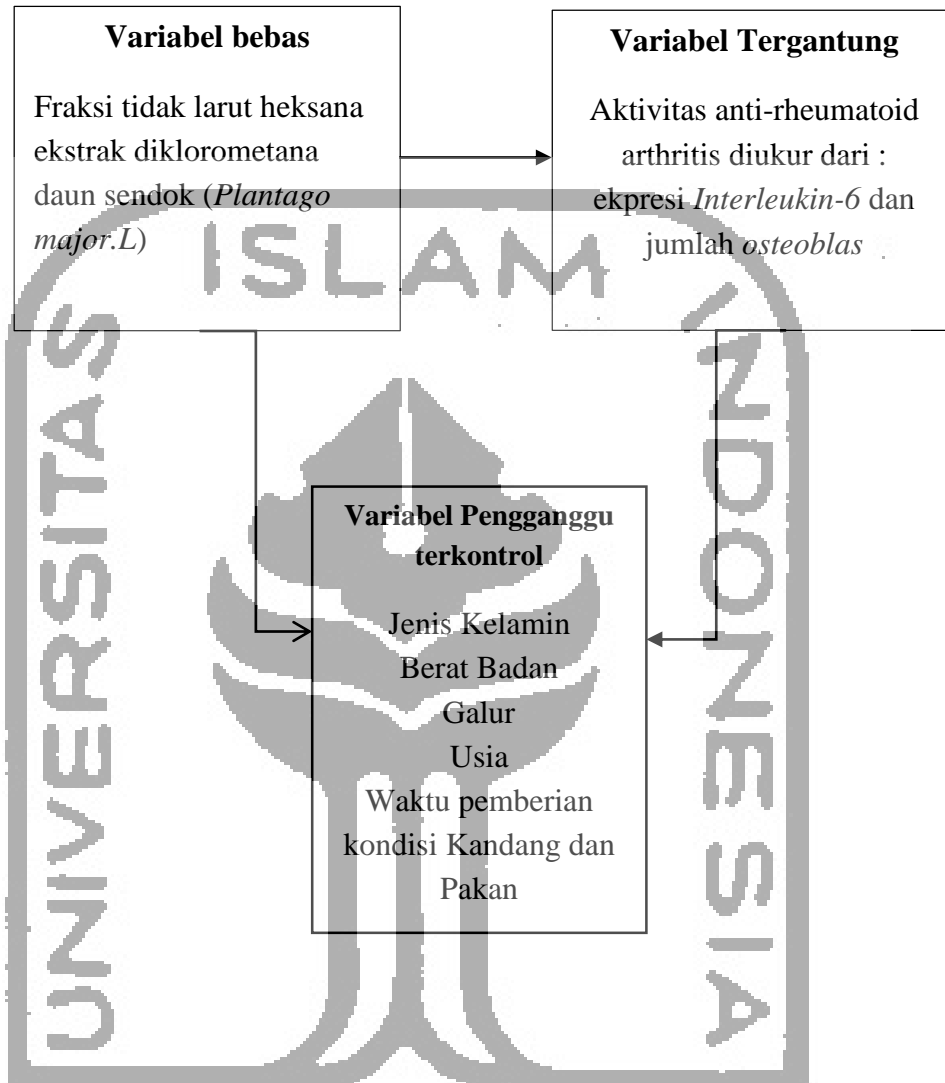
memiliki aktivitas anti-inflamasi dengan menghambat enzim COX-2 secara selektif pada sintesis prostaglandin dan dapat menurunkan rheumatoid arthritis, golongan terpenoid yang terkandung dalam daun sendok berperan sebagai antiinflamasi, dimana senyawa utamanya adalah asam ursolat. Asam ursolat yang terdapat dalam herba daun sendok merupakan senyawa aktif yang diperkirakan memiliki aktivitas sebagai anti-rheumatoid arthritis. Asam ursolat bekerja secara selektif menghambat jalur siklooksigenase-2 yang merupakan mediator inflamasi. Mekanisme yang dimiliki asam ursolat ini diperkirakan dapat menghambat perkembangan rheumatoid arthritis melalui penghambatan salah satu jalur patofisiologi rheumatoid arthritis yaitu inflamasi.

Penelitian sebelumnya oleh Ika dan Puspa telah didapatkan hasil bahwa ekstrak etanolik daun sendok (*Plantago major L.*) memiliki aktivitas anti-rheumatoid arthritis serta memiliki aktivitas antiinflamasi. Tetapi belum ditemukannya senyawa aktif asam ursolat yang berasal dari golongan terpenoid. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis kandungan senyawa aktif asam ursolat yang berasal dari golongan terpenoid dalam ekstrak daun sendok (*plantago major L.*) dengan menggunakan metode fraksinasi, serta menganalisis apakah fraksi tidak larut heksana ekstrak diklorometana daun sendok (*Plantago major.L*) memiliki aktivitas anti-rheumatoid arthritis pada tikus yang terinduksi *Complete Freund's Adjuvant*, yang dilihat dari ekspresi *Interleukin-6* dan jumlah *osteoblast* pada tikus *Wistar*.

### 2.3 Hipotesis

Fraksi tidak larut heksana ekstrak diklorometana daun sendok (*Plantago major*) memiliki aktivitas anti-rheumatoid arthritis terhadap ekspresi *Interleukin-6* dan jumlah *Osteoblast* pada tikus *Wistar* betina yang diinduksi *Complete Freund's adjuvant* (CFA).

## 2.4 Kerangka Konsep Penelitian



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA