

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Inflammatory Bowel Disease (IBD)

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) secara umum dibagi atas *Ulcerative Collitis* (UC) dan *Crohn Disease* (CD) (Kuhbacher, 2007). *Crohn Disease* merupakan inflamasi yang terjadi pada bagian lapisan dinding usus dan bagian saluran pencernaan meliputi mulut, esophagus, perut dan usus halus, sedangkan UC hanya terbatas pada usus besar, rektum dan peradangan terjadi pada lapisan usus (Korpacka *et al.*, 2009). Secara umum, IBD ditandai dengan diare kronik dengan atau tanpa darah, dan nyeri perut. Selain itu, kerap dijumpai manifestasi di luar saluran cerna (ekstraintestinal), seperti artritis, uveitis, pioderma gangrenosum, eritema nodosum, dan kolangitis (Tamboli, 2007). Terjadinya inflamasi pada saluran pencernaan disebabkan oleh adanya bakteri patogen dan penggunaan obat-obatan khususnya golongan NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) seperti contohnya adalah indometasin (Kazuhide *et al.*, 2009).

Contoh kejadian IBD yang cukup tinggi terjadi di Amerika, diperkirakan sekitar 1-2 juta penduduk mengidap *Ulcerative Collitis* (UC) ataupun *Crohn Disease* (CD), dengan angka insiden sekitar 70-150 kasus per 100000 individu. Perbandingan insiden antara laki-laki dan perempuan hampir sama untuk UC dan CD, namun pada perempuan sedikit lebih tinggi insidennya (Rowe, 2011). Derajat klinik UC dapat dibagi atas berat, sedang dan ringan, berdasarkan frekuensi diare, ada atau tidaknya demam, derajat beratnya anemia yang terjadi dan laju endap darah. Penyakit UC dapat ditandai dengan bertambahnya berat badan secara bertahap setiap minggu. Pada UC terdapat reaksi radang secara

makroskopik, kolon tampak berulserasi, hiperemik, dan terjadi hemoragik (Glickman, 2000).

Penyebab IBD meliputi faktor familial atau genetik, dan infeksi. Faktor familial/genetik : Penyakit ini lebih sering dijumpai pada orang kulit putih daripada orang kulit hitam dan orang Cina. Faktor infeksi : Sifat radang kronik penyakit disebabkan oleh agen bakteri, jamur, atau virus. Faktor imunologik : Teori bahwa mekanisme imun dapat terlibat didasarkan pada konsep bahwa manifestasi ekstraintestinal yang dapat menyertai kelainan ini misalnya artritis, perikolangitis (Dongoes, 2000).

## 2.2 Indometasin

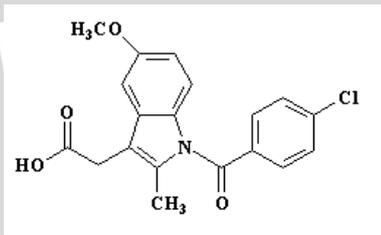
Indometasin merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid derivat indol-asam asetat yang dikenal pada tahun 1963 (FK UI, 2005). Indometasin mempunyai efek terhadap saluran cerna meliputi nyeri abdomen, diare, perdarahan saluran cerna, dan pankreatitis (Katzung, 1998). Indometasin bersifat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Indometasin diabsorpsi baik secara per oral, 92-99% indometasin terikat terikat dengan plasma darah. Pemberian indometasin menyebabkan inflamasi di saluran pencernaan manusia dan hewan. (Matsui *et al.*, 2011 ; Laudanno *et al.*, 2006).

Indometasin bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Enzim *Cyclooxygenase* terdiri atas *Cyclooxygenase* 1 (COX-1) dan *Cyclooxygenase* 2 (COX-2). COX-1 berperan dalam menjaga permukaan lambung tetap baik dengan mencegah

pembentukan asam lambung, meningkatkan sekresi mukus dan asam bikarbonat. COX-2 berperan dalam pembentukan prostaglandin ketika terjadi inflamasi akut. Indometasin bekerja menghambat COX-1 dan COX-2 tetapi lebih spesifik menghambat COX-1.

Profil Indometasin dapat dilihat pada keterangan dibawah ini :

Rumus bangun :



Rumus molekul : C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>.

Berat molekul : 357.79.

Nama kimia : Asam 1-(p-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindola-3-asetat [53-86-1].

Pemerian : Serbuk hablur, polimorf kuning pucat hingga kuning kecoklatan; tidak berbau atau hampir tidak berbau. Peka terhadap cahaya; meleleh pada suhu lebih kurang 162°.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

Sampai saat ini, frekuensi penggunaan obat-obat golongan anti inflamasi steroid (OAINS) masih sangat tinggi, disamping kegunaan yang sesuai dengan

indikasinya, obat-obat ini mempunyai efek iritasi pada mukosa lambung, berakibat perdarahan lambung yang berakhir dengan timbulnya tukak lambung (Tarigan, 2006). Cedera gastrointestinal yang disebabkan oleh efek samping dari penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dapat menghasilkan efek racun terutama di bagian perut, efek toksik yang ditimbulkan berupa kerusakan sel-sel mukosa lambung, serta dapat mempengaruhi berbagai pertahanan mukosa seperti sekresi bikarbonat, sintesis lendir atau penurunan aliran darah pada mukosa (Voutilainen et al., 1998 ; Konturek et al., 1994 ; Ashley et al., 1985 dan Wallace, 1997).

Tamisato *et al.*, (2001) mengungkapkan bahwa pemberian indometasin menyebabkan nekrosis sel-sel mukosa lambung dengan diawali kehilangan integritas membran sel dan kemunculan sel-sel nekrosis yang akan mengaktivasi sel-sel netrofil dan makrofag serta mengakibatkan terjadinya inflamasi.

### **2.3 Patomekanisme IBD oleh Indometasin**

Indometasin bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yang mengkonversi asam arakhidonat menjadi Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), dan Tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (Katzung, 1998). Enzim siklooksigenase (COX) mempunyai dua isoform yaitu COX 1 dan COX 2. Kedua isoform ini mengkatalisir perubahan asam arakhidonat menjadi endoperoksidase (termasuk di dalamnya prostaglandin) (Katzung, 1998). Pada lambung, peran COX 1 lebih dominan dibandingkan COX 2. COX 1 menjaga permukaan mukosa lambung tetap utuh dengan mencegah pembentukan asam lambung, meningkatkan produksi

bikarbonat dan mucus. Selain itu COX 1 memelihara homeostasis di saluran pencernaan, ginjal, dan trombosit. COX 2 yang terdapat pada makrofag, leukosit, fibroblas, dan endothel berperan dalam pembentukan prostaglandin dalam kondisi inflamasi akut (Valle, 2001).

Prostaglandin berperan penting pada proses-proses fisiologis normal dan pemeliharaan fungsi regulasi berbagai organ. Pada selaput lendir traktus gastrointestinal, prostaglandin berefek protektif. Prostaglandin meningkatkan resistensi selaput lendir terhadap iritasi mekanis, osmotis, termis atau kimiawi. Prostaglandin juga meningkatkan aliran darah ke mukosa lambung dan mengurangi sekresi asam lambung. Telah ditunjukkan bahwa pengurangan prostaglandin pada selaput lendir lambung memicu terjadinya tukak (Kartasmita, 2002). Prostaglandin pada lambung berfungsi mempertebal lapisan mukosa, menurunkan pH, memacu sekresi bikarbonat dan meningkatkan aliran darah ke mukosa lambung (Hardman, 2001).

Indometasin menghambat COX 1 dan COX 2 tetapi lebih efektif menghambat COX 1 sehingga sering menimbulkan efek samping pada saluran pencernaan. Penghambatan selektif terhadap COX 2 dapat menghilangkan gejala inflamasi, yang dalam hal ini menguntungkan bagi penderita. Namun bahan-bahan atau obat yang selektif terhadap COX 2 bukan berarti tidak mempunyai efek samping pada dosis terapeutik. Pada penelitian-penelitian Rofecoxib, inhibitor COX 2 yang sangat selektif terhadap COX 2 (1000 kali lebih selektif dibandingkan dengan NSAID konvensional), didapatkan hasil adanya efek

samping pada lambung, meskipun persentasenya lebih kecil dibandingkan NSAID konvensional (Cabral, 1999).

Pemberian indometasin pada tikus putih jantan galur wistar berpengaruh pada peradangan dan nekrosis mukosa lambung (Subrahmanyam *et al.*, 2003). Penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase oleh indometasin dalam metabolisme asam arakidonat akan menyebabkan biosintesis prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan terhambat. Prostaglandin berperan penting pada timbulnya nyeri, demam, dan reaksi-reaksi peradangan, maka obat antiradang non steroid melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase, mampu menekan gejala-gejala tersebut.

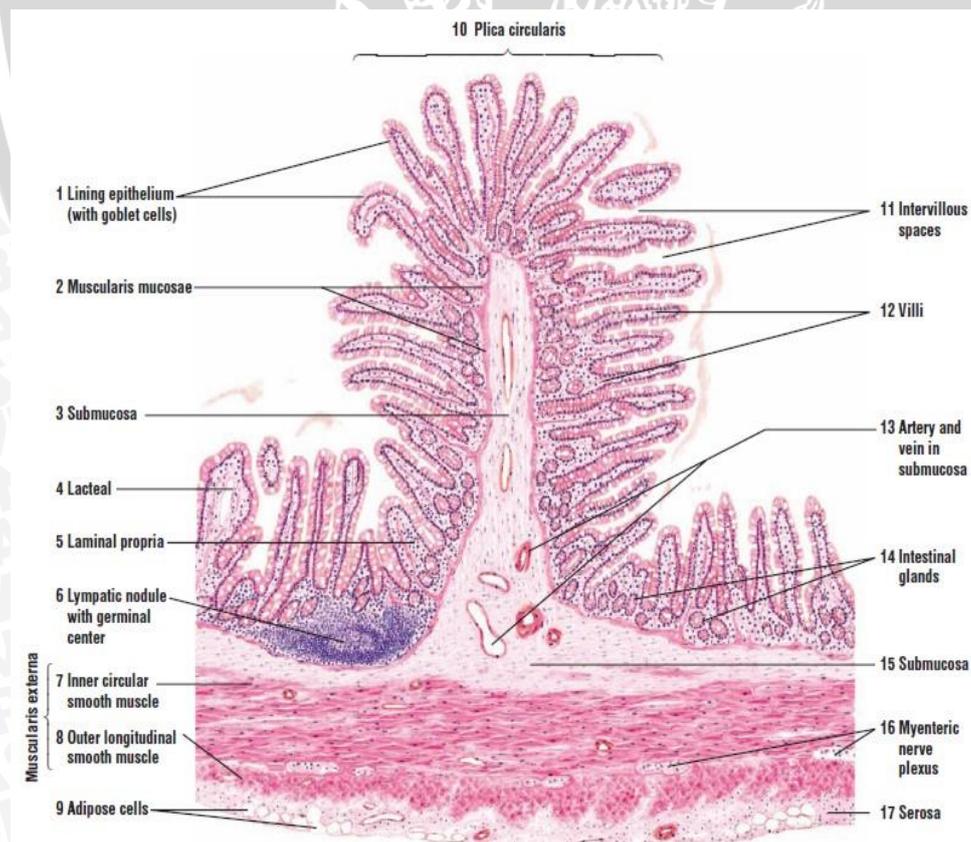
#### 2.4 Jejunum

Jejunum merupakan bagian dari usus halus yang memiliki fungsi sebagai tempat penyaluran makanan dan penyerapan nutrisi ke dalam pembuluh darah dan pembuluh limfe. Dalam usus, asam lemah akan berada dalam bentuk ion sehingga tidak mudah diserap, sedangkan basa lemah akan berada dalam bentuk non-ion sehingga mudah diserap. Absorpsi usus akan lebih tinggi lagi dengan lamanya waktu kontak dan luasnya daerah permukaan vili dan mikrovili usus (Lu, 2000).

Secara umum, struktur utama dari jejunum adalah membran mukosa, lamina propria, submukosa, jaringan limfatik, serosa dan lapisan muskuler. Sel epitel menutupi seluruh permukaan bebas dari membran mukosa dan berbentuk epitel silindris sebaris (Xu, 2003). Pada lapis mukosa terdapat suatu bentuk khusus berupa vili-vili. Vili memperluas permukaan area lumen serta

mengefisienkan proses absorpsi. Selain itu pada mukosa usus juga ditemukan kript-kripta usus. Kelenjar-kelenjar yang terdapat pada mukosa memiliki bentuk tubular sederhana.

Pada daerah di bawah epithelium merupakan lamina propria. Lamina propria mengandung leukosit dan jaringan limfatik berupa nodul-nodul. Ditemukan nodul-nodul limfatik yang beragregasi membentuk *Payer's Patches*. Lapis submukosa terdiri dari jaringan ikat, pembuluh darah dan pembuluh limfatik (Xu, 2003). Cairan mukus melubrikasi permukaan epithelium dan melindungi dari asam lambung (Dellmann, 1998). Pada daerah mukosa bagian dasar vili terdapat kript Lieberkuhn. Kript Lieberkuhn berbentuk lurus maupun tubular seperti struktur kelenjar yang dilapisi oleh sel epitel silindris sebaris.



## 2.5 Daun Kamboja Putih (*Plumeria acuminata*)

Kamboja (*Plumeria acuminata*) adalah famili Apocynaceae. Dalam sistem obat tradisional berbagai bagian tanaman kamboja ini telah disebutkan berguna dalam berbagai penyakit. Bahan tanaman kamboja putih (*Plumeria acuminata*) banyak digunakan sebagai obat demam, diare, nyeri dan obat gatal (Olajide *et al.*, 2000).



**Gambar 2.2** Kamboja putih (*Plumeria acuminata* L.)

Taksonomi dari kamboja (*Plumeria acuminata*) dapat dijelaskan sebagai berikut :

- Kingdom : Plantae
- Divisi : Magnoliophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Ordo : Gentianales
- Family : Apocynaceae
- Genus : *Plumeria*
- Spesies : *Plumeria acuminata*

Kamboja (*Plumeria acuminata*) juga dapat digunakan untuk mengobati kudis dan sakit kulit lainnya (Anon, 2010). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Wrasiasi *et al.* (2008), ekstrak air dari bunga Kamboja Putih kering memiliki total polifenol dan aktivitas antioksidan yang lebih rendah dari bunga Kamboja Cendana yaitu sebesar 12,4 % dan 6,22 %. Kandungan lain yang penting bagi kesehatan adalah kadar serat sebesar 20,33%, total asam sebesar 6,02 %, dan kadar sari sebesar 38 %.

Kandungan dari daun kamboja (*Plumeria acuminata*) adalah lupeol asetat, lupeol carboxylic, asam urocilic dan stigmast-7-enol. Lupeol asetat merupakan salah satu kandungan daun kamboja yang memiliki fungsi sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Lupeol asetat merupakan senyawa triterpen tertrasiklik dari golongan terpenoid (Devprakash *et al.*, 2011). Lupeol asetat berpengaruh pada pelepasan myeloperoksidase dari neutrofil. Myeloperoksidase (MPO) dilepaskan oleh neutrofil dan merupakan biomarker inflamasi. Lupeol asetat bekerja menghambat MPO, sehingga migrasi neutrofil akibat inflamasi menjadi menurun (Lucetti, *et al.*, 2010).

Lupeol asetat merupakan antioksidan yang berperan penting dalam terapi IBD, beberapa faktor yang mempengaruhi kapasitas antioksidan pada berbagai bagian dari tanaman adalah pengeringan bahan, pengecilan ukuran bahan, dan proses ekstraksi. Proses pengeringan bahan dipengaruhi oleh suhu, waktu dan metode yang digunakan. Sementara itu, proses ekstraksi dipengaruhi oleh suhu, waktu, metode, jenis pelarut, dan kepolaran pelarut yang digunakan.

## 2.6 Hewan Model Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan percobaan banyak digunakan pada penelitian di bidang fisiologi, farmakologi, biokimia, patologi, dan komparatif zoologi. Diagnosis penyakit akibat enterobakteriaceae dapat menggunakan hewan coba mencit maupun tikus (**Gambar 2.3**), begitu pula dengan penyakit pada gastrointestinal (Sirois 2005).



**Gambar 2.3** Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Klarifikasi Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar yang digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Sub filum : Vertebrata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia

Familia : Muridae

Sub familia: Murinae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus* strain Wistar (Armitage, 2004)

*Rattus norvegicus* memiliki ciri rambut berwarna putih dan mata berwarna merah. Sebagai hewan percobaan, *Rattus norvegicus* memiliki beberapa keunggulan, yaitu pemeliharaan dan penanganan mudah serta cocok untuk berbagai penelitian. Rata-rata umur *Rattus norvegicus* adalah 4 sampai 5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan dewasa berkisar antara 267 sampai 500 g dan jantan 225 sampai 325 g. Tikus memasuki usia dewasa pada umur 40-60 hari (Sirois 2005). Pada penelitian ini, hewan percobaan yang digunakan adalah *Rattus norvegicus* galur Wistar. *Rattus norvegicus* adalah hewan percobaan paling populer dalam penelitian yang berkaitan dengan pencernaan (Hofstetter *et al.*, 2005). Hewan ini dipakai dengan pertimbangan pola makan omnivora seperti manusia, memiliki saluran pencernaan dengan tipe monogastrik seperti manusia, kebutuhan nutrisi hampir menyamai manusia serta mudah di cekok dan tidak mengalami muntah (Hofstetter *et al.*, 2005). Sistem pencernaan tikus terdiri atas kelenjar pencernaan dan organ pencernaan. Kelenjar pencernaan terdiri dari 4 pasang kelenjar ludah, paratoroid, infaorbital, submaksilari, dan sublingual. Sedangkan organ pencernaan terdiri dari mulut, kerongkongan, ventrikulus, duodenum, jejunum, ileum, kolon, rektum dan anus.

Penelitian ini difokuskan pada saluran pencernaan tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang digunakan sebagai hewan coba. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dibuat IBD dengan induksi obat-obatan NSAID. Obat yang digunakan adalah indometasin yang diberikan secara per oral dengan menggunakan sonde lambung. Indometasin di dalam usus halus akan menghambat enzim Cyclooxygenase (*non-selective cyclooxygenase inhibitor*) baik Cyclooxygenase 1 (COX-1) maupun

Cyclooxygenase 2 (COX-2). Penghambatan dari Cyclooxygenase mengakibatkan terjadinya penurunan produksi prostaglandin. Prostaglandin di dalam usus halus berperan untuk menstimulasi mukus dan sekresi dari bikarbonat serta menyebabkan vasodilatasi, suatu aksi yang menjaga mukosa dari saluran pencernaan. Efek dari pemberian indometasin akan menyebabkan sekresi HCL meningkat dan akan menurunkan sekresi mukus sehingga akan menyebabkan terjadinya IBD (Sparkes, 2010). Pembuatan hewan model IBD menggunakan Indometasin dengan dosis 15mg/kg BB dan kondisi IBD dapat terjadi 24 jam pasca induksi indometasin pada tikus (Aulanni'am *et al.*, 2012). B

### **2.7 Interleukin-6 (IL-6)**

Interleukin-6 (IL-6) adalah suatu limfokin mediator inflamatori yang dihasilkan oleh rangsangan sel granulosit, megakariosit, dan monosit yang berasal dari sel endotel, fibroblas dan makrofag. IL-6 pertama kali diidentifikasi pada tahun 1986 dan merupakan faktor yang diproduksi oleh limfosit T, berfungsi sebagai regulator sel B dan mempunyai efek pada aktivasi dan maturasi sel B dan sel T, makrofag, osteoklas, kondrosit, dan sel endotel serta terlibat dalam proses hematopoiesis dalam sumsum tulang dan sintesis *acute-phase reactant* di hepar. Target respon sistemik IL-6 terhadap inflamasi adalah sistem syaraf, hepar dan sumsum tulang. (Kaplanski *et al.*, 2003)

*Interleukin-6* (IL-6) merupakan suatu sitokin pleiotropik yang terlibat dalam inisiasi serta pemeliharaan respons inflamasi dan imunologis. IL-6 adalah suatu glikopeptida 26-kDa dimana gennya ditemukan pada kromosom. IL-6

dihasilkan oleh berbagai tipe sel seperti sel T, sel B, monosit, fibroblast, osteoblas, keratinosit, sel endotel, sel mesangium dan beberapa sel tumor. Semua sitokin ini membutuhkan gp130 di permukaan sel untuk aktivasi selular. IL-6 banyak dihasilkan pada serum dan fibroblas sinovium pasien artritis reumatoid dan berkorelasi dengan penyakit dan kerusakan sendi. IL-6 dapat merangsang protein fase akut melalui produksi hepsidin (anemia), bekerja terhadap aksis HPA (fatigue). IL-6 diproduksi di lokasi peradangan dan berperan dalam respon fase akut. IL-6 berkombinasi dengan receptors IL-6R $\alpha$  dan menentukan transisi dari neutrofil polymorphonuklear menjadi monosit atau makrofag (Gabay, 2000).

