

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulcerative colitis (UC) adalah penyakit inflamasi kronis yang menyebabkan inflamasi pada mukosa kolorektum dengan gambaran patologis yang khas berupa distorsi arsitektural yang tersebar luas (*cryptitis*, *crypt abscess*, dan *crypt atrophy* yang dapat berkembang menjadi karsinoma), infiltrasi sel secara difus pada lamina propria yang berat, dan plasmasitosis basal yang ditemukan pada biopsi. Penyakit ini menyerang rektum dan kolon dengan tingkat penyebaran yang bervariasi dengan lesi yang berkesinambungan. UC ditandai dengan fase kambuh dan remiten. Penyakit ini muncul dari interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, tetapi etiologi yang pasti belum diketahui. Meskipun insiden dan prevalensi UC di negara Asia masih rendah bila dibandingkan dengan negara-negara barat, namun terjadi peningkatan pada beberapa tahun terakhir (Jung *et al.*, 2009).

Malnutrisi sering terjadi pada penderita IBD dan mekanisme terjadinya malnutrisi melibatkan penurunan *intake* makanan, malabsorpsi, peningkatan kehilangan nutrisi, peningkatan kebutuhan energi, dan interaksi antara obat dengan nutrisi. Lebih dari 65% pasien pediatri dengan UC mengalami penurunan berat badan. Gangguan pertumbuhan juga terjadi selama diagnosis dan *follow-up* pada 15-40% anak-anak yang menderita IBD (Shamir, 2009).

Beberapa komponen yang berasal dari tumbuhan yang dapat menghambat mutagenesis dan proliferasi telah teridentifikasi. Beberapa senyawa potensial yang telah teridentifikasi sebagai agen kemopreventif terhadap kanker kolon termasuk di dalamnya isoflavon, curcumin, kalsium, vitamin D dan *Green tea polyphenols* (GTP). Senyawa-senyawa ini relatif tidak toksik, murah, dapat dikonsumsi secara oral ataupun sebagai komponen dalam diet sehari-hari, dan berfungsi dalam inhibisi mutagenesis dan proliferasi sel kanker. Penelitian epidemiologis dan laboratorium menunjukkan bahwa *epigallocatechin gallate*

yangmansjdkfflkghk;g;l

(EGCG) yang termasuk dalam *Green Tea Polyphenols* (GTP) merupakan agen kemopreventif yang paling poten dalam menginduksi apoptosis, menekan pembentukan dan pertumbuhan kanker termasuk kanker kolorektal pada manusia (Shibata *et al.*, 2007).

Teh merupakan minuman yang paling banyak dikonsumsi setelah air. Diperkirakan tidak kurang dari 120 ml setiap harinya teh dikonsumsi setiap orang. Dibandingkan teh hitam, teh hijau mempunyai khasiat lebih baik untuk perawatan kesehatan dan kecantikan. Berbagai penelitian menunjukkan teh hijau dapat bermanfaat untuk mencegah kanker, osteoporosis, penyakit kardiovaskular, aterosklerosis, penyakit ginjal dan dapat meningkatkan kekebalan tubuh (Noni Soraya, 2007).

Pengetahuan mengenai manfaat kesehatan teh, menyebabkan ditambahkan ekstrak teh ke dalam makanan suplemen dan makanan fungsional. Teh mengandung sejumlah zat kimia bioaktif, secara spesifik kaya akan katekin, terutama EGCG yang terbanyak. Katekin dan derivatnya diperkirakan memberikan kontribusi efek positif teh terhadap kesehatan. Katekin dan polifenol teh adalah suatu agen pembasmi spesies oksigen reaktif yang efektif secara *in vitro* dan dapat juga berfungsi secara tidak langsung sebagai antioksidan melalui efek faktor transkripsi dan aktivitas enzimnya. Terjadi peningkatan sementara kapasitas antioksidan plasma di dalam tubuh manusia setelah mengkonsumsi teh dan katekin teh (Frei and Higdon, 2003).

Pada penelitian sebelumnya, terhadap mencit yang diinduksi kolitis dengan *trinitrobenzenesulfonic acid* (TNBS), kelompok mencit yang diberi EGCG mengalami diare ringan dan tidak terjadi penurunan berat badan. Kadar Myeloperoksidase (MPO) pada jaringan juga berkurang secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapatkan vehikulum. Myeloperoksidase (MPO) adalah suatu enzim peroksidase yang banyak terdapat di dalam granulosit neutrofil. MPO merupakan protein lisosom yang disimpan di dalam granula azurophil neutrofil. MPO dapat ditemukan apabila terjadi erupsi oksidatif neutrofil pada saat reaksi imun berlangsung. Efek positif EGCG ini berhubungan

dengan pengurangan aktivasi *nuclear factor-kappaB* (NF- κ B) dan *activator protein-1* (AP-1) secara signifikan, tetapi tidak menurunkan kadar sitokin dalam serum. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EGCG bermanfaat dalam pengobatan kolitis melalui efek-efek imunomodulator yang selektif, yang dapat dimediasi, terutama pada bagian penghambatan NF- κ B dan AP-1 (O'connor, 2007).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa inflamasi yang ditimbulkan oleh *Dextran Sulphate Sodium* (DSS) pada kolon berkurang dengan pemberian *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) *anti-sense oligonucleotide*, *Interleukin-10* (IL-10) rekombinan, inhibisi *5-lipoxygenase* atau aktivitas neutrofil, dan netralisasi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α). Berdasarkan hal-hal di atas maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah EGCG teh hijau dapat mempengaruhi berat badan mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS (Diaz-Granados *et al.*, 2000).

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah *epigallocatechin gallate* teh hijau dapat mencegah penurunan berat badan mencit yang diinduksi kolitis dengan *Dextran Sulphate Sodium* (DSS).

1.3 Maksud dan Tujuan

- Maksud : Mengetahui efek salah satu tanaman terhadap mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Tujuan : Mengetahui efek *epigallocatechin gallate* (EGCG) teh hijau terhadap berat badan mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat Akademis :menambah wawasan bidang farmakologi khususnya mengenai pengaruh *epigallocatechin gallate* (EGCG) teh hijau (*Camellia sinensis L. Kuntz*) terhadap berat badan mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Manfaat Praktis :memberi informasi mengenai manfaat teh hijau, sebagai terapi preventif terhadap penderita gangguan traktus gastrointestinalis.

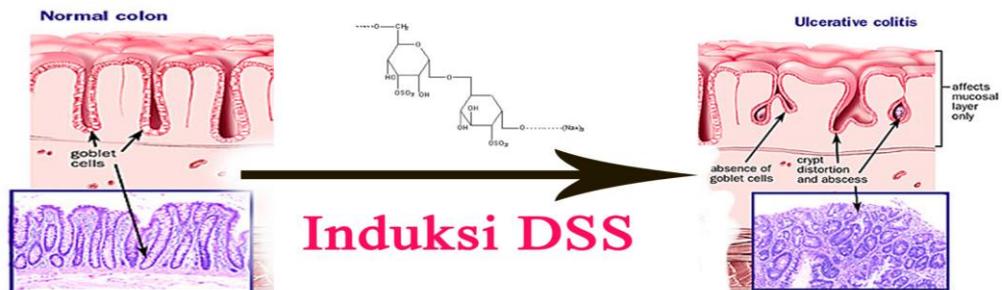
1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

IBD merupakan sekumpulan kelainan yang menyebabkan inflamasi pada saluran cerna. Dua bentuk IBD yang paling umum ditemukan adalah *Crohn's disease* dan *ulcerative colitis* (UC). UC adalah keadaan dengan gambaran inflamasi kronis pada kolon, yaitu berupa kerusakan mukosa dan ulserasi rektum yang menyebar secara proksimal. Biasanya keadaan ini berlangsung secara kronis dan mengarah pada keganasan yaitu karsinoma kolon. Gejala klinis UC merupakan suatu reaksi berulang yang ditandai oleh adanya diare yang disertai darah dan lendir yang kadang bertahan selama beberapa bulan sampai beberapa tahun. UC juga dapat mengakibatkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) pada sel mukosa, yang jika berlangsung secara kronis akan menyebabkan displasia epitel dan berkembang menjadi kanker invasif (Popivanova *et al.*, 2008).

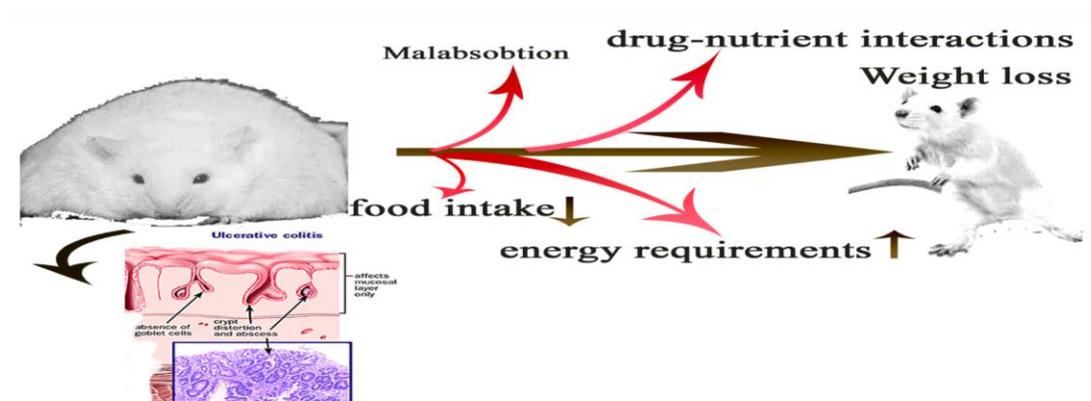
Senyawa sodium sulfat dekstran (DSS) yang diberikan secara oral melalui air minum dapat menginduksi terjadinya kolitis pada mencit dengan gambaran gejala yang sama pada UC pada manusia. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kolitis hanya terjadi pada usus besar dan terutama pada kolon distal dan rektum. Pada

awalnya terlihat infiltrat sel-sel inflamasi yang terdiri dari makrofag, neutrofil dan eosinofil, dilanjutkan dengan kriptitis dan abses kripita dan diakhiri terjadi erosi dan terbentuk ulkus mukosa dengan dasar yang lebar (Stevceva *et al.*, 2001).



Gambar 1.1 Induksi kolitis dengan DSS (hopkins, 2008)

Pada UC sering terjadi penurunan *intake* makanan, malabsorpsi, peningkatan kehilangan nutrisi, peningkatan kebutuhan energi, dan interaksi antara obat dengan nutrisi yang menyebabkan seorang penderita UC mengalami penurunan berat badan (Shamir, 2009).



Gambar 1.2 Mekanisme penurunan berat badan pada tikus yang mengalami kolitis (hopkins, 2008)

Kandungan teh hijau yang paling utama adalah polifenol katekin yaitu

epigallocatechin-3-gallate (EGCG), *epigallocatechin* (EGC), *epicatechin-3-gallate* (ECG), dan *epicatechin* (EC). EGCG merupakan katekin yang terbanyak yaitu 50-80% dari jumlah total katekin di dalam teh. Selain itu teh hijau juga mengandung kafein, vitamin K, flavanol aglikosidik (a.l. *quercetin*, *kaempferol*, *myricetin* dan glikosida), *leucoanthocyanin* dan saponin, sedikit teobromin dan *teofilin*, 6% protein, 8% asam amino (3% *theanin*), dan asam nukleat serta sejumlah kecil mineral, *fluoride*, *phenophytin* a dan b. Teh hijau mempunyai efek farmakologis antara lain menurunkan berat badan, menurunkan kolesterol, trigliserida, glukosa, dapat mencegah karies gigi, antimutagenik, antioksidan, dan antibakteri (Brunetton, 1999; Murase *et al*, 2000, Sueoka *et al.*, 2001).

Epigallocatechin gallate (EGCG) adalah katekin teh hijau yang menunjukkan aktivitas inhibisi terhadap jalur-jalur sinyal yang berkaitan dalam proses inflamasi, termasuk *nuclear factor-kappaB* (NF- κ B) dan *activator protein-1* (AP-1), yang merupakan *inducer* yang berperan penting sebagai mediator *pro-inflammatory* (Coppola D., 2007).

Untuk lebih memahami peranan EGCG teh hijau terhadap berat badan pasien dengan gangguan traktus intestinalis (UC), maka pada penelitian ini dipelajari pengaruh EGCG terhadap berat badan mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.5.2 Hipotesis

Epigallocatechin gallate (EGCG) mencegah penurunan berat badan mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.6 Metodologi Penelitian

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental komparatif laboratorium sungguhan dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL).

Data yang diamati adalah perubahan berat badan dari mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS. Lalu dianalisis secara statistik dengan menggunakan menggunakan uji Kruskal-Wallis H satu arah dengan $\alpha = 0,05$ dan dilanjutkan dengan uji beda rata-rata Mann-Whitney U. Tingkat kemaknaan berdasarkan nilai $p = 0,05$.

1.7 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi Penelitian : Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha
Jl. Suria Sumantri No. 65, Bandung

Waktu Penelitian : Agustus 2009 – Januari 2010