

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TELAAH PUSTAKA

1. Flu Burung (*Avian Influenza*)

Virus influenza merupakan virus RNA utas tunggal dan memiliki nucleocapsid yang berbentuk helix dengan dibungkus oleh selubung (*envelope*) lipoprotein (Carter dkk., 2008). Terdapat tiga tipe virus influenza yaitu tipe A, B, dan C. Virus influenza tipe A dan B memiliki delapan segmen RNA, sedangkan virus influenza tipe C hanya memiliki tujuh segmen RNA (Easterday dan Hinshaw, 1991; Specter, 2000). Nukleotida yang tersusun dalam delapan segmen dari viral RNA menyandi 10 macam protein. Tiga dari 10 protein merupakan protein polimerase (PA, PB1 dan PB2), dua lainnya merupakan protein permukaan (HA dan NA), dua protein matriks (M1 dan M2), satu nukleokapsid (NP) dan dua protein non struktural (NS1 dan NS2) (Webster dan Hulse, 2004).

Virus influenza memiliki dua antigen permukaan yaitu Hemagglutinin (HA) dan Neuraminidase (NA) (Specter, 2000; Soedjodono dan Handharyani, 2005; Carter dkk., 2008; Harder dan Warner, 2006). HA berperan pada proses *attachment* dari virion ke reseptor permukaan sel, selain itu HA juga berperan pada aktivitas hemaglutinasi dari virus. Sementara N berperan pada proses keluarnya virus dari sel inang (Easterday dan Hinshaw, 1991). HA dan NA mampu memicu terjadinya

Warner, 2006; Carter dkk., 2008). Terdapat 16 varian antigen hemagglutinin (H1-H16) dan sembilan jenis antigen neuraminidase (N1-N9) pada kelompok virus ini (Carter dkk., 2008), sehingga dengan demikian virus ini mempunyai 144 kemungkinan variasi subtipe.

Virus influenza tipe A pertama kali diisolasi pada tahun 1933 (Specter, 2000). Virus ini menyebar luas dan menginfeksi banyak spesies hewan seperti babi, kuda, kucing, harimau, macan tutul, mamalia laut, unggas, dan primata termasuk manusia (Easterday dan Hinshaw, 1991). Virus ini merupakan jenis virus yang mampu mengaglutinasikan sel darah merah dan replikasi dari virus ini terjadi di dalam nukleus (Soedjodono dan Handharyani, 2005; Carter dkk., 2008).

Virus AI dapat menyebabkan epidemi dan pandemi karena mudahnya mereka bermutasi. Antigen permukaan yang dimiliki oleh virus influenza memiliki kemampuan untuk berubah secara periodik. Kemampuan ini dikenal sebagai *antigenic drift* dan *antigenic shift*. *Antigenic drift* merupakan perubahan secara periodik yang terjadi akibat adanya mutasi genetik struktur HA dan atau NA (antigen permukaan), sehingga antibodi yang telah terbentuk oleh tubuh akibat vaksinasi sebelumnya tidak dapat mengenali keberadaan virus tersebut. Sementara *Antigenic shift* merupakan perubahan genetik yang menyebabkan munculnya strain virus baru dan kemampuannya menginfeksi secara lintas spesies (Easterday dan Hinshaw, 1991; Mumby, 2006).

Virus AI yang menyerang unggas digolongkan menjadi dua bentuk berbeda berdasarkan dampak patogenitasnya terhadap unggas yang diserang dan kemampuan dalam menyebabkan sakit yaitu, *Highly Pathogenic Avian Influenza* (HPAI) dan *Low Pathogenic Avian Influenza* (LPAI) (Akoso, 2006). HPAI ditandai dengan adanya proses penyakit yang cepat, mortalitas tinggi, gangguan produksi telur (berhenti atau menurun drastis), sianosis pada kulit, diare dan gangguan syaraf. Untuk LPAI terjadi penurunan produksi telur, anoreksia, gangguan pernapasan dan mortalitas yang rendah tapi cenderung meningkat (Tabbu, 2000).

Infeksi virus AI dimulai ketika virus memasuki sel hospes setelah terjadi penempelan *spikes* virion dengan reseptor spesifik yang ada di permukaan sel hospesnya. Virion akan menyusup ke sitoplasma sel dan akan mengintegrasikan materi genetiknya di dalam inti sel hospesnya, dan dengan menggunakan mesin genetik dari sel hospesnya, virus dapat bereplikasi membentuk virion-virion baru dan virion-virion ini dapat menginfeksi kembali sel-sel disekitarnya. Dari beberapa hasil pemeriksaan terhadap spesimen klinik yang diambil dari penderita ternyata virus AI dapat bereplikasi di dalam sel nasofaring (Peiris dkk., 2004), dan didalam sel gastrointestinal (de Jong, 2005; Uiprasertkul dkk., 2005). Virus AI juga dapat dideteksi di dalam darah, cairan serebrospinal, dan tinja pasien (WHO, 2005). Setelah infeksi virus influenza, epitel dan sel-sel imun mukosa pernapasan akan memproduksi sitokin-sitokin dengan cepat serta

hormon-hormon lokal yang mengaktifkan sel-sel, terutama yang berkaitan dengan sistem imun (Kamps, 2006).

Masa inkubasi virus AI bervariasi dari beberapa jam hingga beberapa hari dan kadang-kadang hingga 14 hari (Akoso, 2006). Masa inkubasi tersebut tergantung pada jumlah virus, subtipe virus, rute infeksi, dan spesies yang terserang. Morbiditas dan mortalitas dari penyakit ini tergantung pada gejala klinis, spesies yang terserang, umur, dan kondisi lingkungan. Pada kasus LPAI memiliki morbiditas yang tinggi sementara mortalitas yang rendah, sementara pada kasus HPAI morbiditas dan mortalitas bisa mencapai 100% (Easterday dan Hinshaw, 1991).

Gejala klinis dari penyakit *avian influenza* sangat bervariasi dan tergantung dari spesies yang diserang, kondisi imun penderita, umur, jenis kelamin, mekanisme infeksi, faktor lingkungan dan sebagainya. Gejalanya dapat berupa abnormalitas dari sistem respirasi, pencernaan, reproduksi serta sistem syaraf. Gejala yang umum dilaporkan adalah aktivitas menurun, nafsu makan menurun dan *emaciation*, penurunan produksi telur, gejala respirasi mulai dari yang ringan hingga yang berat seperti batuk, bersin, mendengkur dan pengeluaran cairan yang berlebihan dari mata dan hidung; bulu kusam dan kering; edema pada wajah dan kepala; *cyanosis* pada kulit, jengger dan pial; pendarahan titik (*petechie*) pada dada, kaki dan telapak kaki; serta gangguan syaraf dan diare (Easterday dan Hinshaw,

2. Lidah Buaya (*Aloe barbadensis* Mill.)

Lidah buaya adalah tumbuhan hijau dengan daun yang berdaging tebal, bergetah dan tersusun sirkular. Lidah buaya tumbuh pada area yang kering dan hangat, terutama di bagian selatan Eropa, Asia dan Afrika. Lidah buaya dapat ditemukan di hampir seluruh dunia, biasanya ditanam sebagai tanaman rumah atau karena manfaat medikasinya.

Lidah buaya adalah tanaman yang semua bagian tumbuhannya bermanfaat, pelepah lidah buaya dapat dikelompokkan menjadi 3 bagian yang dapat digunakan untuk pengobatan, antara lain; daun, keseluruhan daunnya dapat digunakan baik secara langsung atau dalam bentuk ekstrak, kemudian eksudat, adalah getah yang keluar dari dalam saat dilakukan pemotongan, eksudat ini berbentuk kental berwarna kuning dan rasanya pahit. Kemudian gel, adalah bagian yang berlendir yang diperoleh dengan cara menyayat bagian dalam daun (Fumawanthi, 2004). Didalam gel lidah buaya ini dipercaya mengandung berbagai zat aktif dan enzim yang sangat berguna untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Karena kandungan zat aktif dan enzim inilah maka sifat gel ini sangat sensitif terhadap suhu, udara dan cahaya, serta sangat mudah teroksidasi sehingga mudah berubah warna menjadi kuning hingga coklat (Fumawanthi, 2004).

Aloe merupakan suatu residu padat yang diperoleh dari hasil penguapan cairan yang keluar dari pemotongan transversal daun-daun dari berbagai spesies *Aloe*. Cairan ini kemudian dipekatkan dengan cara dididihkan dan dipadatkan dengan pendinginan (Youngken, 1961).

Klasifikasi lidah buaya adalah sebagai berikut (Banvard dan Elaine, 2003):

Kingdom : *Plantae*
Filum : *Anthophyta*
Kelas : *Monocotyledonae*
Sub kelas : *Liliidae*
Ordo : *Liliales*
Famili : *Aloeaceae*
Genus : *Aloe*
Spesies : *Barbadensis*



Gambar 1. Lidah Buaya (*Aloe barbadensis* Mill.)

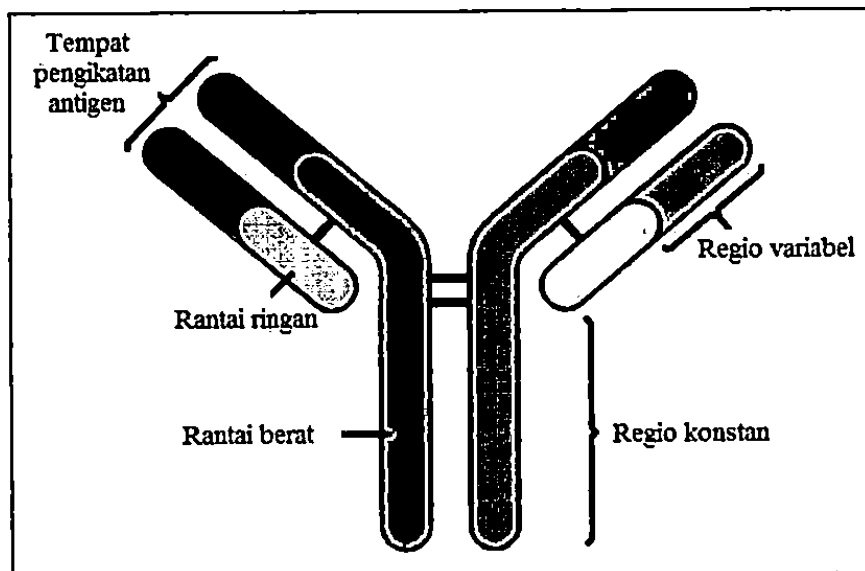
Tanaman lidah buaya mengandung 99-99,5 % air, dengan pH rata-rata 4,5. *Acemannan* adalah fraksi karbohidrat terbanyak didalam gel, merupakan polimer mannosida rantai panjang yang larut dalam air, berguna

(mengaktivasi makrofag dan produksi sitokin), antineoplastik dan antivirus (Zang dan Tizard, 1996; Peng dkk., 1991; Ramamoorthy dkk., 1999).

Kandungan dan fungsi dari zat aktif yang terdapat pada tanaman lidah buaya menurut Fumawanthi (2004) antara lain adalah, *Lignin* mempunyai kemampuan penyerapan yang tinggi sehingga memudahkan peresapan gel ke dalam kulit atau mukosa; *Saponin* mampu membersihkan dan bersifat antiseptik, serta bahan pencuci yang baik; *Anthraquinone* sebagai bahan laksatif, penghilang rasa sakit, mengurangi racun, dan sebagai antibiotik; *Acemannan* sebagai anti virus, anti bakteri, anti jamur, dan dapat menghancurkan sel tumor, serta meningkatkan daya tahan tubuh; *Enzim Bradykinase dan Karboksipeptidase* sebagai anti inflamasi, anti alergi dan dapat mengurangi rasa sakit; *Glukomannan dan Mukopolysakarida* memberikan efek imunomodulasi; *Tannin dan Aloctin A* sebagai anti inflamasi; Salisilat menghilangkan rasa sakit dan anti inflamasi; Asam Amino sebagai bahan untuk pertumbuhan dan perbaikan, serta sebagai sumber energi. Lidah buaya menyediakan 20 asam amino dari 22 asam amino yang dibutuhkan oleh tubuh; Mineral yang memberikan ketahanan tubuh terhadap penyakit; Vitamin A, B1, B2, B6, B12, C, E dan asam folat sebagai bahan penting untuk menjalankan fungsi

3. *Immunoglobulin Gamma (IgG)*

Antibodi adalah molekul protein yang dihasilkan oleh sel plasma sebagai akibat interaksi antara limfosit B peka antigen dan antigen khusus (Tizard, 1988). Karena molekul antibodi adalah globulin, maka umumnya dikenal sebagai imunoglobulin (Ig). Istilah imunoglobulin dipakai untuk menggambarkan semua protein yang mempunyai aktivitas antibodi maupun beberapa protein yang mempunyai struktur imunoglobulin yang khas tetapi tidak memiliki aktivitas antibodi (Tizard, 1988). Sedangkan menurut Mayer (2009), imunoglobulin adalah molekul glikoprotein yang diproduksi sel plasma sebagai respon terhadap imunogen dan berfungsi sebagai antibodi.



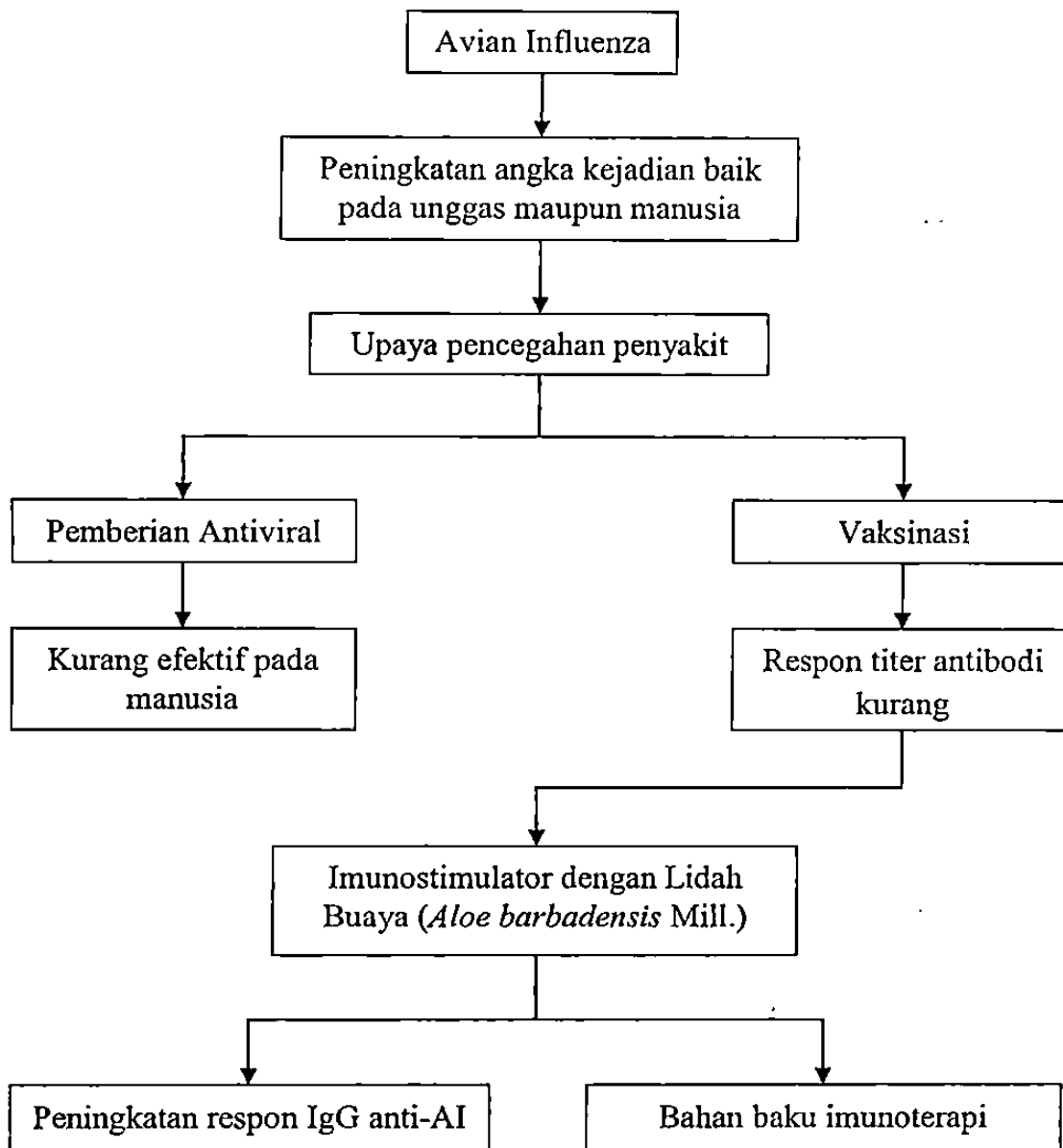
Gambar 2. Struktur *Immunoglobulin Gamma (IgG)* (Mader, 1997)

Immunoglobulin Gamma (IgG) merupakan antibodi monomer yang umum pada mamalia dan diproduksi setelah IgM. IgG dibuat dan

IgG ditemukan dalam jumlah paling besar di dalam darah yaitu sebesar 75% dari seluruh jumlah antibodi sehingga memiliki peranan penting dalam mekanisme perlawanan oleh antibodi (Tizard, 2004; Guyton dan Hall, 2007). IgG merupakan satu-satunya antibodi yang diturunkan transplasenta untuk menyediakan antibodi bagi perkembangan fetus hingga kekebalan fetus terbentuk sempurna (Harlow dan Lane, 1988).

IgG merupakan imunoglobulin yang konsentrasinya tertinggi dalam darah. Berat molekul IgG 180.000 dalton dan γ epitop pada rantai beratnya. Dengan ukuran yang relatif kecil, IgG dapat keluar dari pembuluh darah lebih mudah dibanding imunoglobulin lainnya (Tizard, 1987). IgG adalah antibodi pertama yang terlibat dalam respon imunitas lanjutan. Keberadaan IgG tertentu pada umumnya diartikan sebagai puncak respon antibodi terhadap antigen. IgG dapat mengikat berbagai macam patogen seperti virus, bakteri dan fungi. Patogen dihancurkan dengan cara aglutinasi dan imunitasi. Selanjutnya sistem kekebalan komplemen diaktifkan melalui jalur klasik dengan menggunakan fragmen konstan untuk mengikat patogen. Patogen diopsonisasi dan ditelan oleh makrofag serta neutrofil dengan proses fagositosis dan netralisasi toksin. IgG juga memiliki peran penting dalam mengikat sel NK (Natural Killer)

B. KERANGKA KONSEP



Kejadian *Avian Influenza* terus meningkat setiap tahunnya, oleh sebab itu perlu adanya upaya untuk mencegah dengan mengembangkan obat-obat baru. Upaya pencegahan dilakukan dengan cara pemberian antiviral yang sesuai, namun pemberian antiviral kurang efektif dalam mencegah penyakit AI dan akibat dari pengobatan tersebut banyak menimbulkan efek samping yang secara langsung berdampak negatif pada tubuh manusia. Selain itu dilakukan pemberian vaksinasi untuk membentuk antibodi yang dapat mengenal antigen yang masuk. Pemberian vaksinasi menimbulkan respon titer antibodi yang kurang, sehingga perlu adanya penambahan agen imunostimulator dari bahan alam yaitu lidah buaya. Pemberian jus lidah buaya diharapkan dapat meningkatkan respon titer IgG anti-AI sehingga dapat digunakan sebagai bahan baku imunoterapi di masa yang akan datang.

Pada penelitian ini menggunakan salah satu tanaman berkhasiat obat yaitu lidah buaya (*Aloe barbadensis* Mill.). Kandungan dominan dari lidah buaya diantaranya adalah turunan antrakinon (aloin dan emodin), turunan polisakarida (glukomanan, acemannan, alprogen dan C-glukosil kromon), turunan steroid (campesterol, beta sitosterol dan lupeol). Acemannan meningkatkan aktivitas makrofag dari sistem imun sistemik terutama dalam darah dan limpa serta meningkatkan produksi NO makrofag (Djeraba dan Quere, 2000). Efek imunostimulan dari acemannan terhadap makrofag dilaporkan oleh Stuart dkk. (1997), bahwa pemberian acemannan secara *in vitro* ke dalam suspensi sel peritoneal mencit galur C57BL/6 dapat meningkatkan kemampuan burst fagositosis, aktivitas *killing* terhadap sel

target *Candida albicans*. Dari penelitian lain diketahui, apabila acemannan diinkubasi bersama suspensi monosit, respon limfosit T akan meningkat terhadap lektin dan akan meningkatkan sekresi IL-1 (Womble dan Heldeman, 1988). Selanjutnya diketahui bahwa, acemannan merupakan fraksi karbohidrat yang diisolasi dari gel daun lidah buaya dapat menstimulasi makrofag *cell line* RAW 264 (Zhang dan Tizard, 1996), menyebabkan peningkatan produksi sitokin IL-6 dan TNF- α , pelepasan nitrit oksida, ekspresi molekul permukaan dan perubahan morfologi dari sel makrofag. Meskipun begitu, studi aktivitas imunostimulator pada sistem tubuh unggas selama ini belum pernah dilakukan terhadap lidah buaya. Berdasarkan berbagai penelitian diatas diduga pemberian jus lidah buaya dapat berefek sebagai imunostimulator.

C. HIPOTESIS

1. Pemberian jus lidah buaya (*Aloe barbadensis* Mill.) mampu meningkatkan produksi IgG anti-AI dalam darah burung puyuh (*Coturnix coturnix japonica*) yang diinduksi vaksin AI subtipe H5N1.
2. Pemberian jus lidah buaya (*Aloe barbadensis* Mill.) antara dosis 1 ml sampai 4 ml tiap 250 g bb mampu meningkatkan produksi titer IgG anti-AI dalam darah *Coturnix coturnix japonica* yang terinduksi vaksin AI subtipe