

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*

*Inflammatory bowel disease (IBD)* adalah penyakit inflamasi yang terjadi pada saluran pencernaan. Secara garis besar IBD dibedakan menjadi dua jenis yaitu *crohn's disease (CD)* dan *ulcerative colitis (UC)*. CD merupakan inflamasi yang terjadi pada bagian dalam dinding usus dan juga pada beberapa bagian saluran pencernaan meliputi mulut, esophagus, perut dan usus halus, sedangkan UC hanya terbatas pada usus besar, rectum, dan lapisan usus (Yamada *et al.*, 2005).

#### 2.1.1 Etiologi

*Inflammatory bowel disease (IBD)* belum diketahui penyebabnya, tetapi menurut Yamada *et al.*, (2005) IBD dapat disebabkan oleh factor genetik, lingkungan dan respon imun akibat pemacu infeksi seperti bakteri, virus, dan xenobiotik. IBD akan terjadi apabila terdapat pemicu awal seperti infeksi atau sesuatu yang berasal dari makanan atau lingkungan sekitar yang mengaktivasi system imun (Basivirredy *et al.*, 2002). Penggunaan *Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)* dapat menyebabkan IBD dengan cara menghambat kerja dari enzim siklooksigenase (COX). Penghambatan COX-1 dan COX-2 akan menyebabkan penghambatan pembentukan prostaglandin (PGE2) sehingga sekresi mukus berkurang. Produksi mukus yang berkurang dapat mengakibatkan hilangnya barrier mukosa jejunum. Hal ini dapat menyebabkan mudahnya invasi bakteri patogen pada permukaan jejunum (Kaseret *et al.*, 2010).

### 2.1.2 Patomekanisme IBD

Respon imun dimulai ketika limfosit T sitotoksik (CD8+) atau sel helper T CD4+ pada lumen usus mengenali antigen (Neuman, 2004). Terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi terutama pada aktivasi makrofag di lamina propia (Yamada, 2005). Makrofag akan melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) (Gommeaux *et al.*, 2007; Burstein and Fearon, 2008). Menurut Campbell, *et al.* (2006), jika produksi ROS berlebih dalam sel akan menyebabkan aktivasi NF-kB dan fosforilasi inhibitor NF-kB (IkB). IkB selanjutnya akan diagregasi oleh sistem proteosome. Karena tidak ada inhibitor bagi NF-kB, maka NF-kB berpindah menuju nukleus dan mengekspresi sitokin dan kemokin (IL-1, TNF- $\alpha$  dan lain-lain). Sedangkan menurut Kumar, *et al.* (2007), Produksi TNF- $\alpha$  yang berlebih pada sel akan menyebabkan adanya agregasi dan aktivasi neutrofil serta pelepasan enzim protease yang menyebabkan kerusakan jaringan.

### 2.1.3 Gejala Klinis

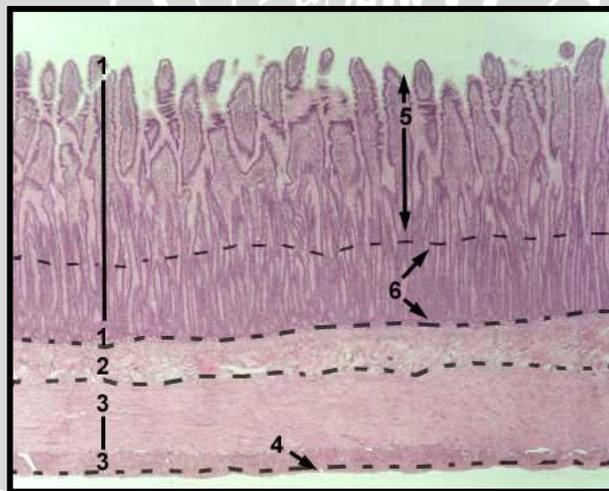
Gejala klinik IBD secara umum meliputi nyeri abdominal, diare kronik yang disertai darah dan lendir, penurunan berat badan dan demam (Martins dan Peppercorn, 2004). IBD disebabkan oleh kegagalan regulasi sistem imun, kerentanan genetik, dan rangsangan flora normal di saluran cerna (Kumar *et al.*, 2005).

### 2.1.4 Perubahan Patologi Anatomi Jejunum

Usus halus merupakan bagian dari saluran pencernaan yang terletak diantara lambung dan usus besar. Dinding usus halus kaya akan pembuluh darah yang

mengangkut zat-zat nutrisi menuju hati melalui vena porta. Dinding usus halus melepaskan lendir yang melumasi isi usus dan air yang membantu melarutkan pecahan-pecahan makanan yang dicerna. Dinding usus halus juga melepaskan sejumlah kecil enzim yang membantu proses pencernaan.

Usus halus terbagi menjadi tiga bagian yaitu duodenum, jejunum, dan ileum. Pada daerah jejunum memiliki lipatan mukosa yang melingkar dan memiliki banyak vili. Ukuran vili jejunum lebih kecil dan jumlahnya lebih sedikit dari pada duodenum. Dinding usus halus terdiri dari empat lapis yaitu mukosa, sub-mukosa, tunika muskularis, dan tunika serosa. Mukosa ini diselaputi oleh vili yang berkembang baik dan menyebabkan gambaran mukosa yang menyerupai beludru. Vili pada jejunum memiliki bentuk seperti lidah pada bagian jejunum proksimal, dan seperti jari panjang pada bagian jejunum distal (Swenson, 2000).



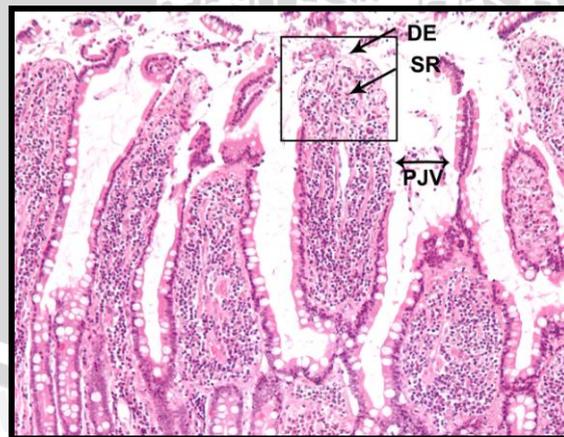
**Gambar 2.1** : Histologi jejunum (HE, 100x) (Kiernan, 2000)

Keterangan : 1. tunica mucosa 2. tunica submucosa 3. tunica muscularis propria  
4. tunica serosa 5. villi 6. lamina propria

Menurut (Xu & Cranwell, 2003). Pada lapisan mukosa usus halus terdapat suatu bentuk khusus berupa vili-vili. Vili memperluas permukaan area lumen serta mengefisienkan proses absorpsi. Selain itu pada mukosa usus juga

ditemukan kript-kript usus. Kelenjar-kelenjar yang terdapat pada mukosa memiliki bentuk tubular sederhana. Pada daerah di bawah epitelium merupakan lamina propia. Lamina propia mengandung leukosit dan jaringan limfatik berupa nodul-nodul. Lapis submukosa usus halus terdiri dari jaringan ikat, pembuluh darah dan pembuluh limfatik. Pada bagian mukosa terdapat tiga macam jenis sel, yaitu sel absorbtif, sel Goblet, dan sel M (*microfold*).

Gambaran histopatologi jejunum yang diinduksi indometasin akan mengalami kerusakan pada vili dan lapisan mukosa (Lanas & Scarpignato, 2006). Pada jejunum tikus IBD juga memperlihatkan adanya kerusakan epitel yang ditunjukkan dengan adanya deskuamasi epitel. Deskuamasi epitel ditandai dengan susunan epitel yang berantakan. Paparan indometasin dalam usus dapat menyebabkan inflamasi, Inflamasi tersebut menyebabkan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah sehingga protein mudah lolos masuk ke jaringan melalui celah-celah yang muncul diantara sel-sel endotel (Takeuchi, 2003).



**Gambar 2.2** Histopatologi jejunum yang mengalami inflamasi, pada tanda panah ( ↓ ) adanya deskuamasi epitel, degenerasi hidrofilik dan tanda ( ↔ ) adanya pelebaran jarak antar villi. (HE, 100x) (Wardanela, 2008)

### 2.1.5 Aktivitas Protease Pada Kondisi Inflamasi

Protease memiliki peranan dalam kerusakan lambung dan usus karena induksi endotoksin, iskemia, reperfusi, stres, radiasi akut atau agen seperti indometasin. Protease merupakan enzim proteolitik yang penting dalam kehidupan (Abdul, 2008).

Mekanisme pelepasan protease pada jaringan dimulai dengan adanya rangsangan berupa produk bakteri, cedera fisik, toksin maupun obat-obatan dapat memicu aktivasi makrofag (proses fagositosis) yang dilakukan sebagian besar oleh ROS. Aktivasi makrofag tersebut dapat merangsang terbentuknya sitokin yang dihasilkan selama terjadi respon radang dan imun, yaitu IL-1 dan TNF- $\alpha$ . Baik IL-1 dan TNF- $\alpha$  menginduksi aktivasi endotel dengan meningkatkan pengeluaran molekul adhesi, mensekresi sitokin dan faktor pertumbuhan tambahan, memproduksi eikosanoid (metabolisme asam arakhidonat) dan nitrit oksida (NO). TNF- $\alpha$  juga menyebabkan agregasi (perpindahan) dan aktivasi neutrofil serta pelepasan enzim proteolitik sehingga berperan dalam kerusakan jaringan. Kedua sitokin tersebut juga mengaktifasi jaringan fibroblas, menyebabkan peningkatan proliferasi dan produksi matriks ekstraseluler (Kumar dkk., 2007).

### 2.2 Efek Indometasin Pada Jejunum Tikus (*Rattus norvegicus*)

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDS) adalah golongan obat-obatan anti inflamasi yang paling sering digunakan yang menyebabkan kerusakan berupa inflamasi pada seluruh bagian dari gastrointestinal tract (GIT), baik pada hewan maupun manusia (Bures, 2011). Salah satu non steroidal anti-inflammatory

drugs (NSAIDS) yang paling penting untuk dipelajari yaitu indometasin. Indometasin ini ditemukan pada tahun 1963 dan dikembangkan sebagai analgesic dan anti-inflamasi.

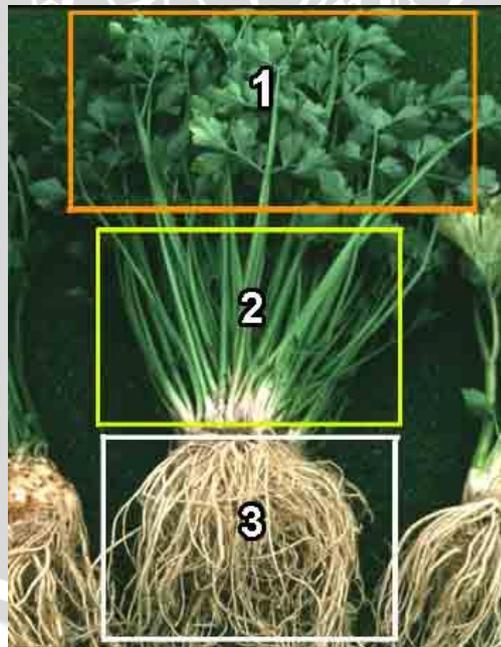
Penggunaan indometasin memiliki efek samping yaitu menurunkan sintesa prostaglandin sehingga akan mengurangi jumlah produksi mucus yang berfungsi sebagai proteksi terhadap bakteri patogen. Indometasin menyebabkan penurunan prostaglandin mukosa (inhibisi COX-1) sehingga tidak ada perlindungan terhadap barier mukosa serta peningkatan motility usus yang dilanjutkan dengan adanya penyerbuan enterobakteri. Penyerbuan bakteri menyebabkan aktivasi makrofag, aktivasi neutrofil, induksi iNOS, produksi radikal NO<sup>•</sup>, pembentukan peroksi nitrit (RNS) dan pembentukan oksigen radikal (ROS) sehingga menyebabkan kerusakan usus. Penghambatan COX-1 sebenarnya dapat meningkatkan pengaturan ekspresi COX-2, tetapi karena indometasin dapat menghambat COX-2 maka produksi PG dapat ditekan. Oleh karena itu, indometasin dapat meredakan gejala peradangan seperti nyeri, tetapi dapat menyebabkan kerusakan usus (Takeuchi *et al.*, 2003).

### 2.3 Seledri (*Apium graveolens*)

Tanaman Seledri (*Apium graveolens*) merupakan salah satu tanaman berkhasiat obat yang banyak digunakan oleh masyarakat, juga sebagai penyedap dalam makanan (Rukmana, 2005). Seledri (*Apium graveolens*) telah dikenal sejak ribuan tahun yang lalu di Eropa sebagai unsur pengobatan dan penyedap masakan.

### 2.3.1 Morfologi

Morfologi seledri terdiri atas batang yang tidak berkayu, bersegi, beralur, bercabang, tegak, dan berwarna hijau pucat. Daun tanaman seledri tipis majemuk, daun muda melebar atau meluas dari dasar, berwarna hijau mengkilat, tangkai berukuran 1-2,7 cm warna hijau keputih-putihan, panjang 2-7,5 cm dan lebar 2-5 cm. Bunga tunggal, dengan tangkai yang jelas ukuran sekitar 2,5 cm, dengan sisi kelopak yang tersembunyi, benang sari dan mahkota berbagi lima dengan warna daun bunga putih kehijauan atau merah jambu pucat dengan ujung yang bengkok. Buah panjangnya sekitar 1-3 mm, berbentuk kerucut warna hijau kekuningan. Batang angular, berlekuk, sangat aromatik serta akar tunggang dan warna putih kotor (Tjitrosoepomo,2005).



**Gambar 2.3** : Tanaman Seledri (Tjitrosoepomo,2005)

Keterangan : 1. Daun , 2. Batang , 3. Akar

### 2.3.2 Klasifikasi

Seledri memiliki klasifikasi sebagai berikut (Tjitrosoepomo,2005):

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Magnoliophyta
Subdivisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Umbelliferales
Famili	: Umbelliferae
Genus	: <i>Apium</i>
Species	: <i>Apium graveolens</i>

### 2.3.3. Akar Seledri

Akar seledri merupakan bagian dari tanaman yang tidak pernah dimanfaatkan. Akar seledri hanya dibuang. Menurut penelitian Pramono (2004) akar seledri mengandung kadar flavonoid 0.91 + 0.10 % dari 200 mg serbuk akar seledri. Ini menunjukkan bahwa akar seledri berpotensi bisa menyembuhkan penyakit *Inflammatory bowel disease* (IBD).

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6 ( Maslarova, 2001). Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan

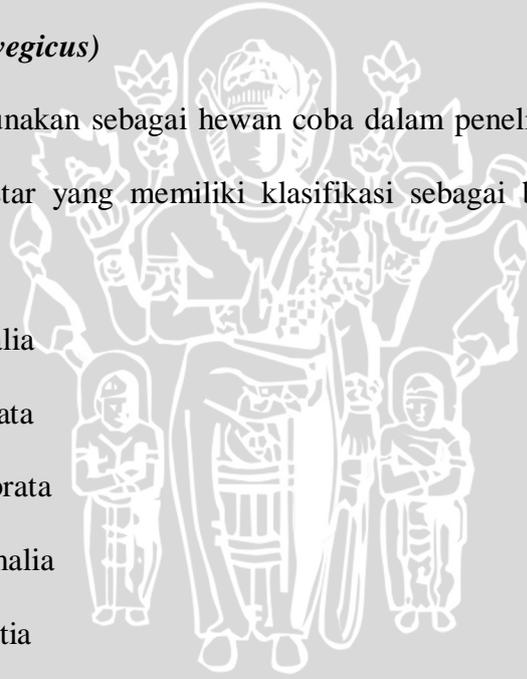
bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya. Sistem penomoran digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya (Amic *et al.*, 2003).

Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon. Jenis molekul flavonoid yang terkandung dalam akar seledri adalah diosmin. (Agestiawaji and Sugrani, 2009).

#### 2.4 Tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus yang digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian adalah *Rattus norvegicus* strain Wistar yang memiliki klasifikasi sebagai berikut (Armitage, 2004) :

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



Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah hewan percobaan yang sesuai digunakan penelitian yang berkaitan dengan pencernaan. *Rattus norvegicus* memiliki saluran pencernaan dengan tipe monogastrik seperti manusia. Tikus (*Rattus norvegicus*) dipakai sebagai hewan percobaan dengan pertimbangan tikus mudah dicekok, pola makan tikus omnivora seperti manusia (Hofstetter, 2005).

Kelompok tikus sakit IBD diinduksi indometasin dengan dosis 15 mg/kg BB satu kali secara oral dan diinkubasi selama 7 hari. Tikus dinyatakan IBD setelah 24 jam pemaparan indometasin yang diketahui dari kerusakan mukosa (vili) jejunum usus halus berdasarkan pengamatan histologisnya (Aulanni'am *et al.*, 2012).

