



## **Pengaruh Pemberian Jus Jambu Biji (*Psidium Guajava L*) Terhadap Volume Kaki dan Kadar Ion Nitrit Adjuvant Induced Arthritis Tikus Wistar**

Wiralis \*, Endang Purwaningsih \*\*

### **ABSTRACT**

*The effect of Psidium Guajava L juice on nitric ion level and swelling of the joint in adjuvant induced arthritis rats*

**Background:** Nitric oxide increases in adjuvant induced arthritis. It has been associated with the activities of nitrite oxide mediates inflammation and oxidant, it is a progressive joint disease. Characterized by swelling of the joint associated with an destruction of bone and cartilage. Jambu biji (*Psidium Guajava L*) is known to be the source of antioxidant and antiinflammation.

**Aim:** To find out the difference volume joint and nitrite ion in adjuvant induced arthritis rats after administration of jambu biji (*Psidium Guajava L*) juice.

**Methods:** An experimental study had been done using a randomized post test only control group. Twenty five Wistar rats were divided into 5 group. 2 control groups (K- and K+) and 3 treated groups (jambu biji juice 1 g/day, 2 g/day and 3 g/day). Volume joint to assay mercury placement pletismography Griess was used to assay nitrite ion (activity NO) serum. One Way Anova test and mann Withney test were applied for data analysis.

**Results:** A significant difference in volume joint between the treated groups. A significant different nitrite ion was found among the treated groups ( $p < 0.05$ ), but not between the K+ group and 2 g/day in 3 cc treated group.

**Conclusions:** Jambu biji (*Psidium Guajava L*) juice shows an effect for volume joint and nitrite ion in concentration in adjuvant induced arthritis.

**Keyword:** Adjuvant arthritis, guajava, NO

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Pada adjuvant induced arthritis NO meningkat, aktivitas NO dihubungkan dengan inflamasi dan oksidasi serta perkembangan penyakit. Karakteristik AIA berupa pembengkakan sendi, hingga menyebabkan destruksi tulang dan kartilago. Jambu biji (*Psidium Guajava L*) mengandung fitonutrien sebagai sumber antioksidan dan antiinflamasi.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian jus jambu biji terhadap volume kaki dan kadar ion nitrit serum adjuvant induced arthritis tikus wistar.

**Metode:** Studi eksperimen laboratorik menggunakan desain randomized post test only control group pada 25 ekor tikus strain wistar. Sampel terbagi 5 kelompok yaitu kelompok K- (non terapi); kelompok K+ (aspirin); P1 (jus jambu biji 1 gram/hari); P2 (jus jambu biji 2 gram/hari) dan P3 (jus jambu biji 3 gram/hari). Dilakukan pemeriksaan volume kaki dengan mercury placement pletismography dan ion nitrit serum sebagai aktivitas NO dengan metode Griess. One Way Anova test dan Kruskal-Wallis Test dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Ada perbedaan kadar volume kaki pada kelompok perlakuan. Ion nitrit pada kelompok perlakuan ( $p = 0,00 < 0,05$ ), hasil uji LSD diketahui kelompok kontrol (K+) tidak berbeda dengan perlakuan jus jambu biji 2 gram/hari. Ada perbedaan gambaran histopatologik panus pada kelompok perlakuan terhadap kelompok perlakuan aspirin (K+), perlakuan jus jambu biji 1 gram/hari, jus jambu biji 2 gram/hari dan jus jambu biji 3 gram/hari, dibuktikan dengan nilai  $p = 0,011 < 0,05$ . Hasil uji Mann-Whitney diketahui tidak ada perbedaan gambaran histopatologik panus terdapat pada kelompok perlakuan terhadap kontrol.

**Simpulan:** Pemberian jus jambu biji berpengaruh terhadap kadar ion nitrit dan gambaran histopatologik panus sendi tikus yang diinduksi dengan CFA.

\* Magister Ilmu Biomedik, Jl. Hayam Wuruk No. 5 Lantai 3 Semarang

\*\* Bagian Gizi FKH UNDIP, Jl. Dr. Sutomo No. 14 Semarang

**PENDAHULUAN**

*Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit autoimun yang bersifat inflamasi kronik-sistemik. Nitrit oksida (NO) merupakan mediator inflamasi penting pada patologi AIA. Nitrit oksida diproduksi oleh berbagai tipe sel seperti sel endotel dan makrofag. Nitrit oksida berperan secara biologis sebagai bakterisidal dan vasodilatasi serta memiliki sifat sitotoksik. Pada kadar yang meningkat seperti saat inflamasi, NO dapat bereaksi dengan O<sub>2</sub> dan H<sup>+</sup>/H<sup>-</sup> membentuk peroksinitrit serta radikal hidrogen, menyebabkan kerusakan substansi jaringan dan sel melalui mekanisme radikal bebas serta ikut bertanggung jawab terhadap invasi panus pada sinovium sendi dan memacu destruksi kartilago, tulang dan deformitas.<sup>1-4</sup>

*Adjuvant induced arthritis* (AIA) telah dilaporkan sebagai model eksperimen dalam mengembangkan studi RA. Induksi *Complete Freud's Adjuvant* (CFA) menyebabkan respons inflamasi. Manifestasi klinik dan karakteristik gambaran histopatologik analog dengan RA pada manusia. Untuk itu imunisasi CFA diterima secara luas sebagai model eksperimen pada hewan coba.<sup>5-7</sup>

Saat ini pengobatan *aspirin* digunakan untuk mengatasi dan mengurangi inflamasi serta menghambat perkembangan penyakit AR. Namun efek samping penggunaan aspirin secara kronik dapat menimbulkan gangguan-gangguan pada sistem-sistem tubuh manusia antara lain kerusakan fatal pada organ hati.<sup>8-10</sup>

Studi yang menggunakan jambu biji (*Psidium Guajava L*) sebagai pendamping terapi pada RA belum dikembangkan. Jambu biji merupakan buah yang umum dikonsumsi termasuk di Indonesia, mudah diperoleh, serta telah dikenal luas masyarakat. Jambu biji telah diketahui mengandung senyawa vitamin C, β-karoten, vitamin E, Se, CU, zinc, likopen, lutein (astaxantin), xantin, *ellagic acid*, *anthozyanidin*, quercetin, lignin.<sup>11-12</sup>

Hasil penelitian terdahulu menggunakan jambu biji sebagai konsumsi orang sehat, konsumsi jambu biji 250 gram/hari dapat memperbaiki profil lemak dan meningkatkan serum vitamin C dan vitamin E. Penelitian lain melaporkan pemberian jus jambu biji 2 gram/hari dapat menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan ketahanan membran eritrosit tikus *diabetes mellitus*.<sup>13-14</sup>

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh pemberian jus jambu biji terhadap kadar NO serum tikus *Wistar*.

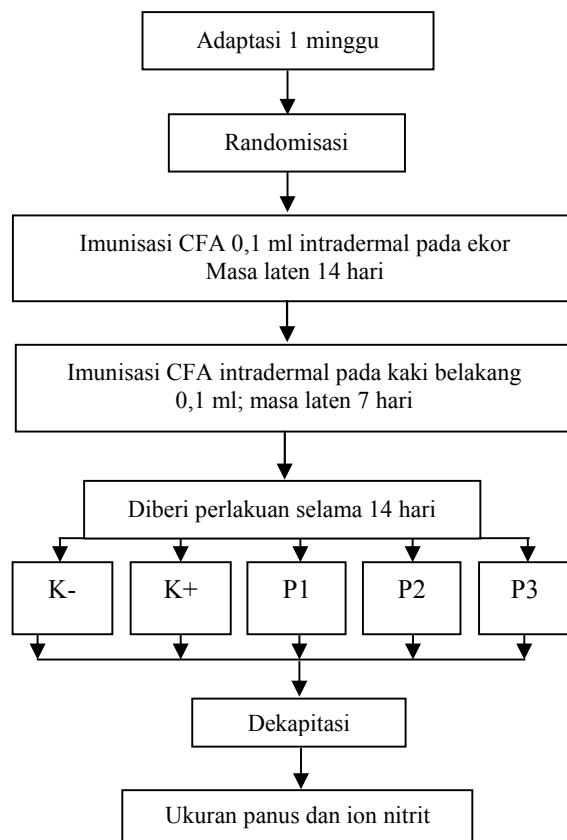
**METODE**

Penelitian ini merupakan studi eksperimen laboratorik, menggunakan *the post test only control group design*, subyek penelitian adalah 25 ekor AIA tikus jantan galur

*Wistar* yang dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan sebagai berikut:

- K- : Kelompok AIA+non-terapi (diberi air aqua 3 cc)
- K+ : Kelompok AIA+terapi aspirin 67,5 mg/hari
- P1 : Kelompok AIA+perlakuan jus jambu biji 1g/hari
- P2 : Kelompok AIA+perlakuan jus jambu biji 2g/hari
- P3 : Kelompok AIA+perlakuan jus jambu biji 3g/hari

Berikut alur penelitian yang dilakukan :



Sampel penelitian adalah hewan coba tikus *Wistar* jantan, berumur 12-14 minggu dengan berat 120-140 gram, tidak ada abnormalitas anatomi dan tidak sakit selama penelitian. Subyek penelitian adalah *adjuvant induced arthritis* (AIA) yaitu sampel yang telah diimunisasi *complete adjuvant arthritis*. Jus jambu biji diolah dari 100 gram daging buah jambu biji yang ditambahkan seduhan air biji jambu yang direbus sampai mendidih, jus diolah secara manual menggunakan blender rumah tangga. Dosis yang digunakan 1 gram/hari ditambahkan seduhan air biji jambu sampai 3 cc untuk kelompok perlakuan P1, 2 gram/hari ditambahkan seduhan air biji jambu sampai 3 cc untuk kelompok perlakuan P2 dan 3 gram/hari ditambahkan air biji jambu sampai 3 cc untuk kelompok perlakuan P3.

Sebagai variabel bebas dalam penelitian ini adalah jus jambu biji dan variabel terikat adalah kadar NO serum

tikus wistar AIA. Serum diperoleh dari jantung menggunakan spuit sebanyak 3 cc. Analisis NO menggunakan Kit iNtRON yang didasarkan pada pengukuran diazotisasi (metode Griess) perubahan warna. Pembacaan dengan metode Elisa dan diukur dalam satuan ( $\mu\text{mol/l}$ ).<sup>15-16</sup>

Volume kaki sebagai gambaran karakteristik AIA, diukur pada kaki kanan belakang menggunakan *mercury placement plethysmography* satuan mlHg.<sup>17</sup> Dilakukan pengumpulan data yang meliputi volume kaki tikus (sebelum imunisasi, setelah imunisasi dan setelah penelitian) dan kadar ion nitrit. Data diolah menggunakan program komputer *SPSS 13.0 for Windows*.<sup>18</sup>

Analisis data meliputi analisis deskriptif yaitu nilai rata-rata, standar deviasi (SD) dan grafik. Analisis analitik menggunakan uji beda.

Variabel bebas yaitu pemberian jus 1-3 gram/hari, didapatkan skala pengukuran rasio. Pada variabel terikat adalah kadar ion nitrit dan volume kaki didapatkan skala pengukuran rasio. Data dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk test*. Data dilakukan transformasi data sebelum digunakan uji beda *One Way Anova* dan uji *Post Hoc-LSD*. Perbedaan volume kaki tikus awal (hari ke-0), setelah imunisasi (hari ke-21) dan setelah imunisasi digunakan *t-paired test*.

## HASIL

Selama penelitian (60 hari) tidak ada tikus yang sakit (tidak aktif) ataupun mati, jumlah tikus awal penelitian sampai akhir penelitian adalah 25 ekor. Untuk mengetahui keseragaman sampel dilakukan pengukuran berat badan sebelum imunisasi. Hasil uji berat badan dengan *Kruskal-Wallis*, menunjukkan tidak ada perbedaan berat badan sampel pada awal penelitian, dengan  $p=0,22$ . Pada akhir penelitian (hari ke-35) semua tikus dikorbankan untuk memeriksa ion nitrit serum.

### Gambaran Karakteristik Adjuvant Induced Arthritis (AIA)

Perubahan volume kaki setelah imunisasi CFA ditemukan pada semua tikus yang diukur hari ke-21. Uji deskriptif volume kaki awal penelitian, setelah imunisasi dan setelah perlakuan didapatkan hasil sebagaimana disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 menggambarkan *mean* volume kaki awal penelitian yang paling tinggi adalah pada kelompok kontrol aspirin (0,58 mlHg) dan yang paling rendah pada kelompok perlakuan jus jambu 2 gram/hari (0,51 mlHg). Setelah imunisasi *mean* volume kaki yang paling tinggi pada kelompok perlakuan jus jambu biji 3 gram/hari (1,58 mlHg) dan yang paling rendah adalah kelompok perlakuan jus jambu biji 1 gram/hari (1,44 mlHg).

Tabel 1. Hasil uji deskriptif volume kaki AIA kelompok perlakuan.

	Kelompok perlakuan		Statistik	Standar error
Volume kaki awal (mlHg)	Non-terapi (K-)	<i>Mean</i>	0,55	0,01
		<i>Median</i>	0,55	
		<i>SD</i>	0,02	
	Aspirin (K+)	<i>Mean</i>	0,58	0,04
		<i>Median</i>	0,57	
		<i>SD</i>	0,09	
	Jus jambu biji 1g (P1)	<i>Mean</i>	0,55	0,02
		<i>Median</i>	0,55	
		<i>SD</i>	0,03	
Jus jambu biji 2g (P2)	<i>Mean</i>	0,51	0,02	
	<i>Median</i>	0,51		
	<i>SD</i>	0,04		
Jus jambu biji 3g (P3)	<i>Mean</i>	0,52	0,02	
	<i>Median</i>	0,53		
	<i>SD</i>	0,03		
Volume kaki setelah imunisasi (mlHg)	Non-terapi (K-)	<i>Mean</i>	1,45	0,05
		<i>Median</i>	1,40	
		<i>SD</i>	0,12	
	Aspirin (K+)	<i>Mean</i>	1,53	0,17
		<i>Median</i>	1,47	
		<i>SD</i>	0,37	
	Jus jambu biji 1g (P1)	<i>Mean</i>	1,44	0,05
		<i>Median</i>	1,41	
		<i>SD</i>	0,10	
Jus jambu biji 2g (P2)	<i>Mean</i>	1,56	0,09	
	<i>Median</i>	1,45		
	<i>SD</i>	0,20		
Jus jambu biji 3g (P3)	<i>Mean</i>	1,58	0,023	
	<i>Median</i>	1,56		
	<i>SD</i>	0,05		
Volume kaki setelah perlakuan (mlHg)	Non-terapi (K-)	<i>Mean</i>	1,57	0,09
		<i>Median</i>	1,60	
		<i>SD</i>	0,19	
	Aspirin (K+)	<i>Mean</i>	1,10	0,10
		<i>Median</i>	1,10	
		<i>SD</i>	0,2	
	Jus jambu biji 1g (P1)	<i>Mean</i>	1,12	0,10
		<i>Median</i>	1,25	
		<i>SD</i>	0,22	
Jus jambu biji 2g (P2)	<i>Mean</i>	1,09	0,01	
	<i>Median</i>	1,10		
	<i>SD</i>	0,16		
Jus jambu biji 3g (P3)	<i>Mean</i>	1,00	0,08	
	<i>Median</i>	1,04		
	<i>SD</i>	0,17		

Gambaran perbedaan volume kaki tikus sebelum dan setelah imunisasi disajikan pada Gambar 1. Dihadirkan pembengkakan pada semua sendi kaki setelah imunisasi CFA (hari ke-21) yang ditandai dengan meningkatnya ukuran volume kaki tikus.

Imunisasi atau induksi CFA pada penelitian menunjukkan adanya peningkatan volume kaki.

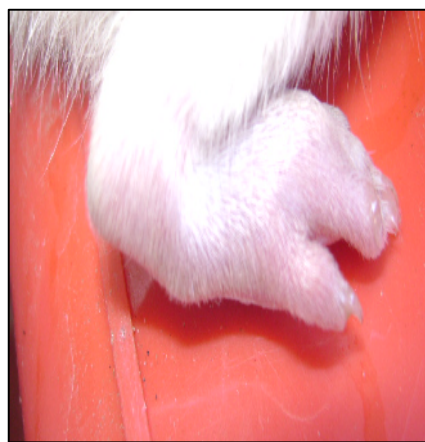
Setelah perlakuan 14 hari terjadi penurunan volume kaki pada kelompok perlakuan K+ (1,10 mlHg), jus jambu biji 1 gram/hari (1,12 mlHg), jus jambu biji 2 gram/hari

(1,09 mlHg) dan 3 gram/hari (1,00 mlHg). *Mean* volume kaki kelompok non terapi (K-) terus meningkat (1,57 mlHg) dibanding sebelum perlakuan (1,45 mlHg).

*Mean* volume kaki setelah perlakuan pada semua kelompok menunjukkan *mean* volume kaki yang paling tinggi adalah kelompok kontrol (K-). *Mean* volume kaki pada kelompok perlakuan aspirin (1,10 mlHg) lebih tinggi dari kelompok jus jambu 2 gram/hari (1,09 mlHg) dan kelompok jus jambu biji 3 gram/hari (1,00 mlHg). Gambaran *mean* volume kaki dengan jelas disajikan pada Gambar 2.

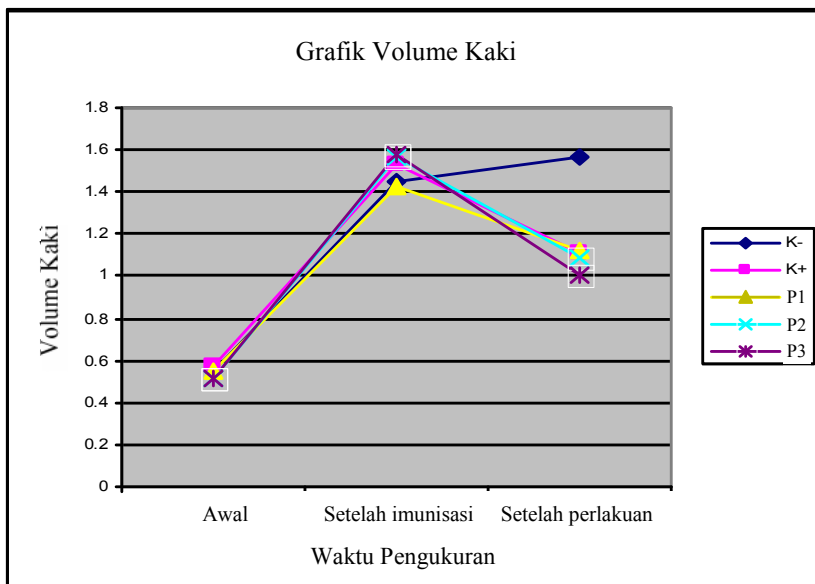


Kaki hari ke-0



Kaki hari ke-21

Gambar 1. Foto kaki sampel awal penelitian (hari ke-0) dan setelah imunisasi (hari ke-21)



Gambar 2. Grafik perubahan volume kaki pada awal penelitian (hari ke-0), setelah imunisasi (hari ke-21) dan setelah perlakuan (hari ke-35)

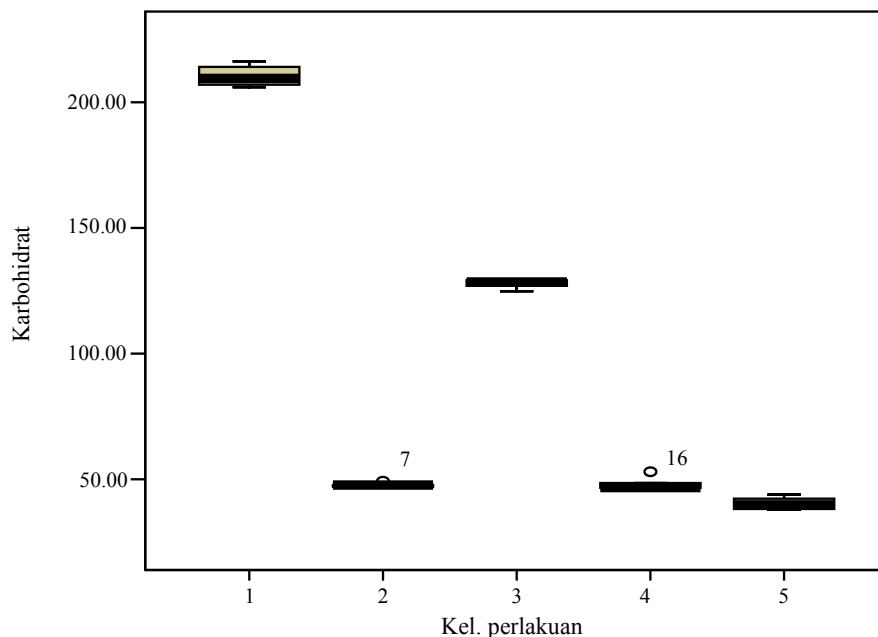
Gambar 2 menggambarkan *mean* volume kaki tikus semua kelompok penelitian pada awal berkisar antara 0,4-0,6 mlHg dan setelah imunisasi 1,4-1,6 mlHg, hasil *t-paired* menunjukkan ada perbedaan volume kaki sebelum dan setelah imunisasi  $p=0,01$ . Setelah perlakuan gambaran volume kaki pada kelompok perlakuan antara 1,00-1,20 mlHg, lebih rendah dari kelompok kontrol K- adalah 1,57 mlHg. Hasil *t-paired* menunjukkan ada perbedaan bermakna volume kaki sebelum perlakuan dan setelah perlakuan dengan  $p=0,00$ .

### Pengaruh Perlakuan Terhadap Kadar Ion Nitrit

Uji deskriptif kadar ion nitrit serum tikus Wistar *adjuvant induced arthritis* didapat hasil sebagaimana yang disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan nilai *mean* kadar ion nitrit pada kelompok kontrol negatif adalah 210,6  $\mu\text{mol/ml}$  dan kelompok aspirin adalah 47,7  $\mu\text{mol/ml}$ . Kadar ion nitrit kelompok aspirin hampir sama dengan kelompok jus jambu biji 2 gram/hari (48,2  $\mu\text{mol/ml}$ ), kadar NO ini lebih kecil dari kelompok jus jambu biji 1 gram/hari (127,7) dan lebih besar dari kelompok jus jambu biji 3 gram (40,2  $\mu\text{mol/ml}$ ).

Gambar 3 menunjukkan nilai kadar ion nitrit serum ( $\mu\text{mol/ml}$ ) terdistribusi normal pada kelompok 2 (aspirin), kelompok 3 (jus jambu biji 1 gram) dan kelompok 4 (jus jambu biji 2 gram), pada kelompok 1 (K-) dan kelompok 5 (jus jambu biji 3 gram/hari) tidak terdistribusi normal ditunjukkan dengan nilai *Wisker* tidak terbagi secara simetris, untuk itu dilakukan transformasi sebelum dilakukan uji.



Gambar 3. Boxplot kadar ion nitrit serum kelompok perlakuan dalam  $\mu\text{mol/ml}$

Tabel 2. Hasil uji deskriptif kadar ion nitrit serum kelompok perlakuan.

Kadar ion nitrit dalam $\mu\text{mol/ml}$	Kelompok perlakuan	Statistik		Standar error
		Mean	SD	
Non-terapi (K-)		210,6	4,47	2,00
		209,5		
		4,47		
Aspirin (K+)		47,7	0,92	0,4
		47,7		
		0,92		
Jus jambu biji 1g (P1)		127,7	1,87	0,83
		128,5		
		1,87		
Jus jambu biji 2g (P2)		48,2	2,79	1,2
		46,7		
		2,79		
Jus jambu biji 3g (P3)		40,2	2,6	1,2
		39,8		
		2,6		

Uji *One Way Anova* terhadap kadar ion nitrit serum dihasilkan  $p=0,00<0,05$ . Hasil ini menunjukkan ada perbedaan bermakna kadar ion nitrit serum tikus AIA antara kelompok perlakuan. Uji beda terkecil dengan LSD dihasilkan nilai  $p$  (Tabel 3).

Pada Tabel 3 menunjukkan, kelompok kontrol (K) berbeda dengan kelompok perlakuan lainnya dengan nilai  $p=0,00<0,05$ . Ditemukan kelompok kontrol (K+) tidak berbeda dengan kelompok 4 (jus jambu biji 2 gram) dengan nilai  $p=0,29>0,05$ .

Tabel 3. Nilai p kadar ion nitrit kelompok perlakuan dengan uji LSD

Kelompok perlakuan	N	1	2	3	4	5
K- (1)	5	-	0,00	0,00	0,00	0,00
K+ (2)	5	0,00	-	0,00	0,29	0,00
Jus jambu biji 1g (P1)	5	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Jus jambu biji 2g (P2)	5	0,00	0,00	0,00	-	0,00
Jus jambu biji 3g (P3)	5	0,00	0,00	0,00	0,00	-

## PEMBAHASAN

### Pengaruh imunisasi CFA pada volume kaki

Imunisasi CFA memacu inflamasi pada tikus. Terjadinya inflamasi disebabkan oleh respons sel imun terhadap antigen dalam CFA. Pengenalan antigen dan sel imun menghasikan proliferasi dan diferensiasi menjadi sel imun yang berfungsi mengeliminasi antigen, sel memori dan apoptosis sel. Belum dapat dipahami mekanisme *autoreactive* sel limfosit T dan B yang menyebabkan gangguan respons autoimun.<sup>1,5</sup>

Fenotipe bengkak yang terjadi pada sendi kaki merupakan karakteristik klinik *adjuvant induced arthritis*. Bengkak sendi terjadi oleh adanya proliferasi sel pada *lining* sinovial, menyebabkan ukuran sel membesar (*giant cell*) dan abnormal. Ada dugaan proliferasi dihubungkan dengan infiltrasi sel imun dan sinovitis, menyebabkan sel pada sinovium tumbuh dan membelah secara abnormal, pembengkakan sendi disertai akumulasi cairan, kerusakan sel dan pertumbuhan fibroblas.<sup>18</sup>

Pada penelitian ini sampel yang digunakan menunjukkan adanya pembengkakan pada semua sendi. Hasil *t-paired* terhadap volume kaki sebelum imunisasi dengan setelah imunisasi menunjukkan ada perbedaan signifikan dengan nilai  $p < 0,05$  ( $p = 0,013$ ). Hasil ini memberikan arti, bahwa terdapat efek imunisasi CFA pada sampel tikus. Peningkatan volume kaki setelah imunisasi pada semua kelompok perlakuan menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dibuktikan dengan uji *One Way Anova* ( $p > 0,05$ ). Hasil ini memberikan makna bahwa peningkatan derajat volume kaki setelah imunisasi tidak berbeda, menunjukkan subjek yang digunakan sebelum perlakuan pada penelitian tidak berbeda.

### Pengaruh jus jambu biji terhadap kadar ion nitrit

Imunisasi CFA diduga memacu produksi ion nitrit. Hasil uji *one way anova* menunjukkan ada perbedaan bermakna kadar ion nitrit kelompok kontrol (K-), kelompok kontrol (K+) dan kelompok yang diberi jus jambu biji 1-3 gram/hari ditunjukkan dengan nilai ( $p = 0,00 < 0,05$ ). Uji LSD diketahui kadar ion nitrit kelompok kontrol (K+) tidak berbeda dengan kelompok perlakuan

P2 yaitu pemberian jus jambu biji 2 gram/hari ditunjukkan dengan nilai  $p = 0,290 > 0,05$ .

Bila dibandingkan penelitian yang terdahulu, imunisasi CFA pada tikus meningkat 2 kali kadar ion nitrit plasma dari kadar normal. Setelah fase sekunder (12-22 hari setelah imunisasi CFA), kadar NO meningkat 4-5 kali.<sup>9</sup>

Penggunaan terapi *N-immunoethyl-L-lysine (L-NIL)* pada penelitian yang terpisah menunjukkan, L-NIL mampu menekan NO plasma mencapai kadar yang sama dengan kontrol mencit sehat (K-), terapi L-NIL dengan dosis tinggi menghambat perkembangan artritik. Penurunan NO plasma dan urin setelah pengobatan, dihubungkan dengan menurunnya bengkak sendi.<sup>6</sup>

Penelitian pada penderita *arthritis rheumatoid* melaporkan, ada hubungan antara peningkatan kadar NO dan penurunan kadar vitamin E pada. Ditemukan aktivitas NO (kadar ion nitrit) lebih tinggi ( $98,8 \mu\text{mol/l} \pm 26,3$ ) dibandingkan kontrol sehat ( $38,3 \mu\text{mol/l} \pm 9,1$ ).<sup>25</sup>

Pemberian *alendronate* sebagai terapi tidak dapat menghambat proliferasi sinovial, infiltrasi sel inflamasi, dan destruksi kartilago, tetapi terapi prednisolon mampu menghambat proliferasi sinovial, infiltrasi sel inflamasi, dan destruksi kartilago ( $p < 0,01$ ).<sup>26</sup>

Penelitian pemberian jus jambu biji ini, menghasilkan kelompok non-terapi (K-) dengan kadar ion nitrit paling tinggi dibandingkan dengan kelompok terapi (K+) yaitu pemberian aspirin, dan pemberian jus jambu biji 1-3 gram/hari. Terapi aspirin yang diberikan mampu menghambat produksi ion nitrit sama dengan pemberian jus jambu biji 2 gram/hari, menunjukkan ada pengaruh terapi terhadap produksi ion nitrit.

Nitrit oksida adalah mediator inflamasi penting pada AIA. Diproduksi oleh berbagai tipe sel termasuk makrofag yang jumlahnya meningkat pada inflamasi AIA. Produksi NO dipacu oleh i.NOS yang diperantarai makrofag, dihasilkan saat metabolisme L-arginin membentuk sitrulin. Pada inflamasi AIA, NO berfungsi sebagai bakterisidal dan efek vasodilatasi. Nitrit oksida bersifat tidak stabil dan mudah berubah menjadi ion nitrat dan nitrit yang stabil. Pada AIA produksi NO meningkat, kelebihan NO dapat bereaksi dengan oksigen dan

hidroksil memfasilitasi mekanisme oksidasi membentuk peroksinitrit dan radikal hidroksil. Kedua radikal ini bersifat memacu kerusakan sel dan jaringan seperti kartilago dan komponen ekstraseluler, merusak respon faktor pertumbuhan kondrosit, meningkatkan apoptosis kondrosit, menghambat sintesis komponen matriks seperti proteoglikan dan kondrosit, kolagen tipe II, glikosaminoglikan baru dan metalloprotein, serta merusak basa DNA dan mekanisme *repair* DNA.<sup>3,8</sup>

Pada tingkat seluler, NO yang berlebih menyebabkan deaminasi deoksinnukleotida, memacu mutasi gen somatik yang dapat terjadi pada gen P53. Gen P53 berfungsi pada perbaikan mutasi, pengaturan pertumbuhan sel, mekanisme *repair* dan apoptosis. Faktor gen telah diketahui berperan penting pada AIA, mutasi gen dapat memperburuk penyakit. Diduga mutasi gen disebabkan oleh faktor lingkungan seperti serangan radikal bebas atau virus. Telah dilaporkan mutasi pada gen P53 menjadi prolog penyakit AIA yang terjadi selama perkembangan penyakit, menyebabkan pengaruh besar pada kerusakan sel dan dihubungkan dengan invasi panus pada sinovium, kartilago dan tulang.<sup>8</sup>

Aspirin adalah obat yang umum digunakan sebagai anti inflamasi. Penelitian pemberian aspirin 67,5 mg/hari selama 14 hari mampu menekan inflamasi dengan mengurangi produksi ion nitrit dan invasi panus sendi AIA tikus wistar dibanding pada kelompok non-terapi (K-). Aspirin bekerja menekan produksi mediator inflamasi antara lain prostaglandin melalui penghambatan produksi *cyclo-oxygenase*, sehingga produksi prostaglandin berkurang, faktor lain yang berpengaruh adalah sel makrofag yang terakumulasi pada sendi berkurang. Produksi sitokin (IL-1 dan TNF- $\alpha$ ) yang dipacu sel makrofag terhambat, menghasilkan risiko kerusakan DNA dan sel pada jaringan semakin kecil. Penghambatan inflamasi akan berpengaruh pada derajat invasi panus ke sinovium. Proses oksidasi diduga menurun, produksi NO berkurang karena terjadi penurunan induksi i.NOS oleh makrofag. Hal ini akan mempengaruhi jumlah NO yang bereaksi dengan oksigen dan hidroksil, sehingga radikal peroksinitrit dan hidroksil tidak terbentuk atau sangat sedikit. Berkurangnya radikal bebas dihubungkan pada kerusakan DNA, secara langsung NO dengan kadar kecil diduga tidak menyebabkan kerusakan sendi.<sup>9-10</sup>

Jus jambu biji diduga mengandung berbagai senyawa fitonutrien yang dapat berfungsi sebagai anti inflamasi (likopen, quercetin, vitamin E dan vitamin C) dan antioksidan (vitamin E, vitamin C, selenium, zinc, CU, asam elagik, lignan *antocyanidin* dan *phenol flavonoid*).<sup>8</sup>

Studi *in vivo* dan *in vitro* membuktikan peran fitonutrien seperti likopen dapat menghambat proliferasi sel (mekanisme fosforilasi tirosin reseptor dan *growth factor*).<sup>8</sup>

*Quercetin* menghambat aktivitas *cyclo-oxygenase* dan *lipo-oxygenase* sehingga mengurangi terbentuknya mediator inflamasi pada manusia dengan *rheumatoid arthritis*.<sup>8,27</sup>

Vitamin E adalah suatu antioksidan utama yang bersifat larut lemak. Penelitian terbaru menganjurkan pemberian vitamin E sebagai anti-inflamasi dan mengurangi rasa sakit. Dilaporkan efektifitas vitamin E sebagai anti-inflamasi sama dengan obat anti inflamasi, vitamin E sebagai alternatif. Pemberian vitamin E dalam dosis yang kecil, memiliki pengaruh yang signifikan pada penurunan rasa sakit, dianjurkan pemberian vitamin E sebagai anti inflamasi. Pemberian kombinasi selenium + vitamin E berpengaruh pada prostaglandin (substansi yang berpengaruh pada tekanan darah dan inflamasi). Masih ditemukan kontradiksi hasil penelitian tentang peran vitamin E sebagai anti-inflamasi berdasarkan studi RCT pada penderita *rheumatoid arthritis*.<sup>8,28</sup>

Senyawa *phenol flavonoid* diketahui memiliki kemampuan untuk memacu pengaruh vitamin C. Flavonoid + vitamin C memiliki kemampuan proteksi, pemeliharaan dan *repairing* sistem *vascular*. Studi eksperimen melaporkan terapi tunggal vitamin C melalui suntikan menurunkan bengkak dan mengurangi inflamasi pada manusia dengan *arthritis*.<sup>27-30</sup>

Penelitian yang berbeda telah membuktikan efek positif terapi dari kombinasi vitamin A + vitamin C + vitamin E + selenium pada semua tipe *arthritis*. Masih terdapat kontradiksi, dilaporkan hasil studi kohort tidak menemukan hubungan  $\beta$ -karoten, likopen, *lutein/zeaxantin* dan seng pada *arthritis*.<sup>31-35</sup>

Sebagai antioksidan likopen telah dibuktikan mampu meredam oksidan dan meningkatkan kerja antioksidan seperti mengurangi kerusakan oksidatif pada lipid, protein dan DNA, melalui mekanisme non-oksidatif dan melalui pengaturan fungsi gen seperti memperbaiki *gap-junction communication*.<sup>36</sup> *Ellagic acid* membantu stimulasi pembuatan *gluthation*.<sup>8</sup>

Lignin, vitamin C, vitamin E, kombinasi selenium + vitamin E dapat mengurangi radikal bebas dan sebagai *scavenger*.<sup>30</sup>

### Keterbatasan dalam Penelitian

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu; 1). Pada penelitian tidak dilakukan pengukuran NO karena sifatnya yang tidak stabil, sehingga dilakukan pengukuran kadar ion nitrit sebagai hasil metabolisme NO yang lebih stabil. 2). Tidak dilakukan pengukuran jumlah sel karena tidak terukur jumlahnya, sehingga tidak dapat dilakukan skoring.

### SIMPULAN

Pemberian jus jambu biji berpengaruh terhadap kadar ion nitrit serum tikus yang diinduksi dengan CFA.

## SARAN

Saran penggunaan pada manusia dengan kasus yang sama, maka dosis yang dianjurkan adalah 156 gram/hari atau 2-3 buah ukuran sedang dari jenis jambu yang sama dan perlakuan jus yang sama dengan penelitian ini. Diperlukan penelitian lebih lanjut efek terapi jus jambu biji terhadap kadar NO jaringan dan pengaruh pemberian jus jambu biji terhadap mediator inflamasi yang lain seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , prostaglandin serta pengaruh pemberian jus jambu biji terhadap protein P53.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bratawijaya KG. *Imunologi dasar: autoimunitas*. Edisi 6. Jakarta: Gaya baru, 2004; hlm.218.
2. Bae SC, Kim DY, Kim TH, et al. Nitric oxide (NO) in inflammatory arthritis. *Korean J Med*. 1997;52 : 32-41.
3. Jhon S. Mapping arthritis high resolution linkage and association mapping identifies a novel rheumatoid arthritis susceptibility locus homologous to one linked to two rat model of inflammatory arthritis. *Sweden J Oxf Epid unit rheumatol*. 2007;10: 1901-06.
4. Wallace JL. Nitric oxide as regulatory of inflammatory processes. *Am J Med Inst Cruz*. 2005; 100: 5-9.
5. Holm B, Svelander L, Lorentzen JC and Buchtt A. Pathogenetic studies adjuvant induced arthritis. *Scand J Immunol*. 2001; 54:599-605.
6. Fletcher DS, Widmer WR, Luells S, Christen A, Orevillo C, Shah S, et al. Therapeutic administration of a selective inhibitor of nitric oxide synthase does not ameliorate the cronic inflammation and tissue damage associated with adjuvant induced arthritis in rat. *N Jersey: J Pharm Med Chem*. 2007.
7. Prabowa S. Pengaruh stresor dingin terhadap proses peradangan pada arthritis ajuvan: penelitian eksperimental pada arthritis ajuvan, model hewan untuk arthritis reumatoid [abstrak tesis]. *Iptunair J Pharm*. 2005.
8. O'Dell JR. Anticytokine therapy, a new era in the treatment of rheumatoid arthritis. *New England: J Med*. 1999; 340: p.310-312.
9. Yongxiu H. Effect of oral administration of type collagen on adjuvant arthritis in rat and its mechanism and compare the effect with those of chinese traditional medicine tripterygium polyglycosida and administration similary. *Korean J Med Sci*. 2006.
10. Dipiro JT. Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach. *Am J Conn Appl and Lange*. 1999;1427-40. Available from: [http://www. Asiamaya.co./nutrient/jambubiji.html](http://www.Asiamaya.co./nutrient/jambubiji.html).
11. Heinnarmen J. *Manfaat medis jambu biji bagi kesehatan: terapi jambu biji. Khasiat jambu biji*. Jakarta: Pustk, 2003; hlm.35-37.
12. Rahmat A, Mohd FZ and Zarida H. The effect of guava (*Psidium Guajava*) consumption on total antioxidant and lipid profile in normal make youth. *Malays J Agric Nutr*. 2006;p.6.
13. Fannie EH. *Efek jus jambu biji (Psidium Guajava L) dalam menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan ketahanan membran eritrosit tikus yang diperlakukan diabetes mellitus [tesis]*. Malang: Universitas Brawijaya; 2007.
14. Jose A, Gonzalez N, Benayas CG, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biology fluids. *Europ J Clin Chem*. 2003; 17:p.7-9.
15. Burke. A E, Gambhir JK, Lali P, Jain AK. Correlation between blood antioxidant level and lipid pero-oxidation in rheumatic arthritis. *Am J Clin Bioch*. 1997; 30: p.351-355.
16. Helliwell B, Gutteridge JMC. *Free radical in biology and medicin*. 1999.
17. Bresnihan B, Cunnanc G, Youssef P, Yanni GF, Mulherin D. Microscopic measurement of sinovial membrane inflammatory in rheumatoid arthritis: proosal the evaluation of tissue samples by quantitative analysis. *British J Rheum*. 1998; 37: 636-72.
18. Tsou IYY. *Rheumatoid arthritis, hands*. Article. *Singapore J Med*. 2007;10.
19. Katryn L, Cauca Mc SE, Huchter. *Pathophysiology the biologic basic for disease in adult and children*. 2<sup>th</sup> ed. *Arthritis rheumatoid*. Elveser Mosby, 2006;p.426.
20. DCD. *Prevalence of doctor diagnosed arthritis and arthritis atribut activity limitation*. US: ERRATA; 2005. Available from: <http://www.cdc.Gov/arthritis>.
21. Mili F, Helmick CG, Mariarty DG. Health related quality of life among adult reporting arthritis: analysis of data from the behaviour risk factor surveilence system. *Am J Rhemathol*. 2003; 30: 160-66.
22. Hellman DB, Stone JH. *Arthritis and musculo skeletal disorders*. *Patology 2<sup>th</sup> ed*. 2004; p.778-81.
23. Darlington LG. *Rheumatoid arthritis*. In: David A, Hughes, L Gail Darlington, Adrienne B, editors. *Diet and human immune function*. New Jersey J. 2004; 273-77.
24. Helmy M, Shohayeb M, Helmy MH, Basiouni EA. Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease a preliminary study. *Am J Arz-Fosh*. 2000; 5:293-98.
25. Tanaka M, Mitamura M, Xiang A. Effect of alendronate and prednisolone an model of rheumatoid arthritis in mice. *Japn J Tox Pathol*. 2007.
26. Lakhanpal P and Rai KD. Quercetin: a versatile flavonoid. *Int J Med*. 2007;2(2). Available from: <http://www.geocities.com/agnihotrimed.htm>.
27. Edmonds SE, Winyard PG, Gua R. Putative analgeric activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum J*. 1997; 56: 649-55.
28. Knek P, Heliovaara M, Aho K, et al. Serum selenium, sera of tocoferol and risk rheumatoid arthritis. *J Epid*. 2000; 11. 402-05.

29. Cerhan JR, Saag KG, Merlino, Kenneth G, Linda A, Mikuls, et al. An antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in chart of older women. *Am J Epid.* 2003;157: 345-54.
30. Comstok GW, Hofman SC, Heilzsoerkj, et al. Serum concentration  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -caroten and retinol presiding the diagnoses of rheumatoid arthritis and systemic erythematosus. *Ann Rheum J Dis.* 1997;56: 233-35.
31. Sudrajad SS dan Gunawan. Likopen (*lycopene*). *Giz Med Ind.* 2003;2(5):hlm.7-8.
32. Center PH, Wider B, Ernest E. Vitamins and arthritis. Abstract Dept of Complementary and Sch University of Exander.
33. Walwadkar SD, Suryakar AN, KAtkam RV, Kumbar PM, Ankush RD. Oxidative stress and calcium-phosphorus level in rheumatoid arthritis. *Indian J Clin Biochm.* 2006;21: 134-37.
34. Kilzitung A, Coagil, Cerrahalur L. Carnitine and antioxidant level in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Rheumathol.* 1998;27: 441-45.
35. Plenge RM. Mapping gen: TRAFI-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis-a genomewide study. *Am J Med.* 2007;20: 357-61.
36. Sudigdo S, Sofyan I. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 2. Jakarta: Sagung Seto; 2002.