

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Inflammatory Bowel Disease (IBD) adalah penyakit inflamasi yang melibatkan saluran pencernaan dengan penyebab pastinya sampai saat ini belum diketahui jelas. Secara garis besar IBD terdiri dari 3 jenis, yaitu *Ulcerative Colitis* (UC), *Chrohn's Disease* (CD) dan bila sulit membedakan kedua hal tersebut, maka dimasukkan dalam kategori *indeterminate colitis* (Djojoningrat, 2006). *Crohn's disease* (CD) merupakan inflamasi yang terjadi pada bagian saluran pencernaan meliputi mulut, esophagus, lambung dan usus halus, sedangkan *Ulcerative Colitis* (UC) hanya terbatas pada usus besar dan rektum (Kappelmen *et al.*, 2007). Prevalensi penyakit kolitis ulseratif di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 200 per 100.000 penduduk (Jugde and Lichtenstein, 2003). Sementara itu, puncak kejadian penyakit tersebut adalah antara usia 15 dan 35 tahun (Glickman, 2000). Pada hewan, menurut catatan medis the Queen Mother Hospital untuk hewan kasus *Inflammatory Bowel Disease* pada 1 Agustus 2003 sampai 31 Desember 2009 tercatat ada 546 anjing dengan 86 ras yang berbeda. Gejala umum pada anjing yang mengalami IBD adalah penurunan berat badan secara terus-menerus dan diare (Kathrani, 2011).

Kasus IBD juga disebabkan karena efek samping penggunaan obat anti-inflamasi. Salah satu obat yang sering digunakan pada kasus inflamasi adalah golongan obat *Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) yang memiliki efek samping menyebabkan pendarahan pada gastrointestinal, seperti indometasin. Indometasin sudah dikenal sejak tahun 1963 untuk pengobatan *athritis rheumatoid*

dan *osteosarthritis*. Selain diserap didalam usus indometasin mengalami metabolisme di hepar, pada hepar indometasin dioksidasi oleh enzim sitokrom P-450, ketika zat toksik tidak dapat dinetralisir oleh enzim tersebut maka akan menyebabkan peningkatan ROS. Selain itu, metabolisme indometasin akan menghasilkan metabolit imunokuinon yang sangat reaktif (Takeuchi *et al.*, 2003). Imunokuinon dapat menginduksi terjadinya inflamasi dengan mengaktivasi NF-kB, Selanjutnya NF-kB berpindah menuju nukleus dan mengekspresikan sitokin pro-inflamasi. Pelepasan dari sitokin pro-inflamasi dapat mengaktivasi neutrofil sehingga terjadi peningkatan jumlah neutrofil yang signifikan serta pelepasan enzim protease yang mengakibatkan kerusakan jaringan hepar (Campbell *et al.*, 2006, Houser *et al.*, 2012).

Air alkali merupakan air yang diperoleh dari proses elektrolisis air, pertama kali dikembangkan di Jepang. Jepang dan Korea menggunakan air alkali sebagai bahan baru untuk peningkatan fermentasi usus yang abnormal, diare kronis, *gastric hyperacidity* dan *dispepsia*. Penggunaan air alkali sebagai terapi IBD dapat digunakan karena memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, pH diatas 7 (pH 9,1) yang dapat menyeimbangkan asam lambung akibat penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, molekul air mikro kluster, nilai ORP negatif dan air alkali memiliki kandungan hidrogen sangat tinggi sebagai antioksidan hal ini diharapkan dapat menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kandungan hidrogen yang sangat tinggi dalam air alkali yang berperan sebagai antioksidan dengan menyumbangkan elektronnya pada sel yang kehilangan elektron akibat diambil oleh radikal bebas (Basivireddy *et al.*, 2002 ; Takeuchi *et al.*, 2003). Menurut Kim dan Yokoyama

(1997) dan Watanabe *et al.* (1997) air alkali bekerja mempengaruhi sistem imun, bertindak pada respon imun lokal mempengaruhi penurunan ekspresi TNF- α di usus halus. Pada saat ini penggunaan obat untuk terapi berkembang cukup pesat, namun penggunaan obat sering tidak memadai dan biasanya menimbulkan efek samping sehingga penggunaan obat alternatif masih diperlukan untuk pengobatan dan tidak menimbulkan efek samping. Maka diharapkan pada penelitian ini pemberian terapi air alkali dapat memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus (*Rattus norvegicus*) dan aktivitas enzim protease pada tikus model *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) hasil induksi indometasin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka rumusan masalah dari penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana pengaruh terapi air alkali terhadap aktivitas enzim protease hepar tikus (*Rattus norvegicus*) model *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) hasil induksi indometasin?
2. Bagaimana pengaruh terapi dari air alkali terhadap gambaran histopatologi hepar tikus (*Rattus norvegicus*) model *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) hasil induksi indometasin?

1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka penelitian ini dibatasi pada :

1. Hewan model yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) jantan strain Wistar, umur 8-12 minggu dengan berat badan 150-200 gram yang di peroleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP) UGM Yogyakarta. Penggunaan hewan coba dalam penelitian ini telah

mendapatkan sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya No. 527-KEP-UB (**Lampian 1**).

2. Air alkali yang digunakan merupakan air yang didapatkan dari pabrikan melalui proses elektrolisis.
3. Pembuatan keadaan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) pada hewan model tikus putih dilakukan dengan cara pemberian indometasin sebanyak 15 mg/kg BB secara per oral sebanyak 1 kali pada hari ke-8 (Aulanni'am *et al.*, 2012).
4. Volume Air Alkali yang digunakan adalah 1 ml/ekor dan 2 ml/ekor secara per oral serta diberikan 2 kali sehari selama 7 hari.
5. Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah aktivitas enzim protease dengan metode spektrofotometri serta gambaran histopatologi hepar secara mikroskopis dengan menggunakan pewarnaan HE.

1.4 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh terapi dari air alkali dalam mempengaruhi penurunan aktivitas enzim protease pada hepar tikus model *Inflammatory Bowel Disease* (IBD).
2. Mengetahui pengaruh terapi dari air alkali dalam memperbaiki gambaran histopatologi hepar tikus model *Inflammatory Bowel Disease* (IBD).

1.5 Manfaat

1. Manfaat dari penelitian ini adalah diharapkan dapat menjadi informasi dalam kajian ilmiah tentang manfaat air alkali sebagai terapi *Inflammatory Bowel Disease* (IBD).
2. Mengetahui pengaruh air alkali sebagai anti-inflamasi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) hasil induksi indometasin terhadap penurunan aktivitas enzim protease di hepar dan gambaran histopatologi hepar.

