

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflammatory Bowel Disease (IBD) adalah respon inflamasi kronis pada sistem pencernaan terhadap mikroba normal usus yang tidak terkendali yang diperantarai oleh reaksi imunitas, dimana terjadi *relaps* dan remisi secara bergantian selama bertahun-tahun pada orang yang memiliki kerentanan genetik maupun tidak. Insidensi IBD berbeda-beda tergantung pada letak geografis, tetapi akhir-akhir ini mulai terjadi peningkatan pada daerah yang sebelumnya memiliki insidensi yang rendah. Dua penyakit utama IBD adalah *Crohn's Disease* (CD) dan *ulcerative colitis* (UC) (Turner, 2010; Popivanova *et al.*, 2008; Abraham and Cho, 2009; Burstein and Fearon, 2008; Friedman and Blumberg, 2008; Stenson, 2008; Palmer *et al.*, 2007).

Beberapa model percobaan kolitis telah diperkenalkan untuk mempelajari faktor-faktor yang dapat menginduksi terjadinya kolitis. Salah satu model yang telah dikenal yaitu dengan memberikan *dextran sulfate sodium* (DSS) secara oral pada air minum mencit yang mengakibatkan terjadinya kolitis akut dan kronis yang mirip dengan UC pada manusia (Popivanova *et al.*, 2008; Stevceva *et al.*, 2001; Zheng *et al.*, 2005; Mähler *et al.*, 1998).

Pada mencit yang mengalami defisiensi *plaque Peyer* (PP), pemberian DSS akan menyebabkan reaksi inflamasi yang lebih parah. Hal ini diduga karena terganggunya suatu proses regulasi imun pada sistem pencernaan yang dikenal sebagai *oral tolerance* (Corr *et al.*, 2007; Spahn *et al.*, 2002; Fujihashi *et al.*, 2001; Bouma and Strober, 2003).

Pada saat terjadi inflamasi, neutrofil dan makrofag akan melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). ROS dan RNS merupakan salah satu contoh radikal bebas, yang berfungsi untuk menghancurkan mikroba dan jaringan mati saat terjadi proses inflamasi. *Stress*

oksidatif dan kerusakan selular oksidatif ini merupakan *hallmark* penyakit IBD (Kumar *et al.*, 2010; Gommeaux *et al.*, 2007; Burstein and Fearon, 2008).

Antioksidan adalah suatu kelompok senyawa yang dapat menghambat *stress* oksidatif terhadap sel akibat radikal bebas. Antioksidan ini secara alami ditemukan pada sayur-sayuran dan buah-buahan. Salah satu sumber senyawa antioksidan eksogen adalah buah merah (BM) yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Papua dalam kehidupan sehari-hari (Longe, 2005; Kumar *et al.*, 2010; I Made Budi, 2005; Machmud Yahya dan Bernard Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal diatas, maka penelitian ini dilakukan untuk memberikan gambaran mengenai pengaruh minyak BM sebagai antioksidan sehingga memperbaiki gambaran histologis kolon pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah minyak buah merah dapat memperbaiki gambaran histopatologis kolon pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui khasiat buah merah sebagai tanaman obat asli Indonesia yang mengandung senyawa antioksidan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai peranan buah merah dalam memperbaiki gambaran histopatologis kolon pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah memperluas wawasan pembaca mengenai tanaman obat asli Indonesia, khususnya buah merah sebagai sumber

antioksidan eksogen alami dalam menghambat kolitis pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk menilai potensi buah merah sebagai terapi tambahan dalam mengobati penyakit IBD, khususnya UC.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Pada IBD, sel T CD4⁺ pada lamina propria yang teraktivasi menyekresikan sitokin-sitokin inflamasi. Beberapa di antaranya mengaktifkan sel inflamasi lain (makrofag dan sel B) dan yang lain secara tidak langsung memanggil limfosit lain, leukosit inflamasi, dan sel mononuklear dari aliran darah ke usus melalui reseptor pada leukosit, dan *addressin* pada endotel vaskuler.

Sel T CD4⁺ terdiri dari 3 jenis utama, yaitu T_H1, T_H2, T_H17. T_H1 berperan pada CD, sedangkan pada UC yang berperan adalah T_H2 yang atipikal. T_H2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 dan menyebabkan respon alergi dengan cara mengakumulasi sel B, sel mast, dan sel eosinofil. Pada UC, yang sangat berperan hanya IL-10 dan IL-13, tetapi tidak IL-4, sehingga disebut atipikal.

Pada mencit model kolitis telah dibuktikan bahwa menghilangkan sitokin spesifik (IL-2, IL-10, TGF-) atau reseptornya, menghapus molekul yang berhubungan dengan pengenalan antigen sel T (reseptor antigen sel T) atau mengganggu fungsi *barrier* sel epitel usus dapat menyebabkan kolitis (Popivanova *et al.*, 2008; Stevceva *et al.*, 2001; Friedman and Blumberg, 2008; Bouma and Strober, 2003; Stenson, 2007; Lewis *et al.*, 2008; Mills and Stappenbeck, 2010; Sedlack *et al.*, 2008; Eckman *et al.*, 2010; Roda *et al.*, 2011).

Pada mencit yang mengalami defisiensi PP, pemberian DSS akan menyebabkan terjadi reaksi inflamasi yang lebih parah akibat tidak adanya sel-sel regulator imunitas seperti sel dendritik yang berfungsi menghasilkan IL-10, yang mempengaruhi proses inflamasi pada saluran cerna, serta dalam mekanisme *oral tolerance*; dan sel M yang berfungsi dalam transportasi antigen untuk

dipresentasikan kepada sel limfosit T dan B pada proses *oral tolerance* (Corr *et al.*, 2007; Spahn *et al.*, 2002; Fujihashi *et al.*, 2001; Bouma and Strober, 2003).

Pada saat terjadi inflamasi, neutrofil dan makrofag akan melepaskan ROS dan RNS pada saat terjadi inflamasi. ROS dan RNS merupakan salah satu contoh radikal bebas, yang dihasilkan dalam jumlah yang besar oleh sel leukosit, terutama neutrofil dan makrofag, untuk menghancurkan mikroba dan jaringan mati saat terjadi proses inflamasi. *Stress* oksidatif dan kerusakan selular oksidatif ini merupakan hallmark dari penyakit IBD (Gommeaux *et al.*, 2007; Burstein and Fearon, 2008; Kumar *et al.*, 2010).

Antioksidan adalah adalah suatu kelompok senyawa yang mengikat radikal bebas, sehingga dapat menghambat *stress* oksidatif terhadap sel. Antioksidan secara alami ditemukan pada sayur-sayuran dan buah-buahan. Buah merah adalah salah satu sumber antioksidan eksogen alami seperti karotenoid, beta-karoten, alfa-tokoferol, asam oleat, asam linoleat, asam linolenat dan dekanolat, omega-3 dan omega-9, yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Papua. Buah merah berkhasiat mengendalikan beragam penyakit seperti kanker, hipertensi, dan infeksi (Longe, 2005; Kumar *et al.*, 2010; I Made Budi, 2005; Machmud Yahya dan Bernard Wahyu Wiryanta, 2005).

1.5.2 Hipotesis

- Minyak buah merah memperbaiki gambaran histopatologis kolon pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.6 Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorium sungguhan dengan rancangan acak lengkap (RAL), bersifat komparatif. Mencit dibagi dalam 4 kelompok secara acak dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit dan mendapat perlakuan berbeda.