

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan penyakit yang ditandai dengan inflamasi kronik akibat beberapa faktor, yaitu predisposisi genetik, kegagalan regulasi sistem imun, dan ketidakseimbangan mikrobiota pada saluran cerna. IBD meliputi dua kelainan, yaitu kolitis ulserativa (KU) dan *Crohn's disease* (CD) (Danese & Fiocchi, 2011; Turner, 2015).

Insidensi IBD bervariasi di berbagai negara sesuai dengan geografis dan ras. Insidensi tertinggi terjadi di negara belahan bumi utara seperti, Amerika Serikat, Norwegia, Inggris, dan Swedia. Di Amerika Serikat, insidensi kolitis ulserativa sebanyak 35 sampai 100 per 100.000 populasi dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 1:1. IBD dapat meningkatkan risiko timbulnya kanker kolorektal yang berkorelasi dengan luas dan durasi penyakit ini. Berdasarkan penelitian Dharmika tahun 2000, data dari unit endoskopi pada beberapa Rumah Sakit di Jakarta (RS Cipto Mangunkusumo, RS Tebet, RS Siloam Gleaneagles, RS Jakarta) didapatkan data bahwa kasus IBD 5,5% pada 378 total kasus diare kronik, berdarah, dan nyeri perut (Podolsky, 2002; Djojoningrat, 2006; Lakatos, 2006; Gommeaux *et al.*, 2007; Popivanova *et al.*, 2008; Rutgeert *et al.*, 2009).

KU merupakan bentuk penyakit yang tersering dari IBD yang ditandai dengan reaksi inflamasi kronis dengan kerusakan mukosa dan ulserasi yang mengenai *rectum*, menyebar secara proksimal, dan terbatas pada *colon*. KU yang tidak diobati atau KU yang mengenai seluruh *colon* selama lebih dari 10 tahun merupakan predisposisi terjadinya *colorectal cancer* (Popivanova *et al.*, 2008; Danese & Fiocchi, 2011). Etiologi dan patogenesis KU masih belum diketahui secara lengkap, berbagai teori menduga terkait faktor genetik dan lingkungan seperti musin, flora normal maupun patogen. Kelainan genetik pada KU tidak hanya terkait satu gen melainkan beberapa gen dan gen reseptor yang terlibat

dalam respons imun (Podolsky, 2002; Sartor, 2006; Xavier & Podolsky, 2007; Sollid & Johansen, 2008).

Pada KU terjadi respons imun yang berlebihan sehingga menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), sitokin, maupun berbagai mediator inflamasi yang akan mengaktifkan *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B). Inflamasi pada KU menghasilkan radikal bebas yang melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) sehingga akan menyebabkan terjadinya kerusakan DNA. Kerusakan DNA yang luas mengakibatkan terjadinya hiperplasia usus. Dengan demikian, stres oksidatif dan kerusakan selular oksidatif yang merupakan *hallmark* IBD dan berperan penting pada IBD dan *IBD-carcinogenesis* (Gommeaux *et al.*, 2007; Meira *et al.*, 2008).

Senyawa antioksidan merupakan penangkal radikal bebas yang ada dalam tubuh. Tubuh dapat menghasilkan antioksidan endogen secara alamiah dalam upaya menghadapi senyawa radikal bebas, akan tetapi jumlahnya terbatas. Bila radikal bebas dalam tubuh berlebihan maka dibutuhkan senyawa antioksidan eksogen. Salah satu sumber senyawa antioksidan eksogen yaitu buah merah yang berasal dari Papua sudah dipakai turun temurun sebagai tanaman obat (Budi, 2005; Ratnawati *et al.*, 2008; Khiong *et al.*, 2009).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian sari buah merah 0,1 mL setiap hari selama 3 minggu pada mencit model kolitis yang diinduksi DSS dapat menurunkan derajat keparahan penyakit yang ditandai dengan menurunnya nilai *clinical score*, perbaikan gambaran histopatologis (Ratnawati *et al.*, 2008). Pemberian buah merah 0,1 mL pada mencit model kolitis yang diinduksi *Listeria monocytogenes*, meningkatkan proliferasi limfosit, dan menurunkan kadar IFN- γ (Khiong *et al.*, 2009). Pemberian minyak buah merah 0,1 mL pada mencit model kanker kolorektal yang diinduksi DSS dapat memperbaiki *clinical score* dan menurunkan ekspresi COX-2 (Khiong & Andhika, 2012).

Berdasarkan hal-hal di atas perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui peranan buah merah terhadap ekspresi COX-2 pada mencit model kolitis ulserativa.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah minyak buah merah memiliki efek preventif pada mencit model kolitis ulserativa dengan cara menurunkan ekspresi COX-2.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui efek buah merah sebagai tanaman obat yang dapat menghambat kolitis ulserativa.

Tujuan penelitian adalah untuk mengukur atau menilai peranan buah merah dalam menurunkan ekspresi COX-2 pada mencit yang diinduksi kolitis ulserativa.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah memperluas wawasan pembaca mengenai tanaman obat asli Indonesia, khususnya buah merah dalam menghambat kolitis ulserativa pada mencit model kolitis ulserativa.

Manfaat praktis adalah mengeksplorasi potensi buah merah dalam menurunkan ekspresi COX-2 pada mencit kolitis ulserativa.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kolitis ulserativa (KU) adalah salah satu jenis penyakit IBD etiologi dan patogenesisnya belum diketahui secara tepat, berbagai teori menghubungkan berbagai kombinasi faktor berupa perubahan mikrobiota saluran cerna, disfungsi epitel saluran cerna, respons imun saluran cerna (Danese & Fiocchi, 2011; Turner, 2015). Proses Inflamasi juga mengakibatkan teraktifasinya enzim COX-2 dan *5-lipoxygenase* yang menghasilkan PGE₂ dan *leukotriene*, pelepasan berbagai sitokin dan mediator inflamasi lainnya, dan produksi radikal bebas yang jika

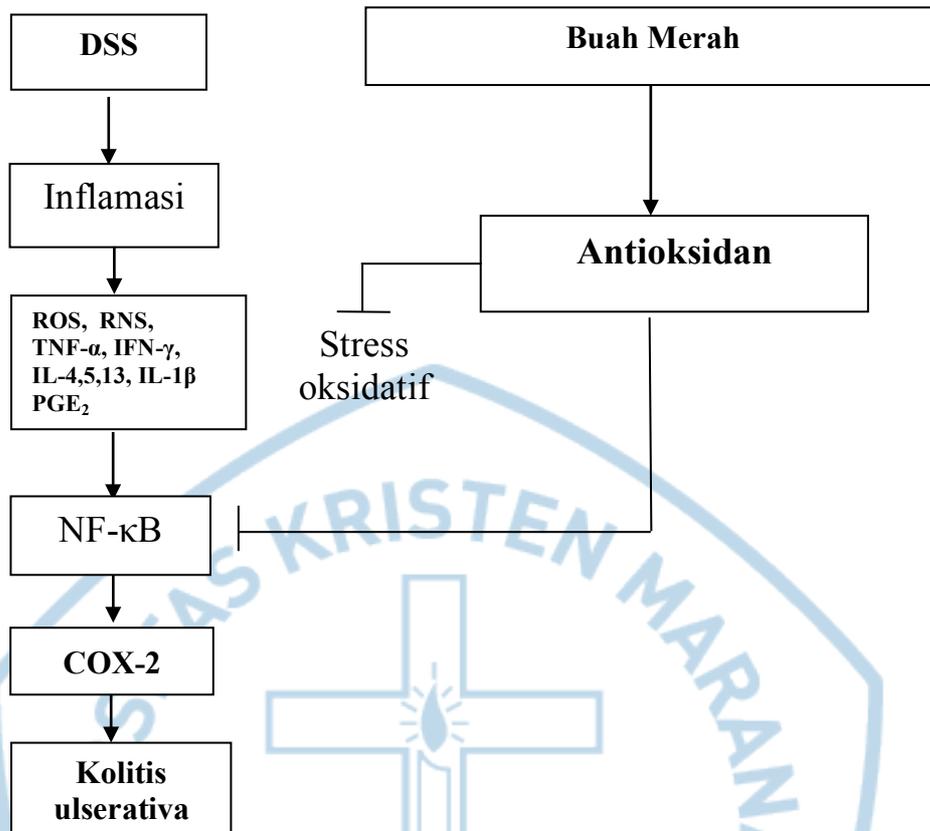
produksi melebihi kapasitas tubuh untuk menetralsir maka timbul keadaan stres oksidatif. Bila stres oksidatif berlangsung terus menerus akan terjadi perubahan struktur DNA dan berakhir menjadi kanker (Xavier & Podolsky, 2007; Novo & Parola, 2008).

Penelitian menunjukkan bahwa OAINS terbukti dapat menghambat aktivitas COX-1 dan COX-2 pada mencit yang induksi kolitis ulserativa dengan pemberian DSS akan mengaktivasi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) pada sel epitel kolon yang selanjutnya menyebabkan peningkatan ekspresi COX-2 dan sitokin proinflamasi lain (Burstein & Fearon, 2008; Meira *et al.*, 2008; Greenhough *et al.*, 2009; Loukanov *et al.*, 2009).

Buah merah mengandung antioksidan, yaitu karoten 12.000 ppm, tokoferol 11.000 ppm, dan β -karoten 7.000 ppm. Antioksidan yang terkandung dalam 100 gram minyak buah merah adalah α -karoten 130 μ g, β -karoten 1,98 μ g, β -kriptosantin 1,46 μ g, dan α -tokoferol atau vitamin E 21,2 mg. Selain itu ternyata buah merah juga mengandung senyawa *phenolic* dan flavonoid (Budi, 2005; Rohman *et al.*, 2010).

Penelitian menunjukkan bahwa β -karoten dapat memperbanyak sel imun, seperti limfosit T, dan sel *natural killer* (NK) (Watson *et al.*, 1991; Kazi *et al.*, 1997), serta penurunan mediator inflamasi antara lain PGE₂, TNF- α , IL-1 β , COX-2, penekanan aktivasi NF- κ B (Bai *et al.*, 2007). Menurut Wahyuniari dkk, menunjukkan bahwa α -tokoferol dapat menghambat faktor transkripsi NF- κ B dan AP-1 (Wahyuniari *et al.*, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Yan dkk, menunjukkan bahwa senyawa antioksidan dapat meningkatkan kadar antibodi, jumlah splenosit, dan massa limpa serta timus (Yan *et al.*, 2007).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian minyak buah merah sebanyak 0,1 mL/hari dapat menurunkan ekspresi COX-2 pada mencit model kanker kolorektal (Khiong & Andhika, 2012). Berdasarkan hal-hal di atas maka penelitian ini dilakukan untuk memberikan gambaran mengenai efek buah merah dalam menghambat produksi COX-2 pada mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS. Skema kerangka pemikiran dapat dilihat pada gambar 1.1.



Gambar 1.1 Skema Kerangka Pemikiran Penelitian

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Minyak buah merah menurunkan ekspresi COX-2 pada mencit model kolitis ulserativa.