

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*

Diperkirakan sekitar 1,5 juta orang di Amerika menderita penyakit Crohn (PC) dan kolitis ulseratif (KU) yaitu gangguan inflamasi pada saluran pencernaan yang secara kolektif disebut dengan *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*. Penyakit Crohn (PC) terjadi pada saluran pencernaan bagian atas terutama mulut, esophagus, lambung dan usus halus, sedangkan kolitis ulseratif (KU) terpusat pada usus besar, rektum dan peradangan terjadi pada lapisan usus (Korpacka *et al.*, 2009).

Penyakit Crohn (PC) ditunjukkan dengan terjadinya inflamasi yang melibatkan seluruh mukosa saluran pencernaan mulai dari mulut hingga usus halus yang ditandai dengan bentuk pola khas yakni adanya striktur dan fistula. Inflamasi pada PC ditandai dengan fibrosis dan proliferasi histiosit di lapisan submukosa. Lesi pada PC bersifat diskontinyu sehingga akan ditemukan area normal diantara daerah lesi. Hal ini menjadi pembeda dengan KU dan menjadi penanda patologis khusus terjadinya PC pada penderita IBD.

Kolitis ulseratif (KU) ditunjukkan dengan adanya inflamasi yang dimulai dari rektum dan meluas ke daerah proksimal secara kontinyu hingga kolon. Lesi pada KU ditandai dengan berbagai derajat ulserasi, hemoragi, edema dan degenerasi epitel pada lapisan mukosa kolon serta hilangnya sel goblet. Kerusakan epitel lapisan mukosa pada KU dalam tingkat berat secara

berkelanjutan akan melebar ke lapisan submukosa bahkan muskularis eksterna. Peradangan hampir tidak mungkin terjadi pada area usus halus kecuali jika di ileum terminalis terdapat peradangan. Sementara itu, keterlibatan kolon hampir selalu terjadi pada KU (Kelompok Studi IBD, 2011).

Penyakit ini sering ditandai dengan gejala seperti diare, pendarahan dubur, penurunan berat badan dan panas. Selain itu, gejala lain yang ditemukan pada berbagai organ antara lain mata merah, pandangan buram, lesi pada mulut, sakit pada persendian yang disertai ruam merah dan luka pada kulit terutama bagian bawah kaki (Neuman and Nanau, 2011).

2.2 Patogenesis *Inflammatory Bowel Disease* (IBD)

Patogenesis *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) diawali dengan pengenalan antigen luminal pada mukosa usus pada *Antigen-presenting cells* (APCs) yang menginduksi produksi sel T sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi. Mekanismenya terbagi menjadi dua yaitu pada penyakit Crohn (PC) yang akan mengeluarkan sitokin seperti TNF- α , interleukin-12 dan interferon- γ melalui bantuan sel T helper 1 (Th1) sehingga dapat menginduksi terjadinya inflamasi khususnya pada organ pencernaan. Mekanisme yang kedua yaitu pada penyakit kolitis ulseratif (KU) yang dikode oleh sel T helper 2 (Th2) yang mengeluarkan sitokin antara lain interleukin-4 dan interleukin-13 (Solanki *et al*, 2010). Sementara itu, respon imun pada kolitis ulseratif juga ditandai dengan meningkatnya produksi IgG1 oleh sel Th2 dan produksi sitokin proinflamasi

seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- α oleh sel Th1 terutama ketika terjadi aktivasi makrofag di lamina propria (Yamada, 2005).

Respon imun dalam tubuh diawali dengan pengenalan antigen oleh sel limfosit sitotoksik CD8+ (sel T CD8+) atau sel limfosit helper CD4+ (sel T helper CD4+) (Neuman, 2004). Aktivasi sel T helper akan mensekresi terbentuknya sitokin pada epitel usus yang secara langsung akan mengaktivasi makrofag untuk melepaskan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dan *nitric oxide* (NO) sebagai mediator inflamasi sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi berkelanjutan dan dapat merusak jaringan usus (Loroux *et al*, 2001). Pada proses aktivasi makrofag, produksi sitokin proinflamasi meningkat terutama di lamina propria (Yamada, 2005). Menurut Pan *et al* (2010), peningkatan produksi ROS dapat merusak asam nukleat, protein, dan lemak yang menyebabkan hasil akhir berupa kerusakan jaringan dan inflamasi pada usus yang akut maupun kronis. Apabila produksi ROS dalam sel meningkat maka akan terjadi aktivasi NF-kB dan fosforilasi inhibitor NF-kB (IkB) yang selanjutnya akan diagregasi oleh sistem proteasome. Namun, akibat tidak adanya inhibitor bagi NF-kB, maka NF-kB akan berpindah menuju nukleus dan mengekspresi sitokin dan kemokin seperti IL-1 dan TNF- α (Campbell *et al*, 2006).

2.3 Indometasin

Indometasin merupakan salah satu obat golongan *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) yang berfungsi sebagai analgesik dan anti-inflamasi. Indometasin biasa digunakan dalam pengobatan *arthritis*. Namun,

penggunaan indometasin memiliki efek samping berupa gangguan saluran pencernaan pada manusia maupun hewan (Bures, 2011).

Mekanisme kerja utama indometasin yakni menghambat aktivitas enzim siklooksigenasi 1 dan 2 (COX-1 dan COX-2). Indometasin menyebabkan penurunan prostaglandin mukosa (inhibisi COX-1) sehingga tidak ada perlindungan terhadap barrier mukosa dan terjadi peningkatan motilitas usus yang dilanjutkan dengan adanya infeksi enterobakteri baik bakteri endogen maupun eksogen dan terjadi inflamasi, peningkatan ROS serta aktivitas neutrofil yang menyebabkan kerusakan usus (Takeuchi *et al.*, 2003; Kumar *et al.*, 2007). Sementara menurut Tanaka *et al.* (2002) penghambatan COX-1 akan mengurangi pembentukan prostaglandin (PG) sehingga mengurangi sekresi mukus yang melindungi mukosa kolon. Penghambatan COX-2 menyebabkan penurunan PGG₂, PGH₂ dan tromboksan A₂ sebagai agen inflamasi sehingga terjadi penurunan efek inflamasi dan rasa sakit pada penderita *rheumatoid arthritis* (Kumar *et al.*, 2009).

Dosis pemberian indometasin adalah sebesar 15 mg/kg BB per oral yang diinkubasi selama 24 jam (Aulanni'am *et al.*, 2012) untuk dapat menghasilkan kolon yang terinfeksi IBD. Asupan oral indometasin pada tikus (*Rattus norvegicus*) dosis 15-16 mg/kg BB dapat menginduksi ulserasi pada mukosa, edema dan perdarahan (Kriegelstein *et al.*, 2001).

2.4 Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*)

Percobaan ini menggunakan tikus putih jantan sebagai binatang percobaan karena tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Ngatijan, 2006). Tikus putih sebagai hewan percobaan relatif resisten terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus putih tidak begitu bersifat foto fobik seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Aktivitasnya tidak terganggu oleh adanya manusia di sekitarnya. Ada dua sifat yang membedakan tikus putih dari hewan percobaan yang lain, yaitu bahwa tikus putih tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus bermuara ke dalam lubang dan tikus putih tidak mempunyai kandung empedu (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Tikus laboratorium jantan jarang berkelahi seperti mencit jantan. Tikus putih dapat tinggal sendirian dalam kandang dan hewan ini lebih besar dibandingkan dengan mencit, sehingga untuk percobaan laboratorium, tikus putih lebih menguntungkan daripada mencit. Usia tikus 2,5 bulan memiliki persamaan dengan manusia usia dewasa muda dan belum mengalami proses penuaan intrinsik (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Klasifikasi Tikus putih dalam sistematika hewan percobaan adalah sebagai berikut:

Filum : Chordata
Subfilum : Vertebrata
Classis : Mammalia
Subclassis : Placentalia
Ordo : Rodentia
Familia : Muridae
Genus : Rattus
Species : Rattus norvegicus

Terdapat beberapa galur tikus yang memiliki kekhususan tertentu antara lain galur Wistar Albino dengan kepala besar, telinga panjang dan ekor pendek, galur Sprague Dawley yang albino putih berkepala kecil dan ekor panjang, dan galur Long Evans yang memiliki badan berwarna putih, sedangkan kepala dan ekstremitas berwarna hitam. Galur Sprague Dawley dan Long Evans berasal dari pengembangan galur Wistar (Hubrecht dan Kirkwood, 2010).

Panjang badan tikus diukur dari ujung hidung sampai pertengahan anus, sedangkan panjang ekor diukur dari pertengahan anus sampai ujung ekor. Tikus Wistar memiliki panjang ekor yang selalu lebih pendek daripada panjang badan, sedangkan tikus Sprague Dawley memiliki panjang ekor yang sama atau lebih dari panjang badan (Krinke, 2000).

Tikus laboratorium jantan jarang berkelahi seperti mencit jantan. Tikus dapat tinggal sendirian dalam kandang, asal dapat melihat dan mendengar tikus lain. Jika dipegang dengan cara yang benar, tikus-tikus ini tenang dan mudah ditangani di laboratorium. Ada dua sifat yang membedakan tikus dari hewan percobaan lain. Tikus tidak dapat muntah, karena struktur anatomi yang tidak

lazim di tempat esofagus bermuara ke dalam lambung dan tikus tidak mempunyai kantung empedu (Krinke, 2000).

Untuk tikus pada laboratorium, makanan dan air minum sebaiknya diberikan secara ad libitum, dan pencahayaan ruangan diatur sebagai 12 jam terang dan 12 jam gelap. Tikus, terutama tikus albino, sangat sensitif terhadap cahaya, maka intensitas cahaya laboratorium sebaiknya tidak melebihi 50 lux (Hubrecht dan Kirkwood, 2010) Kondisi optimal tikus di laboratorium (Krinke, 2000; Hubrecht dan Kirkwood, 2010) antara lain :

- a. Kandang tikus harus cukup kuat tidak mudah rusak, mudah dibersihkan (satu kali seminggu), mudah dipasang lagi, hewan tidak mudah lepas, harus tahan gigitan dan hewan tampak jelas dari luar. Alas tempat tidur harus mudah menyerap air pada umumnya dipakai serbuk gergaji atau sekam padi.
- b. Menciptakan suasana lingkungan yang stabil dan sesuai dengan keperluan fisiologis tikus (suhu, kelembaban dan kecepatan pertukaran udara yang ekstrim harus dihindari). Suhu ruangan yang baik sekitar 20–22^oC, sedangkan kelembaban udara sekitar 50%,.
- c. Untuk tikus dengan berat badan 200-300 gram luas lantai tiap ekor tikus adalah 600 cm², tinggi 20 cm. Jumlah maksimal tikus per kandang adalah 3 ekor.
- d. Transportasi jarak jauh sebaiknya dihindari karena dapat menimbulkan stres pada tikus.

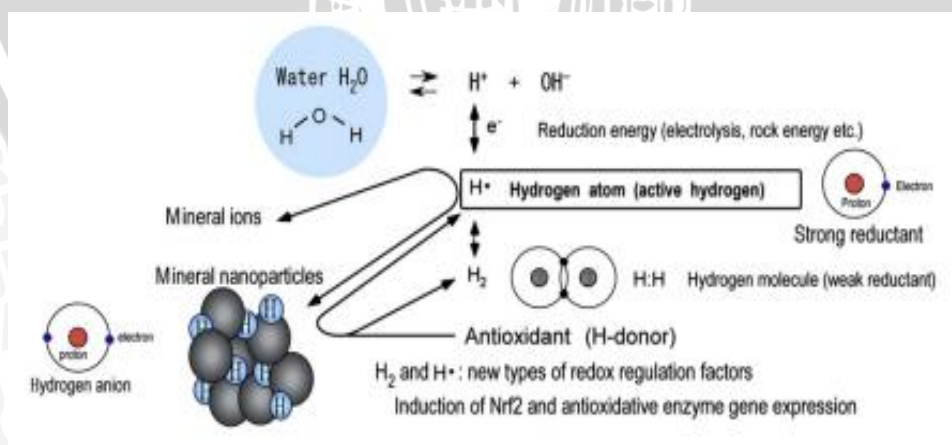
Jika kondisi diatas tidak terpenuhi, maka tikus menjadi sakit. Beberapa indikator yang dapat digunakan untuk menilai apakah tikus sehat atau sakit adalah (Hubrecht dan Kirkwood, 2010):

- Penampilan umum.
Pada tikus yang sakit dapat terlihat piloereksi, bulu rontok, kulit kendur, berat badan menurun, kelopak mata tertutup.
- Feses.
Feses yang lembek dan diare menunjukkan terjadinya gangguan pada saluran pencernaan.
- Tingkah laku.
Tikus yang sakit akan menjadi lebih agresif awalnya, namun lambat laun akan menjadi pasif.
- Postur.
Umumnya tikus yang sakit akan sering tiduran di lantai kandang, dengan posisi kepala menyentuh abdomen.
- Pergerakan.
Pergerakan pada tikus yang sakit sangat berkurang.
- Suara.
Tikus yang sakit akan lebih banyak mencicit ketika dipegang.
- Fisiologi.
Dapat terjadi bersin, hipotermia, serta penampilan yang pucat.

2.5 Potensi air alkali sebagai terapi *Inflammatory Bowel Disease* (IBD)

Air alkali adalah air yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan penyakit. Air alkali disebut pula dengan *Electrochemically Reduced Water* (ERW), *Alkaline Electrolyzed water*, *Alkali-Ionic Water*, *Alkaline Cathodic Water* dan *Alkaline Ionized Water* (Shirahata *et al.*, 2007). Sedangkan, menurut Lark *et al.* (2000) air alkali disebut pula sebagai *kangen water*, *hexagonal water*,

spawater, microwater, ionized water dan living water. Air alkali didapatkan dengan cara elektrolisis atau lewat reaksi kimia dengan logam alkali tanah. Di alam, berbagai macam mineral termasuk Mg, Li dan Ca memiliki kemampuan mengubah air biasa menjadi air alkali (Watanabe et al., 1997). Elektrolisis air menghasilkan keadaan pereduksi yang kuat di sekitar katoda, karena sebagian besar tegangan diterapkan pada lapisan air di dekat katoda, membentuk medan listrik yang sangat tinggi. Titanium yang sering digunakan untuk elektrolisis air dalam mesin pembuat air alkali yang banyak dijual, di plat platinum katodik atom hidrogen (hidrogen aktif) dan molekul hidrogen dihasilkan. Nanopartikel mineral dan nanopartikel mineral hidrida juga terbentuk. Nanopartikel yang dihasilkan mengaktifkan atom hidrogen (Hamasaki *et al.*, 2008; Kajita *et al.*, 2007). Menurut Shirahata (2011) merekomendasikan hidrogen aktif air alkali sebagai mekanisme dasar kerja air alkali. Data klinis menunjukkan bahwa air alkali dapat memperbaiki penyakit yang diakibatkan oleh stres oksidatif (Kawamura, 2002). Air alkali membersihkan ROS secara *in vitro* (Shirahata., 2011).



Gambar 2.1 Proses Hidrogen Aktif dalam Air Alkali (Shirahata *et al.*, 2012).

Air direduksi dengan energi listrik dan energi lainnya untuk menghasilkan hidrogen aktif (H atom) dan mineral nanopartikel. Atom H menghasilkan molekul hidrogen, H_2 berfungsi sebagai H-donor. Mineral nanopartikel dapat mempertahankan *reduction energy*, karena nanopartikel secara bertahap memisahkan ion mineral dan melepaskan elektron. Mineral nanopartikel merangsang atom H merilis berbagai zat organik seperti antioksidan untuk meningkatkan reducibility. Mineral nanopartikel hybrides dapat melepaskan anion hidrogen, yang dapat berfungsi sebagai reduktan. Molekul hidrogen dan hidrogen aktif merupakan faktor regulasi redoks yang dapat menginduksi ekspresi enzim antioksidan. Enzim antioksidan adalah jalur utama pertahanan terhadap radikal bebas pada sel hewan dan tumbuhan (Shirahata *et al.*, 2012)

Air alkali memiliki beberapa manfaat yaitu untuk peningkatan fermentasi usus yang abnormal, pengobatan diare kronis, *gastric hyspeacidity* dan *dyspepsia*. Selain itu, air alkali memiliki kemampuan untuk menekan akumulasi lemak tubuh, mengurangi kerusakan kulit akibat sinar ultraviolet, menghilangkan ROS (*Reactive Oxygen Spesies*), modulasi respon imun dan untuk diabetes. Air alkali memiliki fungsi utama sebagai antioksidan karena di dalam air alkali memiliki kandungan hidrogen yang tinggi.

Air alkali memiliki sifat khusus yaitu pH basa, molekul air mikro-cluster, ORP sangat negatif, mengandung hidrogen terlarut yang cukup tinggi sehingga minum air hidrogen dan menghirup gas hidrogen menunjukkan perlindungan terhadap oksidatif penyakit. Pemberian air alkali pada hewan model diinduksi dengan penyakit metabolik menunjukkan bahwa kadar glukosa, kolesterol total

dan trigliserida mengalami penurunan secara signifikan (Jin *et al*, 2006; Kim, 2006). Sejauh ini, hasil ini lebih lanjut memperkuat temuan Kim dan Yokoyama (1997) dan Watanabe., *et al* (1997) menunjukkan bahwa penggunaan air alkali dalam jangka panjang dapat menormalkan glukosa yang abnormal dan tingkat lipid darah. Selain itu, air alkali juga dapat mencegah apoptosis sel- β pankreas dan konsumsi jangka panjang air alkali dapat meredakan gejala diabetes tipe 1 mellitus. Air alkali bekerja dengan mempengaruhi sistem imun, bertindak pada respon imun lokal mempengaruhi penurunan ekspresi IL-1 β dan TNF- α di usus halus. Penurunan ekspresi IL-1 β dan TNF- α menunjukkan proteksi terhadap produksi sitokin Th1 dan oksida nitrat (NO) yang mengarah pada kondisi inflamasi parah, termasuk kerusakan jaringan. Air alkali menunjukkan pH yang tinggi dibandingkan dengan air keran, sehingga pH air alkali yang basa dapat menetralkan asam di abdomen. Maka, air alkali digunakan untuk menetralkan *hyperacidity* di dalam lambung, efek yang menguntungkan lainnya dari penggunaan air alkali yaitu mempengaruhi pH darah, air alkali dapat menetralkan komponen asam yang dikeluarkan oleh lambung dan dapat digunakan untuk meningkatkan pH darah sehingga dapat mengimbangi keseimbangan asam basa, maka dapat membantu mempertahankan proses homeostasis fisiologis dalam tubuh.

2.6 Malondialdehida (MDA)

Malondialdehida merupakan senyawa mutagenic yang bersifat toksik dan reaktif dengan rumus molekul $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$. Malondialdehida timbul akibat keberadaan ROS. Reactive oxygen species (ROS) merupakan suatu atom atau

molekul yang memiliki satu elektron tidak berpasangan di orbit terluarnya (Goldman dan Klatz, 2007). Kondisi elektron yang tidak berpasangan membuat ROS menjadi sangat reaktif dan cenderung mengikat PUFA yang merupakan salah satu penyusun dari membrane sel. Dalam tahap lanjut, keberadaan ROS dapat merusak integritas membrane sel (Niedernhofer *et al.*, 2003). Menurut Allen *et al.*, (2000), peroksidasi lipid adalah reaksi yang terjadi antara ROS dengan PUFA yang sedikitnya memiliki tiga ikatan rangkap. *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang diikat oleh ROS menyebabkan terjadinya kerusakan mukosa dan vili pada ileum. Proses peroksidasi lipid terdiri dari tiga fase, yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi (Catala, 2006).

Proses inisiasi adalah proses ketika atom hidrogen (H) dikeluarkan dari molekul lipid tak jenuh rantai panjang oleh gugus radikal hidroksil (*OH). Proses ini menyebabkan lipid menjadi bersifat radikal. Pada tahap propagasi radikal lipid bereaksi dengan O₂ dan membentuk inisiator berupa radikal lipid peroksil. Radikal lipid peroksil mampu bereaksi dengan asam lemak disekitarnya sehingga memicu reaksi berantai peroksidasi lipid. Senyawa yang dihasilkan adalah hidrogen peroksida lipid (LOOH) yang bersifat tidak stabil (Catala, 2006). Terminasi adalah tahap akhir dari peroksidasi lipid yang dapat dilakukan oleh antioksidan dengan memberikan satu elektron untuk membentuk produk non radikal. Produk non radikal tersebut bersifat stabil sehingga tidak dapat mempropagasi reaksi rantai peroksidasi lipid (Rush *et al.*, 2005).

Pengukuran MDA dapat dijadikan sebagai salah satu indeks dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh peroksidasi lipid. Menurut Tokur *et al.*, (2006), prinsip pengukuran MDA adalah reaksi satu molekul MDA dengan dua molekul asam tiobarbiturat (TBA) membentuk kompleks senyawa MDA-TBA yang berwarna merah muda dan nilai absorbansinya yang sebanding dengan konsentrasi MDA dapat diketahui dengan spektrofotometer.

Hasil akhir pada pengukuran kadar MDA dapat digunakan untuk menetapkan kadar peroksidasi lipid. Kadar MDA yang tinggi menggambarkan kadar peroksidasi lipid yang tinggi. Hal tersebut menunjukkan kadar ROS dalam tubuh juga tinggi. Salah satu penyebab dari tingginya kadar MDA adalah IBD.

Biomarker oxidative Stress study (BOSS) tahun 2002, merupakan penelitian terakhir yang secara lengkap dilakukan, yang disponsori dan diorganisir oleh *National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)* di Amerika Serikat, yang merupakan penelitian komprehensif pertama untuk menilai beberapa marker stres oksidatif dengan model yang sama untuk menentukan petanda biologis yang tidak invasif, mempunyai spesifisitas, sensitifitas dan selektifitas terbaik. Dengan model pada tikus yang diberikan suatu induksi yang dapat menginduksi terbentuknya kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Efek kerusakan yang dilihat dari produk hasil peroksidasi lipid, protein dan DNA diukur dari sampel plasma darah dan urin, dan dinilai hubungannya dengan dosis dan waktu. Berbagai substansi yang diteliti meliputi lipid hidroperoksida, TBARS, MDA, isoprostan, protein karbonil, 8- hydroxy-2-deoxyguanosine (8-

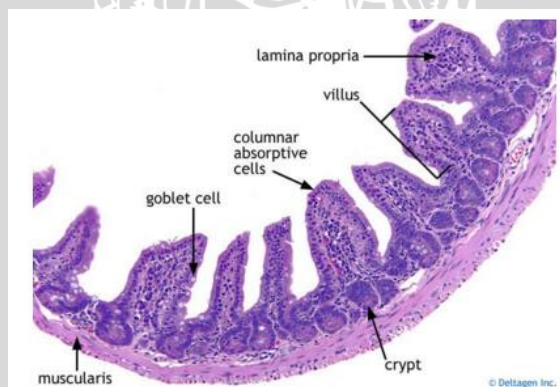
OhdG), leukocyte DNA-MDA adduct dan DNA strand break. Peneliti menyimpulkan kadar plasma MDA, kadar isoprostan dalam plasma dan urin, sebagai petanda biologis stres oksidatif yang reliable (Donne *et al.*, 2006) (Kadiiska *et al.*, 2005).

Malondialdehida (MDA) dan 4 hydroxynonenal (HNE) merupakan produk utama hasil oksidasi PUFA dan MDA merupakan salah satu yang paling sering digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid. MDA juga digunakan secara luas sebagai petanda biologik stres oksidatif, sensitif, dan bisa digunakan pada penelitian dalam jumlah besar. MDA merupakan produk peroksidasi lipid yang relatif konstan terhadap proporsi peroksidasi lipid, oleh karena itu merupakan indikator yang tepat untuk mengetahui kecepatan (rate) proses peroksidasi lipid *in vivo* (Janero, 1990) (Lima *et al.*, 2004).

Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) pada tubuh manusia bukan produk yang spesifik, dimana dapat bereaksi dengan aldehyd yang lain termasuk MDA. Dengan metode HPLC/spektrofotometri yang dapat memisahkan ikatan MDA - TBA dengan kromogen pengganggu lainnya, sehingga akan meningkatkan sensitifitas, spesifitas dan reproducibility. Derivat ketiga spektrofotometri akan mengeliminasi interferensi substansi lain (alkana, 4-hidroksinonenal dan komponen biologis lain) (Donne *et al.*, 2006) (Warner *et al.*, 2004).

2.7 Histopatologi Ileum

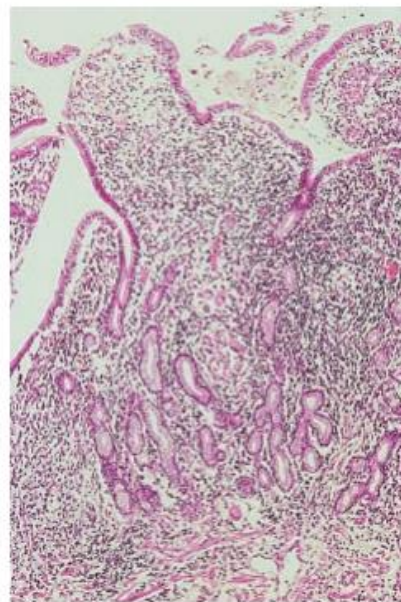
Ileum merupakan bagian akhir dari usus halus yang memiliki bentuk vili seperti ibu jari dengan jumlah kelenjar lieberkuhn yang sedikit. Ileum merupakan bagian dari usus halus yang paling sedikit memiliki sel goblet (**Gambar 2.1**) namun dilengkapi dengan jaringan limfatik yang besar yaitu daun Peyer (Jonqueira *et al.*, 2005, Samuelson, 2007). Tinggi vili usus halus menurun dari duodenum sampai ke distal ileum. Epitel silindris vili usus selalu mengalami pergerakan dari bagian kript menuju apeks vili. Sel epitel di apeks vili akan mengalami apoptosis kemudian terlepas. Pada hewan coba tikus (*Rattus norvergicus*) telah diketahui bahwa *lifespan* sel epitel vili berkisar 39.4 – 49.4 jam (Qi *et al.*, 2008). Sel epitel vili mengandung filamen aktin dan myosin yang berfungsi untuk pergerakan mikrovili, serta mengandung jaringan terminal sebagai reseptor perlekatan mikroba (Inamoto *et al.*, 2008).



Gambar 2.2 Histologi ileum (Deltabase, 2006)

Berdasarkan penelitian Aulanni, *am et al.*, (2012) dosis indometasin untuk menghasilkan saluran pencernaan termasuk ileum mengalami ibd akut yaitu 15 mg/ kgbb dengan pemberian per oral. Indometasin bekerja dengan menghambat jalur COX-1 dan COX-2. Indometasin melakukan hambatan jalur COX-2 untuk

mengurangi inflamasi dan rasa sakit pada *reumathoid arthritis*. Pada COX-1 indometasin akan mengakibatkan penurunan sintesa protaglandin dan jumlah mucus pada saluran pencernaan (Aulanni, am *et al.*, 2012). Berkurangnya jumlah mukus akan menyebabkan gangguan keseimbangan mikroflora dan hilangnya barier mukosa sehingga memudahkan terjadinya inflamasi pada ileum (**Gambar 2.2**)



Gambar 2.3 Histopatologi ileum yang mengalami IBD (Geboes, 2003)

Menurut Samuelson (2007) histologi ileum terdiri dari mukosa dengan vili yang panjang, sel- sel epitel kolumnar dengan sel goblet, lapisan submukosa, lapisan muskularis mukosa, lapisan muscular dan lapisan serosa. Menurut Lanas dan Skarpignato (2006) obat- obat NSAID seperti indometasin dapat menyebabkan inflamasi pada ileum yang ditandai dengan kerusakan vili dan mukosa di usus. Inflamasi pada ileum ditandai dengan adanya edema, infiltrasi sel radang seperti neutrofil, kerusakan vili dan epitel (Mitchell & Cotran, 2003).