

***LITERATURE REVIEW : PENGARUH PEMBERIAN
SAFFRON DAN SPIRULINA TERHADAP KADAR
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α)
PADA RHEUMATOID ARTHRITIS***

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh:
AYU WULANDARI
1711304113**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2021**

***LITERATURE REVIEW : PENGARUH PEMBERIAN
SAFFRON DAN SPIRULINA TERHADAP KADAR
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α)
PADA RHEUMATOID ARTHRITIS***

NASKAH PUBLIKASI

Diajukan Guna Melengkapi Sebagian Syarat Mencapai Gelar
Sarjana Terapan Kesehatan
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah
Yogyakarta



**Disusun oleh:
AYU WULANDARI
1711304113**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2021**

**LITERATURE REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN SAFFRON DAN
SPIRULINA TERHADAP KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA
(TNF-a) PADA RHEUMATOID ARTHRITIS**

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh:
AYU WULANDARI
1711304113**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : FARIDA NOOR IRFANI, S.Si., M.Biomed

02 November 2021 11:46:16



**LITERATURE REVIEW : PENGARUH PEMBERIAN
SAFFRON DAN SPIRULINA TERHADAP KADAR
TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α)
PADA RHEUMATOID ARTHRITIS ¹⁾**

Ayu Wulandari²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRAK

Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan adanya inflamasi pada sendi yang bersifat simetris dan kronis. Penyakit RA ini kebanyakan menyerang wanita dengan perbandingan tiga kali lebih banyak dari pria. Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) merupakan penanda inflamasi yang akan meningkat pada kasus RA. Penyakit ini dapat diterapi dengan pemberian *saffron* dan spirulina yang memiliki peran sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian *saffron* dan spirulina sebagai imunomodulator pada *Rheumatoid Arthritis*. Metode penelitian ini menggunakan studi literatur dengan melakukan pencarian jurnal pada *database Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct* dalam rentang waktu 2011 - 2020 dengan menggunakan metode PICO. Jurnal yang dicari yaitu tentang penelitian pengukuran kadar TNF- α pada hewan uji coba tikus dengan RA. Hasil penelusuran literatur diperoleh 10 jurnal yang menunjukkan bahwa kadar TNF- α pada kelompok RA lebih tinggi daripada kelompok normal. Pada kelompok RA dengan perlakuan pemberian *saffron* dan spirulina, ditemukan kadar TNF- α yang lebih rendah daripada kelompok RA tanpa perlakuan. Selain itu, variasi penambahan dosis menunjukkan kecenderungan kadar TNF- α yang semakin rendah di RA. Adanya pengaruh berupa penurunan kadar TNF- α pada kelompok RA yang diberi perlakuan pemberian *saffron* dan spirulina menjadi bukti bahwa *saffron* dan spirulina dapat berperan sebagai imunomodulator pada RA. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang dosis dan waktu pemberian yang lebih bervariasi untuk mengetahui efektivitas, menentukan batas minimal dan maksimal setelah pemberian *saffron* dan spirulina.

Kata kunci : *Rheumatoid Arthritis*, *Saffron*, Spirulina, TNF- α

Kepustakaan : 62 buah (2001-2020)

Keterangan :

¹⁾ Judul Skripsi

²⁾ Mahasiswa Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

A LITERATURE REVIEW: THE EFFECT OF SAFFRON AND SPIRULINA ON THE LEVEL OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) IN RHEUMATOID ARTHRITIS ¹⁾

Ayu Wulandari²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized by symmetrical and chronic inflammation of the joints. RA disease mostly affects women with a ratio of three times more than men. Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) is a marker of inflammation that will increase in RA cases. This disease can be treated by giving saffron and spirulina which have anti-inflammatory and anti-oxidant roles. This study is conducted to investigate the effect of giving saffron and spirulina as immunomodulators in Rheumatoid Arthritis. This research employed a literature study by searching for journals on Google Scholar, Pubmed, and Science Direct databases published within 2011 - 2020 using the PICO method. The journal sought was journals on the area of measuring TNF- α levels in experimental rats with RA. The results of a literature search obtained 10 journals which showed that TNF- α levels in the RA group were higher than the normal group. RA group received treatment with saffron and spirulina. It was found that TNF- levels were lower than the RA group without treatment. In addition, the variation in increasing doses showed a tendency for lower levels of TNF- in RA. The effect of decreasing TNF- levels in the RA group treated with saffron and spirulina is an evidence that saffron and spirulina can act as immunomodulators in RA. It is necessary to conduct further research on more varied doses and times of administration to determine the effectiveness and determine the minimum and maximum limits after administration of saffron and spirulina.

Keywords : Rheumatoid Arthritis, Saffron, Spirulina, TNF- α

References : 62 References (2001-2020)

-
- 1) Title
 - 2) Student of Medical Laboratory Technology Study Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta
 - 3) Lecturer of Medical Laboratory Technology Study Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Rheumatoid Arthritis atau sering dikenal dengan sebutan RA adalah penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan adanya inflamasi pada sendi yang bersifat simetris dan kronis. *Rheumatoid Arthritis* juga dapat menyebabkan destruksi pada tulang, kerusakan jaringan, dan disfungsi sendi (Kim & Moudgil, 2017). Adapun karakteristik dari *Rheumatoid Arthritis* adalah terjadinya kerusakan pada bagian membran sinovial, sehingga berdampak pada munculnya gangguan pada tulang sendi, ankilosis dan deformitas (Putri, 2017).

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016 mengatakan bahwa terdapat lebih dari 355 juta orang di dunia menderita *Rheumatoid Arthritis* atau dapat dikatakan bahwa pada setiap enam orang, satu diantaranya mengidap *Rheumatoid Arthritis* dengan perbandingan pasien wanita tiga kali lebih banyak dari pria. Penderita penyakit *Rheumatoid Arthritis* ini diperkirakan akan terus meningkat hingga tahun 2025 dengan indikasi lebih dari 25% akan mengalami kelumpuhan (Elsi, 2018).

Penyebab *Rheumatoid Arthritis* antara lain faktor genetik, hormon, dan faktor lingkungan. Jika salah satu dari faktor tersebut muncul sebagai pemicu, maka dapat menyebabkan aktivasi sistem imun (McInnes, 2011). Sistem imun tersusun atas beberapa komponen. Salah satu komponen sistem imun yang berperan penting adalah sitokin. Jika sistem imun teraktivasi maka akan menyebabkan peningkatan sitokin. Peranan sitokin sangat besar

terhadap patogenitas dan progresivitas atau keparahan *Rheumatoid Arthritis* (Tania, 2014). Berdasarkan peranannya, sitokin diklasifikasikan menjadi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Salah satu sitokin pro-inflamasi yang terdapat di *Rheumatoid Arthritis* yaitu *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α).

Terapi penyakit *Rheumatoid Arthritis* umumnya dilakukan menggunakan obat kimia. Selain itu, terapi juga dapat dilakukan dengan zat atau bahan alternatif lain. Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa bahan yang dapat berperan sebagai imunomodulator memberikan pengaruh baik terhadap *Rheumatoid Arthritis*. *Saffron* maupun spirulina memiliki fungsi sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan yang dapat digunakan sebagai imunomodulator. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini mengkaji lebih jauh mengenai pengaruh pemberian *saffron* maupun spirulina sebagai imunomodulator pada kasus *Rheumatoid Arthritis* melalui pengamatan kadar TNF- α .

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah *literature review*. Tujuan dari *literature review*, yaitu mensintesis dan meringkas hasil temuan penelitian yang telah ada. Strategi penelusuran literatur ini berupa jurnal elektronik dilakukan melalui pencarian kata kunci yang merujuk pada penelitian ini.

Pencarian dilakukan pada database PubMed, *Google Scholar*, dan *Science Direct* secara online. Kata kunci ditelusuri dengan

memperhatikan pola kerangka kerja alat pencari atau *search engine*. Adapun pola pencarian data yang digunakan pada penelitian ini adalah PICO (*Problem, Intervention, Comparison, Outcome*) yang disajikan pada Tabel 3.1. Kata kunci yang digunakan adalah “*Rheumatoid Arthritis*”, “*Saffron*”, “*Spirulina*”, dan “*Tumor Necrosis Factor Alpha*”. Kriteria literatur yang digunakan

adalah jurnal elektronik, dapat diakses *full text*, jenis jurnal eksperimental, serta tahun terbit jurnal antara 2011-2020. Literatur yang melakukan pengukuran kadar TNF- α pada hewan uji coba tikus yang diinduksi *Rheumatoid Arthritis* dan diberi perlakuan pemberian *saffron* maupun *spirulina* digunakan dalam penelitian ini.

Tabel 3. 1 Pola Kata Kunci Penelitian pada Metode PICO

No	PICO	Kata Kunci
1	<i>Problem</i>	<i>Rheumatoid Arthritis</i>
2	<i>Intervention</i>	<i>Saffron</i>
3	<i>Comparison</i>	<i>Spirulina</i>
4	<i>Outcome</i>	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan metode penelusuran yang telah dilakukan, diperoleh 1.239.974 jurnal. Setelah dilakukan seleksi dan telaah, hanya terdapat 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi dan relevan dengan masalah serta tujuan penelitian ini.

PEMBAHASAN

Kaitan Kadar TNF- α dengan Inflamasi dan Stres Oksidatif pada *Rheumatoid Arthritis*

Tumor Necrosis Faktor Alpha (TNF- α) merupakan salah satu sitokin yang berperan sebagai respon inflamasi dan kontributor utama pada peradangan *Rheumatoid arthritis*. TNF- α diproduksi oleh neutrofil, limfosit yang diaktifkan, makrofag sel *Natural Killer*, dan beberapa sel non limfoid (Tiwuk, 2018).

Pada *Rheumatoid arthritis* dapat terjadi inflamasi dan stres oksidatif akibat radikal bebas. Mekanisme inflamasi pada *Rheumatoid arthritis* yaitu diawali

dengan adanya peningkatan peradangan kronis akibat hiperplasia sinovial di dalam sel. Hal ini menyebabkan produksi radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS). Selanjutnya, oksidan akan terbentuk secara berlebih akibat peningkatan ROS dan terjadi aktivasi *Poly ADP-ribose polymerase*. Adanya aktivasi tersebut yang akan mengakibatkan peningkatan sel fibroblast seperti-sinovial (FLS) dan prostaglandin yang pada akhirnya memperburuk peradangan dan kerusakan tulang rawan. Akibatnya, terjadi stres oksidatif yang dapat mengaktifkan *Protein Kinase C* (PKC), kemudian akan mempengaruhi *Nuclear Factor Kappa B* (NF-kB) untuk menstimulasi gen pro-inflamasi agar sel-sel terkait mengeluarkan mediator inflamasi (Shinta, 2015; Kariadi, 2001).

Selain sebagai penanda inflamasi, kadar *Tumor Necrosis Faktor Alpha* (TNF- α) dapat digunakan untuk menilai adanya peradangan pada *Rheumatoid*

arthritis. Perbandingan kadar TNF- α disajikan pada Tabel 4.1 berikut.

Tabel 4. 1 Kadar TNF- α pada Kelompok Rheumatoid Arthritis (RA) dan Kelompok Normal

Peneliti	Populasi/Kelompok	Hasil Penelitian (kadar TNF- α pg/mL)	Nilai p-value	Ref
Ali, <i>et al.</i> (2015)	40 tikus (II= RA; I= normal)	II= > 100 I= < 40	p <0,05	(7)
Liu, <i>et al.</i> (2018)	25 tikus (II= RA; I= normal)	II= > 160 I= < 100	p <0,01	(4)
Li, <i>et al.</i> (2017)	60 tikus (II= RA; I= normal)	II= > 1,8 I= < 1	p <0,01	(6)
Rathore, <i>et al.</i> (2015)	36 tikus (II= RA; I= normal)	II = 734,16 \pm 109,66 I = 257,66 \pm 41,58	p <0,05	(8)
Wang, <i>et al.</i> (2020)	48 tikus (III= RA; I= normal)	III= > 16 I= < 7	p <0,05	(1)

Keterangan: Ref = referensi; I, II, III = angka romawi yang melambangkan kelompok perlakuan dari masing-masing referensi

Kadar TNF- α pada *Rheumatoid arthritis* lebih tinggi dibandingkan pada kondisi normal. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Ali, *et al.* (2015), yaitu rata-rata kadar TNF- α pada kelompok tikus *Wistar* dengan *Rheumatoid arthritis* sebesar >100 pg/mL lebih tinggi dibandingkan pada kelompok normal sebesar < 40 pg/mL. Adapun penelitian lain yang juga mendukung pernyataan bahwa kadar TNF- α lebih tinggi pada kelompok *Rheumatoid arthritis* dibanding kelompok normal adalah penelitian oleh Liu, *et al.* (2018). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar TNF- α pada kelompok tikus *Wistar* dengan *Rheumatoid arthritis* sebesar >160 pg/mL lebih tinggi dibanding kelompok normal, yaitu < 100 pg/mL.

Penelitian lain yang mendukung pernyataan bahwa kadar TNF- α lebih tinggi pada kelompok

Rheumatoid arthritis dibanding kelompok normal adalah penelitian yang dilakukan oleh Li, *et al.* (2017). Penelitian tersebut membuktikan bahwa kadar TNF- α pada kelompok tikus *Wistar* dengan *Rheumatoid arthritis* sebesar (> 1,8 pg/mL) lebih tinggi dibanding kelompok normal, yaitu < 1 pg/mL. Selain itu, terdapat penelitian yang telah dilakukan oleh Rathore, *et al.* (2015). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar TNF- α yang signifikan antara kelompok tikus *Wistar* Swiss Albino yang menderita *Rheumatoid arthritis* dengan kelompok normal, yaitu rata-rata kadar TNF- α pada *Rheumatoid arthritis* sebesar 734,16 \pm 109,66 pg/mL, sedangkan kadar TNF- α pada kelompok normal lebih rendah, yaitu sebesar 257,66 \pm 41,58 pg/mL.

Pada subyek penelitian tikus Sprague Dawley, kadar TNF- α juga ditemukan lebih tinggi pada

kelompok *Rheumatoid arthritis* dibandingkan dengan kelompok normal. Penelitian tersebut dilakukan oleh Wang, *et al.* (2020), menyatakan bahwa kadar TNF- α pada kelompok tikus Sprague Dawley dengan *Rheumatoid arthritis* sebesar > 16 pg/mL lebih tinggi dibanding dengan kelompok normal, yaitu < 7 pg/mL. Berbagai temuan hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa kadar TNF- α lebih tinggi pada *Rheumatoid arthritis* dibandingkan dengan kondisi normal.

Saffron dan Spirulina Sebagai Anti-inflamasi Serta Anti-oksidan pada Rheumatoid Arthritis

Peran anti-inflamasi dan anti-oksidan dapat dijumpai pada *saffron* dan spirulina. Telah disebutkan pada penemuan sebelumnya bahwa *saffron* mengandung bahan aktif berupa *crocin*, *crocetin*, dan *safranal* sedangkan pada spirulina dapat ditemukan bahan aktif berupa *phycocyanin* dan β -karoten. Kandungan bahan aktif pada *saffron* dan spirulina tersebut berperan sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan (Li, *et al.*, 2015; Rebolledo, 2019). Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, pada *Rheumatoid arthritis* dapat terjadi inflamasi dan peningkatan radikal bebas berlebih yang menyebabkan stres oksidatif di dalam tubuh. Oleh karena itu, diperlukan zat yang dapat berperan sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan untuk mengatasi hal tersebut, yaitu berupa *saffron* dan spirulina.

Rebolledo *et al.*, (2015) menyatakan bahwa *Rheumatoid arthritis* dapat dicegah dengan menambahkan anti-oksidan dan anti-

inflamasi sehingga pemberian *saffron* serta spirulina sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan secara signifikan dapat menurunkan peradangan pada *Rheumatoid arthritis* dan mengurangi pembentukan radikal bebas (Phoma *et al.*, 2012).

Guna mengetahui peradangan yang terjadi pada *Rheumatoid arthritis* dapat dilakukan dengan pemeriksaan kadar *Tumour Necrosis Factor Alpha* (TNF- α). Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan metode ELISA (*Enzym-linked Immunosorbent Assay*) Sandwich. Prinsip pemeriksaan ini adalah pengukuran ikatan antigen dan antibodi melalui serangkaian reaksi enzimatik dengan penambahan konjugat, substrat, dan larutan lainnya (Burguillos, 2013).

Pembacaan hasil pengukuran dengan metode ELISA dilakukan menggunakan alat ELISA reader. Hasil dari pemeriksaan ini adalah nilai *Optical Density* (OD) atau kerapatan optik yang belum dapat diinterpretasikan secara langsung. Penginterpretasian dilakukan dengan analisis lebih lanjut menggunakan kurva *four-parameter logistic* atau sesuai dengan panduan pada *manual book* ELISA reader yang digunakan. Sebuah rumus persamaan akan diperoleh setelah analisis kurva ini dilakukan. Nilai OD yang telah diperoleh sebelumnya kemudian dimasukkan ke dalam rumus persamaan tersebut sehingga dapat diperoleh kadar TNF- α yang sebenarnya (Burguillos, 2013).

Kadar TNF- α dapat dijadikan sebagai indikator keberhasilan dari suplementasi suatu zat anti-inflamasi dan anti-oksidan. TNF- α merupakan

sitokin yang bersifat pro-inflamasi, yang berarti kadar TNF- α akan naik seiring dengan meningkatnya inflamasi yang terjadi di dalam tubuh. Hal tersebut dijadikan sebagai dasar untuk menilai pengaruh pemberian *saffron* dan spirulina sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan pada *Rheumatoid arthritis*.

Kelompok penelitian dengan *Rheumatoid arthritis* yang diberikan *saffron* dan spirulina, kadar TNF- α akan menurun atau lebih rendah apabila dibandingkan dengan kelompok *Rheumatoid arthritis* tanpa pemberian *saffron* dan spirulina. Perbandingan Kadar TNF- α tersebut disajikan pada Tabel 4.4 berikut ini.

Tabel 4. 2 Kadar TNF- α pada Kelompok Perlakuan dan Tanpa Perlakuan

Zat Penseplernasi	Populasi	Kadar TNF- α pada Kelompok Perlakuan (pg/mL)	Kadar TNF- α pada Kelompok Tanpa Perlakuan (pg/mL)	Nilai p-value	Ref
<i>Crocus sativus</i> (<i>Saffron</i>)	36 tikus	405,66 \pm 55,89	734,16 \pm 109,66	p <0,05	(8)
<i>Crocin</i> (<i>Saffron</i>)	25 tikus	<120	>160	p <0,01	(4)
<i>Crocin</i> (<i>Saffron</i>)	48 tikus	< 9	>16	p <0,05	(1)
<i>Spirulina</i>	35 tikus	0,4 \pm 0,182	2,13 \pm 0,182	p <0,001	(2)
<i>Spirulina platensis</i>	40 tikus	< 60	>100	p <0,05	(7)

Keterangan: Ref = referensi

Kadar TNF- α pada kelompok perlakuan pemberian *saffron* dan spirulina, kadarnya akan menurun jika dibandingkan dengan kadar TNF- α pada kelompok tanpa perlakuan pemberian *saffron* dan spirulina. Pernyataan tersebut didukung oleh temuan Rathore, *et al.* (2015), yaitu kadar TNF- α lebih rendah 2 kali lipat pada kelompok tikus *arthritis* yang diberikan *saffron* dengan dosis 100 mg/kgBB (405,66 \pm 55,89 pg/mL) daripada kelompok tikus *arthritis* tanpa pemberian *saffron* (734,16 \pm 109,66 pg/mL). Hal serupa juga dilaporkan oleh Liu, *et al.* (2018), berdasarkan hasil temuan pada responden 5 ekor tikus *arthritis* yang telah diberikan *saffron*

dengan dosis sebanyak 40 mg/kg selama 36 hari menunjukkan kadar TNF- α yang lebih rendah 2 kali lipat (<120 pg/mL) dibandingkan dengan kelompok tikus *arthritis* tanpa pemberian *saffron* yang memiliki kadar TNF- α yang lebih tinggi (>160 pg/mL). Adapun penelitian lain yang mendukung pernyataan diatas adalah penelitian yang dilakukan oleh Wang, *et al.* (2020). Penelitian tersebut juga menunjukkan temuan kadar TNF- α pada kelompok tikus *arthritis* yang telah diberikan *saffron* dengan dosis sebanyak 100 mg/kg selama 24 hari menunjukkan kadar TNF- α yang lebih rendah 2 kali lipat yaitu < 9 pg/mL, dibandingkan dengan kelompok tikus *arthritis*

tanpa pemberian *saffron* yang memiliki kadar TNF- α yang lebih tinggi sebesar > 16 pg/mL.

Kadar TNF- α juga ditemukan lebih rendah pada penelitian dengan pemberian spirulina, seperti yang dilaporkan oleh Mahmoud, *et al.* (2019), bahwa pada kelompok tikus *arthritis* yang diberi perlakuan pemberian spirulina 500 mg/kgBB menunjukkan rata-rata kadar TNF- α sebesar $0,4 \pm 0,182$ pg/mL lebih rendah 2 kali lipat dibandingkan kelompok tikus *arthritis* tanpa pemberian spirulina, yaitu $2,13 \pm 0,182$ pg/mL. Hal serupa dilaporkan pada penelitian yang telah dilakukan oleh Ali, *et al.* (2015). Penelitian tersebut menyatakan bahwa kadar TNF- α pada kelompok responden tikus *arthritis* dengan pemberian spirulina cenderung lebih rendah 2 kali lipat setelah 32 hari yaitu sebesar < 60 pg/mL dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian spirulina (>100 pg/mL). Berbagai temuan hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa kadar TNF- α pada kelompok *Rheumatoid arthritis* yang diberi perlakuan *saffron* atau spirulina lebih rendah 2 kali lipat daripada kelompok *Rheumatoid arthritis* tanpa perlakuan pemberian *saffron* atau spirulina.

Pada kelompok *Rheumatoid arthritis* dengan pemberian *saffron*, kadar TNF- α lebih rendah disebabkan oleh kandungan konstituen aktifnya yaitu *crocin* dan *crocetin*. *Crocin* dan *crocetin* ini memiliki peran sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan yang dapat meminimalkan inflamasi dan mengurangi pembentukan radikal bebas (Bhandari, 2015). Selain itu, *crocin* juga memiliki manfaat yang mampu

menekan ekspresi berbagai protein inflamasi dan membantu melawan stres oksidatif.

Menurut Deng, *et al.* (2010), penurunan kadar TNF- α pada kelompok *Rheumatoid arthritis* dengan pemberian spirulina disebabkan oleh aktivitas anti-inflamasi dan anti-oksidan dari *phycoyanin* serta β -karoten. *Phycocyanin* mempunyai kemampuan untuk menguraikan radikal bebas, menghambat pembentukan sitokin pro-inflamasi, dan menekan aktivasi faktor transkripsi *Nuclear Factor- κ B* (NF- κ B). Faktor transkripsi tersebut berfungsi untuk mengontrol sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi. Penekanan NF- κ B dilakukan melalui pencegahan degradasi sitosol *Inhibitor Kappa Beta Alpha* (I κ B- α) yang memodulasi aktivasi jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Akibatnya, tingkat inflamasi yang terjadi di dalam tubuh akan menurun.

Aktivitas anti-oksidan dan anti-inflamasi juga ditemukan pada β -karoten yang dapat menghambat produksi *nitrit oxide* dan *prostaglandin*, menekan ekspresi *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), dan *Interleukin-1 Beta* (IL-1 β). Penekanan mediator inflamasi oleh β -karoten terjadi akibat pembatasan aktivitas NF- κ B melalui penutupan translokasi inti dari NF- κ B. Selain itu, β -karoten juga menekan transkripsi sitokin meliputi IL-1 β , interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-12 (IL-12) (Deng, *et al.*, 2010).

Pengaruh Pemberian Variasi Saffron Maupun Spirulina pada Rheumatoid Arthritis

Pemberian *saffron* maupun spirulina dengan dosis yang bervariasi dapat dilakukan untuk menilai proporsi dosis optimal untuk

menurunkan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) sebagai respon inflamasi pada *Rheumatoid arthritis*. Variasi dosis *saffron* maupun spirulina ditunjukkan pada Tabel 4.3 berikut.

Tabel 4. 3 Variasi Dosis dan Nilai Kadar TNF- α Setelah dan Sebelum Pemberian Variasi Dosis

Zat Pensuplementasi	Subyek	Dosis (mg/kg)	Kadar TNF- α setelah Pemberian variasi dosis (pg/mL)	Kadar TNF- α sebelum pemberian variasi dosis (pg/mL)	Nilai p-value	Ref
<i>Crocus sativus</i> (<i>Saffron</i>)	Tikus Wistar	25	645,66 \pm 96,68	734,16 \pm 109,66	p <0,05	(8)
		50	461,66 \pm 65,31			
		100	405,66 \pm 55,89			
<i>Crocetin</i> (<i>Saffron</i>)	Tikus Wistar	12,5	< 28.000	>29.000	p <0,05	(5)
		25	27.695 \pm 1203			
		50	< 22.000			
		100	15.004 \pm 936			
<i>Crocine</i> (<i>Safron</i>)	Tikus Sprague dawley	50	< 16	>16	p <0,05	(1)
		100	< 9			
<i>Spirulina platensis</i>	Tikus Wistar	200	< 70	>100	p <0,05	(7)
		400	< 60			
Spirulina	Tikus Wistar	250	0,6 \pm 0,182	2,13 \pm 0,182	p <0,001	(2)
		500	0,4 \pm 0,182			

Keterangan: Ref = referensi

Variasi berupa penambahan dosis *saffron* maupun spirulina pada *Rheumatoid arthritis* dapat menghasilkan efek kadar TNF- α yang semakin rendah atau menurun. Hasil pemeriksaan kadar TNF- α oleh Rathore, *et al.* (2015) (referensi delapan) dengan variasi penambahan dosis *saffron* yang diberikan pada tikus galur Wistar menunjukkan kecenderungan kadar TNF- α yang semakin menurun seiring dengan penambahan dosis. Pernyataan tersebut juga didukung oleh

penelitian yang dilakukan Li, *et al.* (2018) (referensi lima). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar TNF- α semakin menurun seiring dengan penambahan dosis yang dilakukan pada hewan tikus galur wistar.

Hal serupa juga dilaporkan oleh Wang, *et al.* (2020) (referensi satu) dalam penelitiannya yang menunjukkan bahwa kadar TNF- α semakin menurun dengan adanya penambahan dosis yang dilakukan pada tikus galur sprague-dawley.

Sama halnya juga penelitian yang dilakukan oleh Ali, *et al.* (2015) dan Mahmoud, *et al.* (2019) (referensi tujuh dan dua). Penelitian tersebut menunjukkan rata-rata kadar TNF- α pada penggunaan variasi dosis spirulina lebih rendah atau semakin menurun kadarnya pada hewan tikus *Wistar* setelah pemberian dosis daripada sebelum pemberian dosis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa variasi penambahan dosis menunjukkan kecenderungan kadar TNF- α yang semakin rendah di *Rheumatoid arthritis*.

Tabel 4.3 diatas juga menunjukkan bahwa terdapat referensi yang menggunakan subyek penelitian tikus galur *Wistar* dan tikus galur sprague-dawley. Tikus *Wistar* sebagai hewan coba mempunyai kelebihan, yaitu tingkat kelangsungan hidup yang tinggi (76-77%). Kelebihan ini membuat peneliti dapat menggunakan jumlah hewan yang lebih sedikit dan mendukung prinsip etika penggunaan hewan coba untuk penelitian, yaitu *reduction* (pengurangan) (Horn, 2018). Selain itu, kelebihan lain dari penggunaan tikus *Wistar* yaitu fisiologis tikus yang mirip dengan manusia sehingga akan lebih mudah untuk diamati (Mahmoud, 2019). Sedangkan tikus sprague-dawley merupakan tikus yang dikembangkan dari tikus galur *Wistar*. Tikus galur ini tumbuh lebih cepat dengan berat badan mencapai 150-200 gram selama 12 minggu.

Meskipun model hewan coba *Rheumatoid arthritis* dengan tikus *Wistar* dan sprague-dawley dapat digunakan, akan tetapi terdapat perbedaan faktor risiko yang dapat mempengaruhi kondisi *Rheumatoid*

arthritis pada model hewan coba tikus maupun manusia serta kemudian dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan yang dilakukan. Faktor risiko pada manusia dibagi menjadi dua yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (Ariesti, 2016).

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain faktor genetik, usia, dan jenis kelamin. Faktor genetik berperan 50% hingga 60% dalam perkembangan *Rheumatoid arthritis*. *Rheumatoid arthritis* biasanya menyerang pada usia 40 tahun sampai 60 tahun keatas. Jadi penyakit RA ini paling sering menyerang wanita dengan usia diatas 60 tahun. Wanita memiliki peluang lebih besar mengalami *Rheumatoid arthritis* karena faktor hormonal dan metabolisme. Seiring dengan penuaan orang tersebut maka hormon-hormon reproduksi juga akan ikut menurun, contohnya seperti hormon estrogen dan hormon progesteron. Menurunnya kadar hormon estrogen ini dapat menyebabkan wanita yang sudah menopause akan mengeluh nyeri otot dan sendi yang nantinya akan menyebabkan kerusakan matrik kolagen dan tulang rawan (Suparni, 2016).

Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi terkait dengan gaya hidup seperti kurangnya pengetahuan, merokok, dan pekerjaan. Penelitian di Swedia menyatakan bahwa salah satu faktor yang membuat *Rheumatoid arthritis* meningkat adalah tingkat pendidikan yang rendah dan kurangnya pengetahuan. Sehingga kebanyakan orang – orang tidak mendapatkan

pengobatan. Begitu juga dengan sejumlah studi *cohort* dan *case-control* menunjukkan bahwa rokok tembakau berhubungan dengan peningkatan risiko *Rheumatoid arthritis*. Merokok juga berhubungan dengan gen ACPA-positif RA dimana perokok menjadi 10 hingga 40 kali lebih tinggi dibandingkan bukan perokok. Selain itu, jenis pekerjaan yang meningkatkan risiko *Rheumatoid arthritis* adalah petani, pertambangan, dan yang terpapar dengan banyak zat kimia namun risiko pekerjaan tertinggi terdapat pada orang yang bekerja dengan paparan silica (Ariesti, 2016).

Saffron dan Spirulina Sebagai Imunomodulator

Imunomodulator merupakan suatu senyawa yang dapat mempengaruhi sistem imun humoral maupun seluler. Terdapat dua tipe imunomodulator, yaitu imunostimulator (meningkatkan sistem imun) dan immunosupresor (menekan sistem imun yang pro-inflamasi). Penelitian terdahulu mengungkapkan bahwa *saffron* dapat berfungsi sebagai imunomodulator, zat anti-inflamasi dan anti-oksidan yang dapat menurunkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α pada penyakit peradangan seperti *Rheumatoid arthritis* (Wang, *et al.*, 2020; Li, *et al.*, 2018). Seperti penelitian yang dilakukan oleh (Li, *et al.*, 2017) mengatakan bahwa pemberian crocin dapat mengurangi pembengkakan pada kaki tikus *Rheumatoid arthritis*, mengurangi skor *arthritis* pada kelompok dengan perlakuan *crocin* dibandingkan dengan kelompok kontrol *Rheumatoid arthritis*. Selain itu, pengobatan menggunakan *crocin*

juga sangat menurunkan kadar TNF- α , IL-1 b dan IL-6 pada tikus *Rheumatoid arthritis*.

Sedangkan spirulina memiliki fungsi yaitu dapat digunakan sebagai obat anti-inflamasi, imunomodulator, dan antioksidan karena memiliki beberapa komponen aktifnya yang dapat menghambat sitokin proinflamasi TNF- α untuk mendukung sebuah respon imun dan juga meningkatkan transkripsi stres oksidatif selama peradangan melalui jalur NF-kB (Rebolledo, 2019; Dheeba, *et al.*, 2012).

Adanya pemberian variasi *saffron* dan spirulina memperlihatkan keduanya dapat mempengaruhi kadar *Tumor Necrosis Faktor Alpha* (TNF- α) pada *Rheumatoid arthritis*. Pengaruh tersebut dapat ditinjau dari kadar TNF- α yang lebih rendah pada kelompok perlakuan daripada kelompok tanpa perlakuan pemberian *saffron* dan spirulina (Rathore, *et al.*, 2015; Liu, *et al.*, 2018; Mahmoud, *et al.*, 2019; dan Ali, *et al.*, 2015) dan kadar TNF- α yang lebih rendah setelah pemberian variasi dosis dibandingkan dengan sebelum pemberian variasi dosis (Li, *et al.*, 2018; Mahmoud, *et al.*, 2019). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa *saffron* dan spirulina dapat dijadikan sebagai pangan fungsional yang mempunyai fungsi sebagai immunosupresor.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis dari beberapa sumber referensi yang didapatkan, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa kadar TNF- α lebih tinggi pada kelompok *Rheumatoid arthritis* daripada kelompok normal. Simpulan lain dari

hasil penelitian ini adalah kadar TNF- α pada kelompok *Rheumatoid arthritis* dengan perlakuan pemberian *saffron* lebih rendah 2 kali lipat daripada kelompok *Rheumatoid arthritis* tanpa perlakuan. Selain itu, kadar TNF- α pada kelompok *Rheumatoid arthritis* dengan perlakuan pemberian spirulina lebih rendah 2 kali lipat daripada kelompok *Rheumatoid arthritis* tanpa perlakuan. Kemudian, adanya variasi penambahan dosis menunjukkan kecenderungan kadar TNF- α yang semakin rendah di *Rheumatoid arthritis*.

SARAN

Bagi peneliti, perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang pemberian *saffron* maupun spirulina dengan dosis dan waktu yang lebih bervariasi untuk mengetahui efektivitas, menentukan batas minimal dan maksimal pemberian pada *Rheumatoid Arthritis*.

Bagi institusi kesehatan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu pertimbangan untuk melakukan penyuluhan kepada masyarakat terkait efektivitas *saffron* maupun spirulina sebagai terapi pada *Rheumatoid Arthritis*.

Bagi masyarakat, hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang keefektifan *saffron* maupun spirulina dalam mengatasi *Rheumatoid Arthritis*.

DAFTAR PUSTAKA

Ali, E.A.I., Barakat, B.M., & Hassan R. (2015). Antioxidant and Angiostatic Effect of Spirulina Platensis Suspension in Complete Freund's Adjuvant-Induced

Arthritis in Rats. *Journal PloS ONE*, 10(4), 10-11.

Ariesti, B. F. (2016). Gambaran Penyakit *Rheumatoid Arthritis* pada Pasien di RSUP SANGLAH. *Skripsi*. Bali: Program Studi S1 Jurusan Biologi Universitas Udayana.

Bhandari, P.R. (2015). *Crocus Sativus L. (saffron)* for Cancer Chemoprevention: a Mini Review. *Journal Trad Complement Med*, 5(2), 81–87.

Burguillos, M. A. (2013). *Use of Meso-Scale Discovery™ to Examine Cytokine Content in Microglia Cell Supernatant*. New York: Springer Science.

Deng, R., & Chow, T.J. (2010). Review: Hypolipidemic, Antioxidant, and Antiinflammatory Activities of Microalgae Spirulina. *Journal of Cardiovascular Therapeutics*, 28(4), 33-45.

Dheeba, B., Sampathkumar, P., Kannan, M., Vaishnavi, E., & Maraghatam. (2012). Therapeutic Efficacy of Spirulina In the Treatment of Formaldehyde Induced Rheumatoid Arthritis in Swiss Albino Mice. *Journal of Biosciences Biotechnology Research Asia*, 9(1), 321-326.

Elsi, M. (2018). Gambaran Faktor Dominan Pencetus *Arthritis Rheumatoid* di Wilayah

- Kerja Puskesmas Danguang Payakumbuh Tahun 2018. *Jurnal Menara Ilmu*, 12(8), 98–106.
- Horn, M. (16 Mei 2018). *Three Reason Why Wistar Han® Could be the Perfect Model for Your Study*. Diambil dari Envio Blog: <https://blog.envigo.com/3-reason-why-wistar-han-could-be-perfect-model-for-your-study>. Diakses Juli 2021.
- Kariadi, S. H. K. S. (2001). *Peranan Radikal Bebas dan Antioksidan pada Penyakit Degeneratif Khususnya Diabetes Mellitus*. Bandung: Bagian Penyakit Dalam RS Hasan Sadikin.
- Kim, E.Y., & Moudgil, K.D. (2017). Immunomodulation of Autoimmune Arthritis by Pro-Inflammatory Cytokines. *Journal Experimental*, 98(5), pp:87–96.
- Li, X., Jiang, C., & Zhu, W. (2017). Crocin Reduces The Inflammation Response in Rheumatoid Arthritis. *Journal Bioscience Biotechnology Biochemistry*, 81(5), 891–8.
- Li, Y., Kakkar, R., & Wang, J. (2018). In Vivo and in Vitro Approach to Anti-arthritis and Anti-inflammatory Effect of Crocetin by Alteration of Nuclear Factor-E2-Related Factor 2/hem Oxygenase (HO)-1 and NF-kB Expression. *Journal of Frontiers in Pharmacology*, 12(9), 1341–1350.
- Liu, W., et al., (2018). Crocin Exerts Anti-inflammatory and Anti-arthritis Effects On Type II Collagen-Induced Arthritis In rats. *Journal Pharm Biol*, 56(1), 209–216.
- Mahmoud, Y. I., & El-Ghffar, E. A. (2019). Spirulina ameliorates aspirin-induced gastric ulcer in albino mice by alleviating oxidative stress and inflammation. *Journal Biomedicine & Pharmacotherapy*, 8(2), 314–321.
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Medicine*, 365(6), 23–24.
- Poma, Fontecchio, G., Carlucci, G., & Chichiricco, G. (2012). Sifat Anti-inflamasi Obat dari Saffron Crocus. *Jurnal Agen Anti-alergi Anti-inflam Medical Chemistry*, 11(1), 37–51.
- Putri, S.Q.D., Rahmayanti, D., & Diani, N. (2017). Pengaruh Pemberian Kompres Jahe Terhadap Intensitas Nyeri Gout Arthritis Pada Lansia Di Pstw Budi Sejahtera Kalimantan Selatan. *Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 5(2), 90–95.

- Rathore, *et al.*, (2015). Anti-Inflammatory Activity of *Crocus Sativus* Extract in Experimental Arthritis. *International Journal of Pharmacheutical Sciences and Research*, 6(4), 1473-1478.
- Rebolledo, G.A., Galar-Martinez, M., Garcia, R.V., Chamorro-Cevallos, G.A., Hernandez, R.A.G., dkk. (2015). Antioxidant Effect of *Spirulina (Arthrospira) maxima* on Chronic Inflammation Induced by Freund's Complete Adjuvant in Rats. *Journal of Medicinal Food*, 18 (10), 865-871.
- Rebolledo, Gabriel Alfonso. (2019). Evaluation of Antioxidant Activity of *Spirulina (Arthrospira) maxima* During Acute and Chronic Inflammation In Vivo. *Journal of Immunology Research and Therapy*, 4(1), 187-197.
- Shinta, A. D. P. (2015). Perubahan Level TNF- α dan IL-1 pada Kondisi Diabetes Mellitus. *Prosiding Dentistry Scientific Meeting II (DSM II) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember "An Update of Basic and Clinical Sciences in Dentistry"*. 27 Maret 2015. Universitas Jember. 1-7.
- Suparni, I. E. (2016). *Menopause Masalah dan Penanganannya*. Yogyakarta: Deepublish.
- Tania, Ari. (2014). Kadar Interleukin 6 (IL-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA). *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, 3(1). 34-35.
- WHO. (2016). *Rheumatism Incidence Rate*. Switzerland: Global Health Estimates.
- Wang, J., Xu, H., He, Z., Yin, Q., & Cheng, W. (2020). Crocin Alleviates Pain Hyperalgesia in AIA Rats by Inhibiting the Spinal Wnt5a/ β -Catenin Signaling Pathway and Glial Activation. *Journal of Neural Plasticity in Pain and Pain Intervention*, 10(2),1-10.