

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan suatu kondisi inflamasi kronik yang disebabkan oleh kegagalan regulasi sistem imun, kerentanan genetik, dan rangsangan flora normal di saluran cerna (Kumar *et al.*, 2005).

IBD itu sendiri dapat dibedakan menjadi dua golongan, yaitu Kolitis Ulserativa (KU) dan *Crohn's Disease* (CD). Secara makroskopik dan mikroskopik, keduanya memang berbeda. Pada KU, lesi biasanya terdapat pada kolon distal dan rektum dan menyebar secara kontinu ke arah proksimal, serta menunjukkan gambaran *diffuse lesions*. Pada KU inflamasi berat terjadi pada kolon medial dan distal (Cooper *et al.*, 2000). Sedangkan pada CD lesi biasanya terdapat pada ileum terminalis dan *caecum* dan menunjukkan gambaran *skip lesions* (Bouma dan Strober, 2003; Cho, 2008; Kumar *et al.*, 2005). Etiologi IBD, sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti, tetapi diduga berhubungan dengan beberapa faktor yaitu sistem imun, bakteri, dan faktor lain (Stober *et al.*, 2007). Suatu inflamasi kronik yang berlangsung terus menerus, akan menyebabkan terjadinya displasia sel, produksi berbagai sitokin proinflamasi dan kerusakan DNA pada sel mukosa. Faktor-faktor inilah yang mencentuskan terjadinya suatu keganasan yaitu kanker kolorektal (Meira *et al.*, 2008; Tanaka, 2009).

Gejala klinik IBD secara umum meliputi nyeri abdominal, diare kronik yang disertai darah dan lendir, penurunan berat badan, demam dan adanya massa abdominal (Martins dan Peppercorn, 2004). Penderita IBD biasanya berusia antara 20-40 tahun, namun tidak tertutup kemungkinan menyerang usia yang lebih muda ataupun lebih tua. Insidensi antara pria dan wanita tidak terdapat perbedaan (Mc Cance dan Huether, 2006).

Epidemiologi IBD dengan prevalensi tertinggi adalah Amerika Utara dan Eropa Utara yaitu 100-200 kasus per 100.000 penduduk. Sedangkan Asia dan Afrika memiliki prevalensi KU terendah (Cho, 2008). Insidensi IBD di Indonesia dari data

di unit endoskopi pada beberapa Rumah Sakit di Jakarta (RS Cipto Mangunkusumo, RS Tebet, RS Siloam Gleaneagles, RS Jakarta) didapatkan data bahwa kasus IBD terdapat pada 12,2% dari kasus yang dikirim dengan diare kronik, 3,9% dari kasus dengan *hematochezia*, 25,9% dari kasus dengan diare kronik, berdarah, dan nyeri abdominal (Dharmika Djojoningrat, 2006).

Menurut beberapa penelitian, telah dilaporkan bahwa *Dextran Sulfate Sodium* (DSS) yang diberikan secara oral melalui air minum dapat menginduksi terjadinya KU pada mencit dengan gambaran klinik dan histopatologis sama seperti KU pada manusia (Kim *et al.*, 2006). Pemberian DSS jangka panjang, akan mengakibatkan terjadinya kanker kolorektal karena adanya proses inflamasi yang terjadi secara terus menerus (Popivanova *et al.*, 2008).

Proses inflamasi yang terjadi memicu produksi radikal bebas. Radikal bebas merupakan sekelompok bahan kimia baik atom maupun molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya dan dapat menimbulkan terjadinya stres oksidatif. Radikal bebas ini juga merupakan suatu kelompok bahan kimia dengan reaksi jangka pendek yang memiliki satu atau lebih elektron bebas (Sjamsul Arief, 2007).

Stres oksidatif yang terjadi dapat dinetralisir oleh senyawa antioksidan. Secara fisiologis tubuh akan memproduksi antioksidan endogen untuk mengatasinya, namun seringkali jumlahnya tidak mencukupi untuk menetralkan radikal bebas tersebut. Oleh karena itu, diperlukan suatu senyawa antioksidan eksogen (Rani Sauriasari, 2006). Salah satu sumber senyawa antioksidan eksogen adalah buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.).

Buah merah yang banyak digunakan oleh masyarakat Papua sebagai sumber pangan sehari-hari, beberapa tahun terakhir ini banyak digunakan sebagai obat alternatif dan telah dipercaya oleh masyarakat luas sebagai obat yang dapat meningkatkan kondisi kesehatan dan sistem pertahanan tubuh (I Made Budi, 2005). Berbagai penelitian dilakukan untuk mencari kegunaan buah merah, antara lain sebagai antiinflamasi dan antiiritasi, antibakteri, antidiabetes, immunomodulator, dan yang terpenting sebagai antistres oksidatif (Onny Untung, 2009). Buah merah diketahui memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, antara lain β -karoten,

α -tokoferol, β -*cryptoxanthin* dan asam lemak esensial. Masing-masing senyawa tersebut memiliki peranan yang berbeda-beda antara lain mengurangi reaksi inflamasi dengan menekan produksi berbagai mediator inflamasi, membantu proses regenerasi sel-sel tubuh, dan melindungi membran sel dari berbagai kerusakan jaringan (I Made Budi, 2005). Berbagai penelitian dan penggunaan buah merah sudah banyak dilakukan, antara lain penelitian yang dilakukan oleh Mun'im *et al* pada tahun 2006, yaitu bahwa ekstrak buah merah memiliki efek antikanker. Pemberian ekstrak buah merah mampu menghambat pertumbuhan kanker pada paru-paru tikus putih betina galur Sprague-Dawley yang diinduksi dengan 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA). Kemudian penelitian Khiong *et al* pada tahun 2009 yaitu buah merah memiliki potensi menekan jalur NF- κ B sehingga mengurangi produksi mediator inflamasi yang berperan dalam IBD.

Berdasarkan hal-hal diatas, maka dilakukan penelitian mengenai efek minyak buah merah terhadap gambaran histopatologis kolon mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah yang disusun adalah sebagai berikut:

- Apakah minyak buah merah dapat mengurangi kerusakan histopatologis kolon proksimal mencit model Kolitis Ulserativa.
- Apakah minyak buah merah dapat mengurangi kerusakan histopatologis kolon medial mencit model Kolitis Ulserativa.
- Apakah minyak buah merah dapat mengurangi kerusakan histopatologis kolon distal mencit model Kolitis Ulserativa.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud : mengetahui efek minyak buah merah dalam mengurangi reaksi inflamasi pada penderita Kolitis Ulserativa.

Tujuan : mengetahui pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap gambaran jaringan kolon mencit yang diinduksi kolitis dengan *Dextran Sulfate Sodium* (DSS).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat Akademis : memperluas pengetahuan terutama dalam bidang farmakologi mengenai pengaruh minyak buah merah terhadap perubahan histopatologis jaringan kolon mencit model Kolitis Ulserativa.

Manfaat Praktis : memberikan informasi mengenai manfaat buah merah terhadap penyakit kolitis sebagai upaya kuratifnya.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

KU yang merupakan salah satu jenis *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan penyakit inflamasi kronik yang ditandai dengan kerusakan mukosa kolon dan ulserasi rektum dan menyebar ke arah proksimal dan dapat menyebabkan kerusakan seluruh kolon (Kumar *et al.*, 2005). Secara klinis KU ditandai dengan gejala diare yang disertai lendir bercampur darah yang berlangsung selama beberapa bulan bahkan sampai beberapa tahun.

Berdasarkan penelitian sebelumnya pemberian *Dextran Sulfate Sodium* (DSS) 2,5% secara *ad libitum* dapat menginduksi terjadinya kolitis pada hewan coba mencit kurang lebih setelah 7 hari pemberiannya (Kim *et al.*, 2006). Kolitis yang terjadi pada hewan coba mencit memberikan gambaran klinik dan histopatologis yang menyerupai KU pada manusia yaitu terjadinya kerusakan dari mukosa kolon dan infiltrasi sel-sel radang, yang jika terjadi secara terus menerus akan menyebabkan hiperplasia dan displasia dari epitel dan mengarah kepada keganasan (Stevceva *et al.*, 2001). DSS diketahui merupakan zat berefek toksik secara langsung terhadap epitel

kolon dan gangguan pada barrier epitel kolon, sehingga monosit dan makrofag dapat masuk ke lamina propria dan teraktivasi, yang kemudian akan mengakibatkan dikeluarkannya berbagai sitokin proinflamasi antara lain *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Tumor Growth Factor- β* (TGF- β), *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-3* (IL-3), *Interleukin-5* (IL-5) dan *Interleukin-6* (IL-6) (Podolsky, 2002). Serangkaian respon tersebut terjadi melalui aktivasi sistem imun mukosal melalui Th1 dan Th2 (Kim *et al.*, 2006).

Proses Inflamasi yang terjadi menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas merupakan senyawa kimia yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya dan dapat menimbulkan terjadinya stres oksidatif (Seril *et al.*, 2003).

Antioksidan merupakan suatu substansi yang berfungsi menetralkan stres oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas. Selain itu juga berfungsi mencegah kerusakan sel normal, protein, dan lemak. Antioksidan bekerja dengan cara melengkapi kekurangan elektron pada radikal bebas serta menghambat reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif (Mc Cance dan Huether, 2006). Antioksidan yang dihasilkan di dalam tubuh disebut antioksidan endogen, yang seringkali jumlahnya tidak cukup untuk mengatasi radikal bebas yang terjadi sehingga dibutuhkan antioksidan eksogen (Rani Sauriasari, 2006).

Buah merah merupakan salah satu contoh antioksidan eksogen. Menurut berbagai penelitian, buah merah memiliki kandungan antioksidan dan gizi yang sangat tinggi dan lengkap, antara lain β -karoten, α -tokoferol, *β -cryptoxhantin* dan beberapa asam lemak esensial seperti asam oleat (omega-9), asam linoleat (omega-6), asam linolenat (omega-3), dan dekanolat. Antioksidan sangat diperlukan dalam menangkalkan radikal bebas yang terbentuk akibat suatu proses inflamasi (I Made Budi, 2005). Secara khusus, β -karoten sebagai antioksidan telah diteliti mempunyai kemampuan menangkap oksigen reaktif dan radikal peroksil lalu menetralkannya, menghambat asam arakhidonat menjadi endoperoksida dan menurunkan aktivitas enzim lipooksigenase, sehingga dapat menurunkan dan meminimalkan proses inflamasi. Selain itu β -karoten juga terbukti menekan aktivasi NF- κ B sehingga menghambat produksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-3, IL-5, IL-6 dan TNF- α sehingga proses inflamasi dapat ditekan dan mencegah perkembangan ke arah

karsinogenesis (Bai *et al.*, 2005). Kandungan α -tokoferol berfungsi melindungi membran sel dari berbagai kerusakan jaringan yang ditimbulkan dalam reaksi inflamasi serta mengatur regulasi sel darah merah, pertumbuhan jaringan ikat, dan kontrol genetik pembelahan sel di dalam tubuh (Papas dan Stones, 1997). Kemudian kandungan β -cryptoxanthin yang cukup tinggi juga berfungsi untuk antioksidan biologis yang kuat dengan mekanisme kerjanya menangkal radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan DNA. Berbagai asam lemak esensial yang juga terdapat di dalam buah merah berfungsi memperlancar metabolisme tubuh dan membantu regenerasi sel-sel yang rusak (I Made Budi, 2005).

Berdasarkan hal-hal yang telah diuraikan di atas, penelitian ini dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui apakah minyak buah merah dapat menekan atau mengurangi proses inflamasi dan kerusakan yang terjadi pada kolon mencit model Kolitis Ulserativa.

1.5.2 Hipotesis

- Minyak buah merah mengurangi kerusakan histopatologis kolon proksimal mencit model Kolitis Ulserativa.
- Minyak buah merah mengurangi kerusakan histopatologis kolon medial mencit model Kolitis Ulserativa.
- Minyak buah merah mengurangi kerusakan histopatologis kolon distal mencit model Kolitis Ulserativa.

1.6 Metodologi Penelitian

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorium sungguhan dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL), bersifat komparatif. Hewan uji yang digunakan adalah mencit galur Balb/C jantan berumur 8 minggu dengan berat badan rata-rata 25 gram. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok secara acak lalu masing-masing kelompok diberi perlakuan berbeda-beda sesuai dengan yang ditentukan.

Parameter yang diamati dari penelitian adalah gambaran histopatologis kolon bagian proksimal, medial, dan distal mencit model Kolitis Ulserativa. Kemudian dilakukan analisis secara statistik dengan *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan *Mann Whitney U*.

1.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian : Pusat Penelitian Ilmu kedokteran, Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Maranatha.

Waktu Penelitian : Desember 2010 – Desember 2011.