

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*

Inflammatory Bowel Disease (IBD) adalah penyakit inflamasi kronis pada saluran gastrointestinal yang ditandai dengan peradangan dan infiltrasi seluler pada mukosa lambung, usus halus dan usus besar (Hall, 2012). *Inflammatory Bowel Disease (IBD)* merupakan penyakit idiopatik yang diperkirakan melibatkan reaksi imun dalam tubuh terhadap saluran pencernaan. Secara umum IBD dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu *Ulcerative Colitis (UC)* dan *Crohn Disease (CD)*. Seperti namanya, inflamasi UC hanya terbatas pada kolon, sedangkan CD mencakup semua segmen dari saluran gastrointestinal dari mulut sampai anus (Rowe, 2015).

Meskipun etiologinya masih dianggap multifaktoral tetapi menurut penelitian Friedman (2010), terdapat faktor-faktor penyebab aktivasi respon imun pada IBD yaitu organisme patogenik (contoh: *Giardia sp.*; *Histoplasma sp.*; *Toxoplasma sp.*; *Mycobacteria sp.*; *Prototheca sp.*; *Pythium insidiosum*; *Helicobacter pylori* dan *enterohepatic Helicobacter*), adanya respon imun terhadap antigen intraluminal (contohnya protein dari susu sapi), karena efek samping obat-obatan seperti penggunaan NSAID, serta adanya agen penyebab idiopatik seperti Lymphocytic-plasmacytic enteritis (LPE), Eosinophilic gastroenterocolitis (EGE), Granulomatous enteritis, dan Neutrophilic enteritis (Hall, 2012). IBD muncul dengan gejala diare yang

lama (diare kronik) yang disertai dengan perdarahan buang air besar dan rasa sakit pada perut akibat kerusakan mukosa dan ulceratif pada saluran gastrointestinal, muntah, adanya pendarahan pada rectum, nyeri abdominal, demam dan penurunan berat badan.

Patomekanisme IBD berawal dari faktor agen penyebab serta menurunnya toleransi organ intestinal pada flora normal sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi kronis pada usus. Salah satu penyebab dari IBD yaitu penggunaan *Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) yang menyebabkan penghambatan enzim siklooksigenase baik COX-1 maupun COX-2. Dampak dari penurunan enzim siklooksigenase menyebabkan produksi prostaglandin (PGE2) menurun yang diikuti dengan peningkatan sekresi HCL dan penurunan sekresi mukus sehingga lambung mengalami inflamasi. Inflamasi tersebut menyebabkan kerusakan jaringan dan meningkatkan aktivitas fagositosis dari makrofag. Fagositosis makrofag merangsang keluarnya sitokin proinflamatori, peningkatan mediator inflamasi, serta peningkatan produksi *Reactive Oxide Species* (ROS) yang akhirnya menyebabkan terjadinya *Inflamatori Bowel Disease* (IBD) (Kaser *et al.*, 2010).

2.2 Indometasin

Indometasin merupakan satu obat yang termasuk ke dalam golongan *Non Steroidal Antiinflammation Drugs* (NSAIDs) dan merupakan turunan indol termetilasi. Indometasin dapat digunakan untuk pengobatan pada artritis dan inflamasi, seperti nyeri pada penyakit *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*,

ankylosing spondyliti, bursitis, dan tendinitis (Roberts & Morrow, 2001). Penggunaan indometasin pada dosis tinggi dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan pencernaan, reaksi anafilaksis, dermatitis, hipersensitivitas, serta gangguan pada sistem saraf pusat (Bures, 2011). Indometasin dapat berinteraksi dengan beberapa obat antihipertensi, diuretik, probenesid, dan penggunaan bersama antikoagulan oral dapat berpotensi meningkatkan pendarahan saluran cerna (Roberts & Morrow, 2001).

Efek antiinflamasi pada obat-obatan NSAID umumnya dicapai melalui mekanisme penghambatan enzim siklooxygenase secara tidak spesifik (*non-selective cyclooxygenase inhibitor*), akan tetapi NSAID dianggap lebih efektif menghambat 1 (COX-1) yang dapat menyebabkan adanya pelepasan prostaglandin sebagai mediator inflamasi yang dapat menyebabkan ulkus peptikum yaitu kerusakan mukosa pada lambung.

2.3 Tikus (*Rattus norvegicus*)

Rattus norvegicus adalah hewan percobaan paling populer dalam penelitian yang berkaitan dengan pencernaan karena memiliki saluran pencernaan dengan tipe monogastrik. Hewan ini dipakai dengan pertimbangan yaitu pola makan omnivore atau pemakan segala makanan (Krinke, 2000). Kebutuhan nutrisi atau pakan tikus *Rattus norvegicus* yakni 28 g/hari yang bisa didapatkan dari ikan, daging, biji-bijian dan lain-lain. Anjing, kucing, dan tikus *Rattus norvegicus* memiliki kesamaan yakni resisten terhadap pakan yang mengandung kolesterol serta mudah dicekok dan tidak mengalami muntah karena tikus ini tidak memiliki kantung empedu

(Sirosis, 2005). Tikus yang *Rattus norvegicus* strain Wistar memiliki klasifikasi sebagai berikut (Krinke, 2000):

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Sub filum : Vertebrata
Klass : Mammalia
Ordo : Rodentia
Sub Ordo : Sciurognathi
Familia : Muridae
Sub Familia : Murinae
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus* strain Wistar



Gambar 2.1 *Rattus Norvegicus* (Ronaghy *et al.*, 2002)

Rattus norvegicus adalah hewan percobaan paling populer dalam penelitian yang berkaitan dengan pencernaan karena memiliki saluran pencernaan dengan tipe monogastrik. Hewan ini dipakai dengan pertimbangan yaitu pola makan omnivore atau pemakan segala makanan (Krinke, 2000). Kebutuhan nutrisi atau pakan tikus *Rattus norvegicus* yakni 28 g/hari yang bisa didapatkan dari ikan, daging, biji-bijian dan lain-lain.

Anjing, kucing, dan tikus *Rattus norvegicus* memiliki kesamaan yakni resisten terhadap pakan yang mengandung kolesterol serta mudah dicekok dan tidak mengalami muntah karena tikus ini tidak memiliki kantung empedu (Sirosis, 2005).

Penggunaan hewan coba ini juga disebabkan karena tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar memiliki sistem reproduksi menyerupai mamalia besar. Tikus (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan coba penelitian karena memiliki beberapa keunggulan, yaitu pemeliharaan dan penanganan mudah, kemampuan reproduksi tinggi dan masa kebuntingan singkat (Sirosis, 2005).

2.4 Kamboja Putih (*Plumeria acuminata* L.)

Sebagai tanaman tropis kamboja (*Plumeria sp.*) dikenal sebagai bunga hias yang tumbuh sepanjang tahun dan mudah beradaptasi dengan berbagai iklim. Indonesia memiliki varietas kamboja asli yaitu jenis kamboja bewarna putih dengan bagian dalam bewarna kuning. Kamboja memiliki pohon dengan ketinggian mencapai 5 m dengan daun berwarna hijau gelap, batang kamboja mudah patah dan banyak mengeluarkan getah berwarna putih dan lengket mirip dengan getah karet bila terluka. Pada musim hujan tanaman ini tumbuh dengan daun yang rimbun (Mursito dan Prihmantoro 2011).

Tumbuhan kamboja putih (*Plumeria acuminata* L.) dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Shinde, 2014).

Kingdom : Plantae (tumbuhan)

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Gentianales

Family : Apocynacea

Genus : Plumeria

Species : *Plumeria acuminata* L.



Gambar 2.2 Bunga kamboja putih (*Plumeria acuminata* L.)
(Shinde, 2014).

Seluruh bagian tanaman kamboja seperti kulit batang, batang, daun, akar, dan bunganya memiliki khasiat obat dan mengandung berbagai macam senyawa-senyawa kimia diantaranya triterpenoid, amyirin, lupeol, famrnesol, dan fenilalkohol. Sedangkan kandungan yang terdapat pada daun kamboja yaitu *saponin, flavonoid, polifenol, alkaloid acetate, lupeol carboxylic acid, lupeol acetat, urosilic acid dan stigmast-7-enol* (Devprakash, *et al.*, 2011). Kandungan Lupeol acetat yang ada pada daun kamboja putih dapat

digunakan sebagai antiinflamatory dan antioksidan. Antioksidan mempunyai peran penting untuk menghambat radikal bebas.

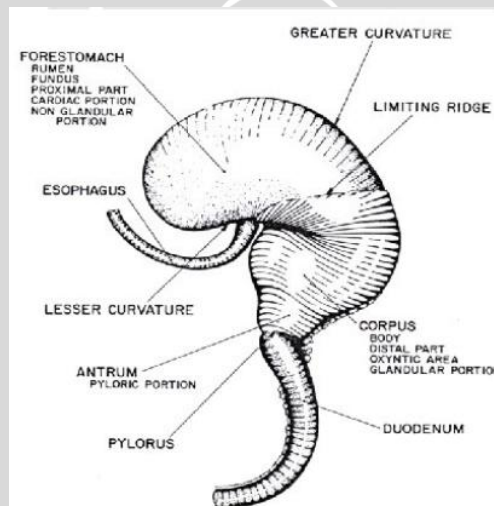
2.5 *Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)*

Nitric Oxide (NO) merupakan molekul biologi yang terdapat di seluruh tubuh dan merupakan radikal bebas yang berperan dalam melawan pathogen intrasel melalui jalur *Reactive Nitrogen Intermediate* (RNI) (Lorenz *et al.*, 2002). NO berasal dari L-arginin yang diperoleh dari proses katalisis beberapa isoenzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) dan diekspresikan oleh berbagai tipe sel, diantaranya yaitu sel makrofag, sel otot polos pembuluh darah, dan *glomerular mesangial cells*. Protein NOS sendiri dapat diklasifikasikan menurut tiga isoform berbeda yang berasal dari gen yang terpisah yaitu *neuronal NOS* (nNOS), *endothelial NOS* (eNOS), dan *inducible NOS* (iNOS). iNOS merupakan *calcium-independent enzyme* sering disebabkan oleh sitokin yang dapat menghasilkan NO dalam jumlah tinggi (Feng, 2001).

Pada kondisi IBD, makrofag yang teraktifasi akan meningkatkan produksi NO yang dikatalis oleh enzim NOS yaitu *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS). Kadar NO yang tinggi tidak hanya akan menjadi racun bagi mikroba yang tidak diinginkan, parasit, atau tumor sel tetapi juga dapat membahayakan sel sehat hingga terjadi proses peradangan pada jaringan lambung (Lukiati, *et al.*, 2012).

2.6 Lambung

Lambung adalah bagian dari saluran pencernaan yang dapat mekar paling besar. Lambung menerima makanan dan bekerja sebagai penampung untuk jangka waktu pendek. Semua makanan dicairkan dan dicampur dengan asam HCl sehingga dapat dicerna oleh usus. Dalam keadaan kosong, lambung menyerupai tabung bentuk J, dan bila penuh, berbentuk seperti buah pir raksasa. Lambung terdiri dari kardia, fundus besar seperti kubah, badan utama atau korpus dan pilorus (Price & Wilson, 2006).

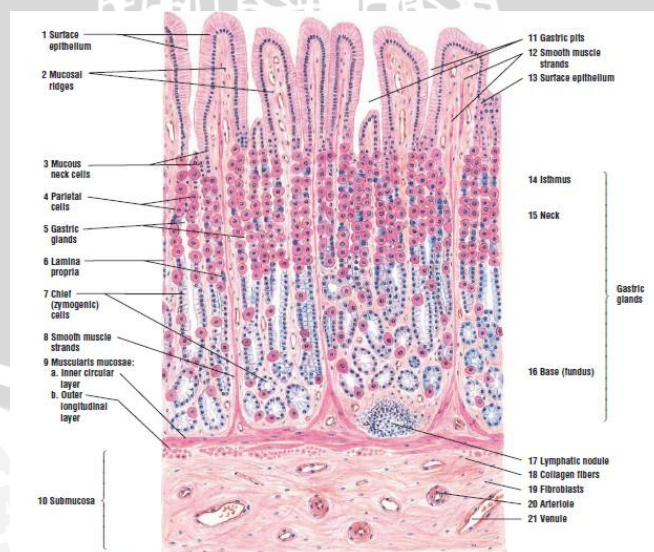


Gambar 2.3 Anatomi lambung tikus (Baker, *et al.*, 1979)

Lambung memiliki dua fungsi utama yaitu, fungsi pencernaan dan fungsi motorik. Fungsi pencernaan dan sekresi lambung berkaitan dengan pencernaan protein, sintesis dan sekresi enzim-enzim pencernaan. Fungsi motorik lambung, yaitu menyimpan makanan dalam jumlah besar sampai makanan tersebut dapat ditampung pada bagian bawah saluran pencernaan, mencampur makanan tersebut dengan sekret lambung sampai membentuk suatu campuran setengah padat yang dinamakan kimus, dan mengeluarkan

makanan perlahan-lahan dari lambung masuk ke usus halus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan absorpsi oleh usus halus (Guyton dan Hall, 2007).

Lambung memiliki empat bagian yaitu *cardia*, *fundus*, *body* dan *pylorus*. dinding lambung terdiri atas empat lapisan yaitu mukosa, submukosa, muskularis eksterna dan serosa. lapisan mukosa terdiri atas epitel kolumnar selapis yang masuk dalam lamina propia membentuk *gastric pit* (Gambar 2.4 A). Semua kelenjar lambung memiliki dua komponen yaitu bagian *foveola* (kripta, pit) dan bagian sekresi (kelenjar). Kardia lambung berbatasan dengan esofagus yang ditunjukkan adanya peralihan epitel skuamus simplek menjadi kolumnar simplek sedangkan bagian pylorus berbatasan dengan duodenum yang ditandai dengan adanya epitel kolumnar yang tidak memiliki sel kelenjar namun terlihat adanya kripta *lyberkuhn* dan kelenjar brunner (Junquiera *et al.*, 2004).



Gambar 2.4 Histopatologi Lambung (Bloom & Fawcett, 2004).

Mukosa lambung mengandung dua tipe kelenjar tubular yang penting yaitu kelenjar oksintik (gastrik) dan kelenjar pilorik. Kelenjar oksintik terletak pada bagian fundus dan korpus lambung yang bertanggungjawab membentuk asam dengan mensekresikan mukus, asam hidroklorida (HCl), faktor intrinsik dan pepsinogen. Kelenjar pilorik berfungsi mensekresikan mukus untuk melindungi mukosa lambung, juga beberapa pepsinogen, renin, lipase lambung dan hormon gastrin (Guyton dan Hall, 2007). Sebagai fungsi pencernaan dan sekresi, yaitu pencernaan protein oleh pepsin dan HCl, sintesis dan pelepasan gastrin dipengaruhi oleh protein yang dimakan, sekresi mukus yang membentuk selubung dan melindungi lambung serta sebagai pelumas sehingga makanan lebih mudah diangkut, sekresi bikarbonat bersama dengan sekresi mukus yang berperan sebagai barier dari asam lumen dan pepsin (Price dan Wilson, 2005).