

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) yang terdiri dari *Crohn Disease* (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) merupakan penyakit inflamasi kronis yang menyerang saluran pencernaan terutama usus halus dan kolon (Aulani'am, *et al.*, 2012). Sesuai dengan namanya, pada *Crohn Disease* (CD) lesi dapat terjadi pada setiap bagian dari saluran pencernaan, tetapi umumnya ditemukan pada ileum terminalis, *caecum*, daerah peri-anal dan kolon. Sedangkan pada *Ulcerative Colitis* (UC) lesi hanya terbatas pada kolon, biasanya ditemukan pada rektum dan menyebar secara kontinu ke arah proksimal (Bouma and Strober, 2003). IBD dapat terjadi pada manusia dan hewan. kasus IBD pada manusia dilaporkan cenderung meningkat setiap tahunnya dengan insidensi tertinggi terjadi di negara-negara barat. Secara global dilaporkan bahwa insidens IBD adalah 10 kasus per 100.000 penduduk, 2.2–14.3 kasus per 100.000 penduduk per tahun untuk UC dan 3.1–14.6 kasus per 100.000 penduduk per tahun untuk CD (Firmansyah, 2013). IBD pada hewan sangat rentan terjadi pada anjing. Menurut catatan medis The Queen Mother Hospital untuk kasus IBD pada anjing mulai tahun 2003 hingga 2009 tercatat ada 546 kasus dengan 86 ras yang berbeda (Kathrani, *et al.*, 2011). Namun di Indonesia belum ada dilaporkan data yang jelas terkait kejadian IBD pada anjing.

Penyebab IBD hingga saat ini belum diketahui secara pasti, namun beberapa penelitian menyebutkan bahwa IBD dapat disebabkan oleh beberapa

faktor antara lain yaitu komponen gen, faktor pemicu lingkungan, ketidakseimbangan mikrobiota usus dan rendahnya sistem kekebalan tubuh (Kantso, *et al.*, 2015). Menurut Podolsky (2002) IBD juga dapat disebabkan oleh penggunaan obat *Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) dalam jangka waktu yang lama, misalnya indometasin. Indometasin merupakan obat anti inflamasi yang sering digunakan karena memiliki efek yang efektif untuk menekan terjadinya inflamasi namun efek samping penggunaan obat ini adalah mampu menyebabkan IBD (Kazuhide *et al.*, 2009).

Inflamasi pada saluran pencernaan akibat penggunaan indometasin sering terjadi pada organ ileum. Indometasin bekerja dengan menghambat *sikloxygenase-1* (COX-1) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin usus. Penurunan prostaglandin usus menyebabkan terjadinya penurunan mukus yang dapat memicu terjadinya kerusakan pada sel ileum. Kerusakan sel menyebabkan terjadinya peningkatan molekul-molekul radikal bebas (ROS). Produksi ROS berlebih dalam sel akan menyebabkan aktivasi NF-kB dan fosforilasi inhibitor NF-kB (I κ B). Kemudian NF-kB berpindah menuju nukleus dan mengekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α . Menurut Podolsky (2002) TNF- α merupakan sitokin utama yang berperan dalam patogenesis IBD. Jika produksi TNF- α berlebih pada sel maka akan menyebabkan adanya aktivasi dan migrasi neutrofil ke jaringan sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan ileum (Dunlop and Malbert, 2004). Selain itu pembentukan ROS juga mampu menghasilkan senyawa radikal bebas yang memperparah kerusakan jaringan usus sehingga berpengaruh terhadap gambaran histologi sel ileum (Takeuchi, *et al.*, 2003).

Selama ini pengobatan untuk IBD sendiri menggunakan terapi simptomatis seperti pemberian antidiare, antinyeri atau antispasmodik. Selain itu diberikan juga terapi pada organ target berupa aminosalisilat, kortikosteroid, imuno modifier dan terapi experimental. Jika infeksi IBD sudah terlalu parah, tentu saja obat-obatan ini akan memberikan efek samping yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, dibutuhkan pengobatan alternatif yang lebih aman dan dapat didegradasi dalam tubuh sehingga tidak menimbulkan efek samping dalam penggunaannya, seperti menggunakan bahan-bahan alami yang memiliki bahan aktif yang dapat memberikan efek terapi terhadap IBD. Salah satu bahan alami yang dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan IBD adalah *yogurt*.

Yogurt merupakan salah satu produk hasil olahan susu melalui proses fermentasi bakteri asam laktat, *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus* (Koswara, 2009). Bakteri asam laktat yang terkandung dalam *yogurt* merupakan probiotik yang baik untuk saluran pencernaan dimana dapat melindungi mukosa saluran cerna serta bersifat sebagai immunomodulator dan dapat menghambat aktivitas inflamasi pada saluran cerna. *Yogurt* mengandung protein dengan kadar yang tinggi, bahkan lebih tinggi daripada protein susu sehingga kadar bioaktif peptida di dalam *yogurt* juga lebih tinggi dibandingkan susu. Menurut Augustin, *et al.* (2014) bioaktif peptida yang terkandung dalam *yogurt* dapat bersifat sebagai antihipertensi, anti-mikroba, anti-oksidan, anti-inflamasi dan sebagai immunomodulator yang berperan pada *intestinal barrier function* (IBF). *Yogurt* mengandung biopeptida-biopeptida seperti *alfa lactalbumin*, *immunoglobulin*, *lactoperoxidase*, *lysozyme* dan *lactoferrin*.

Lactoferrin yang terkandung dalam *yogurt* dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi yang mampu menghambat kemunculan sitokin proinflamasi seperti TNF- α (Montoya, *et al.*, 2012). *Yogurt* juga dilaporkan mengandung banyak senyawa antioksidan diantaranya *selenium*, *glutathione peroxidase*, dan *thioredoxin reduktase*. Ketiga antioksidan ini dapat mengurangi pembentukan radikal bebas sehingga dapat mengurangi kerusakan jaringan akibat radikal bebas (Gartner *et al.*, 2002). Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek terapi *yogurt* terhadap tikus model *Inflammatory Bowel Diseases* (IBD) dengan pengamatan gambaran histopatologi dan ekspresi TNF- α organ ileum tikus setelah mendapat paparan indometasin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang diangkat, yaitu :

1. Apakah pemberian terapi *yogurt* berpengaruh terhadap perbaikan gambaran histopatologi ileum tikus (*Rattus norvegicus*) model IBD hasil induksi indometasin?
2. Apakah pemberian terapi *yogurt* dapat menurunkan ekspresi TNF- α dari ileum tikus (*Rattus norvegicus*) model IBD hasil induksi indometasin?

1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disebutkan, maka penelitian ini dibatasi pada :

1. Hewan model yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) jantan yang diperoleh dari UPHP D'Wistar Bandung-Jawa Barat dengan umur 8-12 minggu dan berat badan antara 150-200 gram.
2. Pembuatan keadaan IBD pada hewan model tikus dilakukan dengan cara pemberian indometasin yang diberikan satu kali secara peroral dengan dosis 15 mg/ kg BB (Aulani'am, 2012).
3. Yogurt dibuat menggunakan *starter Yogourmet* dengan kandungan starter *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, dan *Lactobacillus bulgaricus*, komposisi 10^9 CFU/ml dalam bentuk *freeze dried*. Terapi yogurt diberikan selama 14 hari (Sallit, 2010) dengan dosis 300mg/BB, 600mg/BB, dan 900 mg/BB (Tamime and Robinson, 2007).
4. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi ileum menggunakan pewarnaan HE dengan melihat diskontinuitas epitel dan infiltrasi sel inflamatori khususnya sel-sel PMN (Polimorfonuklear) dan ekspresi TNF- α pada ileum dengan metode imunohistokimia.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui perbaikan gambaran histopatologi pada ileum tikus (*Rattus norvegicus*) model IBD hasil induksi indometasin setelah pemberian terapi berupa yogurt.

2. Mengetahui penurunan ekspresi TNF- α pada ileum tikus (*Rattus norvegicus*) model IBD hasil induksi indometasin setelah pemberian terapi berupa *yogurt*.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk mengetahui pengaruh terapi *yogurt* terhadap gambaran histopatologi dan penurunan ekspresi TNF- α ileum pada tikus (*Rattus norvegicus*) model IBD hasil induksi indometasin dan membuktikan bahwa *yogurt* dapat bermanfaat sebagai zat antiinflamasi dan antioksidan untuk terapi alternatif *Inflammatory Bowel Diseases* (IBD).

