

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulcerative Colitis (UC) dan *Crohn's Disease* (CD) merupakan penyakit yang termasuk dalam *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dengan awal mula penyebab yang tidak diketahui dengan pasti. Kedua penyakit ini dihubungkan dengan adanya faktor genetik, perubahan fungsi barrier sel epitel, reaksi imun terhadap bakteri intestinal, dan reaksi sel-T yang abnormal (Mc Cance and Huether, 2006).

UC adalah suatu penyakit inflamasi kronik yang menyebabkan ulserasi pada mukosa kolon dan berkembang ke arah proksimal, mulai dari rektum ke kolon. Lesi ini dapat terjadi pada individu dengan rentang usia antara 20-40 tahun. UC menyerang lebih dari 2 juta penduduk di Amerika Serikat. Penyebab UC belum diketahui secara pasti. Faktor diet, infeksi, genetik, dan faktor imun diduga berhubungan dengan penyakit UC (Mc Cance and Huether, 2006).

Plaque Peyer (*Peyer's Patches/PP*), komponen mayor pada *gut associated lymphoreticular tissue* (GALT), merupakan lokasi mayor penyerapan antigen untuk menginduksi respon sekresi antibodi imunoglobulin A (IgA). Selain PP, juga ditemukan *mesenteric lymph nodes* (MLN) pada GALT. Gangguan toleransi mukosa usus terhadap mikroflora normal dan aktivasi respon imun pada GALT menyebabkan terjadinya IBD (Mc Ghee, 2005; Spahn *et al.*, 2002).

Pada individu dengan UC, selain mengalami gangguan pada intestinal juga ditemukan kelainan pada limpa. Limpa merupakan organ yang memiliki fungsi untuk hematopoiesis pada masa fetus, destruksi eritrosit yang telah tua, dan sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit-limfosit yang kemudian akan beredar dalam pembuluh darah. Apabila terdapat gangguan pada limpa baik yang disebabkan oleh inflamasi maupun zat karsinogen, maka limpa tidak bekerja dengan baik (Suttie, 2006).

UC merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya reaksi inflamasi. Proses inflamasi merupakan produk dari radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif dan dapat memperburuk reaksi inflamasi tersebut sehingga mengakibatkan penyakit berkembang ke arah keganasan. Senyawa antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang berada di dalam tubuh. Secara alamiah, tubuh sebenarnya dapat memproduksi antioksidan endogen. Namun, dikarenakan jumlahnya yang terbatas maka dibutuhkan bantuan antioksidan yang berasal dari luar tubuh (Droge, 2002).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan salah satu bahan makanan yang memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi yaitu tokoferol dan karotenoid. Buah merah sangat populer bagi masyarakat Papua dan termasuk tanaman endemik yang tumbuh di hutan-hutan. Secara turun-temurun buah merah menjadi makanan tradisional masyarakat Papua dan sering digunakan dalam acara adat (I Made Budi dan Fandy R.Paimin, 2004). Agar khasiat dan manfaatnya dapat dirasakan oleh masyarakat di luar Papua, dan keawetannya terjaga dalam waktu yang lama, maka Buah merah diolah menjadi minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui bagaimana peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi *plaque peyeri* (PP) yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan menilai berat dan gambaran histopatologis limpa mencit.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah minyak buah merah menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Apakah minyak buah merah menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk melihat peranan minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah untuk menambah pengetahuan pembaca mengenai pengaruh minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Manfaat praktis adalah untuk mengeksplorasi potensi minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis pada limpa mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.5 Kerangka Pemikiran

Crohn's Disease (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) yang termasuk dalam penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu kelainan inflamasi kronik pada traktus gastrointestinalis. Penyebab penyakit IBD yang spesifik belum diketahui secara pasti, namun diduga berhubungan dengan gangguan fungsi imun, faktor genetik, dan abnormalitas mikroflora intestinal (Abdelbaqi *et al.*, 2006).

Pada individu dengan UC ditemukan IgG dan sejumlah sel plasma pada kolon yang mengalami inflamasi. Limfosit (sel T) pada UC memiliki efek sitotoksik pada sel epitel kolon serupa dengan kerusakan yang disebabkan oleh mediator inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *toxic oxygen radicals*, interferon gamma (IFN- γ), dan IL-10 (Mc Cance and Huether, 2006).

Dextran Sulfate Sodium (DSS) yang diberikan secara per oral diketahui dapat menginduksi terjadinya kolitis akut dan kronik (Dieleman *et al.*, 1998), sehingga untuk menginduksi kolitis akut diberikan DSS secara per oral selama 7 hari sedangkan kolitis kronik dilakukan 4 siklus, setiap siklus diberikan DSS per oral selama 7 hari dan diikuti dengan pemberian air distilasi selama 7-10 hari (Obermeier *et al.*, 1999). Pemberian *Azoxymethane* (AOM) yang dikombinasikan dengan DSS diduga dapat menginduksi kolitis menuju ke arah keganasan (Popivanova *et al.*, 2008).

Limpa merupakan organ limfoid sekunder tubuh yang terbesar. Organ ini berfungsi untuk hematopoiesis pada saat fetus, destruksi eritrosit yang telah tua serta sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit yang kemudian diedarkan pada aliran pembuluh darah (Mc Cance and Huether, 2006).

Histologi limpa, dapat ditemukan adanya pulpa alba dan pulpa rubra, yang memiliki fungsinya masing-masing. Pulpa alba merupakan lokasi utama yang berfungsi sebagai respon imunologi dan fagositik. Bila di dalam darah terjadi interaksi antara antigen dengan limfosit, maka akan merangsang timbulnya respon imunologi. Pulpa rubra dapat ditemukan adanya makrofag yang berfungsi dalam fagositosis sel darah merah yang telah tua, rusak, dan mati, mikroorganisme, dan partikel-partikel debris (Mc Cance and Huether, 2006).

Gangguan pada limpa, baik yang disebabkan oleh atrofi, trauma, dan inflamasi, dapat mengakibatkan penurunan fungsi limpa itu sendiri, sehingga fungsi limpa sebagai pendestruksi sel darah merah yang telah tua dan rusak menjadi terganggu. Hal ini ditandai dengan adanya kelainan morfologi sel darah merah daripada yang normal (Mc Cance and Huether, 2006).

Dengan adanya inflamasi kronik, akan mengaktifkan sitokin pro inflamasi seperti TNF, interleukin, dan IFN. Mediator inflamasi yang berperan dalam induksi organ limpa adalah *Lymphotoxin- α* (LT α) dan LT β . LT α dan LT β merupakan anggota dari sitokin TNF. LT $\alpha\beta$ berperan dalam induksi organ limfoid sekunder dan perkembangan limpa. Apabila tidak memiliki LT α maka tidak akan terjadi perkembangan dari PP dan MLN disertai adanya gangguan pada struktur limpa. LT β dibutuhkan untuk perkembangan PP tapi tidak untuk MLN, sehingga

apabila tidak memiliki $LT\beta$, hanya akan terjadi kekurangan PP sedangkan MLN masih ditemukan (Spahn *et al.*, 2002).

Pada UC timbul suatu reaksi inflamasi yang apabila terjadi terus-menerus akan menuju ke arah keganasan. Reaksi inflamasi ini akan menghasilkan radikal bebas yang bila terdapat dalam jumlah berlebih akan membahayakan bagi tubuh.

Stres oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu proses dimana tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Droge, 2002). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu senyawa antioksidan yang berasal dari luar tubuh untuk mengatasi radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh. Salah satu contoh adalah buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.), yang telah digunakan oleh masyarakat Papua dalam kehidupan sehari-hari.

Buah merah dapat tumbuh baik di dataran rendah 40 m dari permukaan laut (dpl) sampai dataran tinggi 2.000 m dpl. Populasi terbanyak terdapat di dataran dengan ketinggian 1.200-2.000 m dpl. Tanaman ini tumbuh di dataran terbuka dan terkena sinar matahari langsung tanpa terhalang tanaman lain. Buah merah memiliki banyak kandungan gizi yang berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Dari kandungan gizi yang ada membuktikan bahwa penduduk Papua yang mengonsumsinya menjadi sehat dan memiliki stamina yang prima. Kuncinya terdapat pada kandungan energi, protein, lemak, kalsium, dan besi (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Sementara itu, kandungan senyawa aktif di dalam minyak buah merah berfungsi dalam membantu pengobatan berbagai macam penyakit. Dari beberapa senyawa aktif tersebut, yang paling berperan adalah tokoferol atau vitamin E yang mencapai 11.000 ppm. Tokoferol memiliki peran yang ampuh sebagai antioksidan yang membantu penyembuhan beberapa jenis penyakit. Fungsinya adalah memperkuat sistem kekebalan tubuh dan menangkal radikal bebas. Sehingga wajar apabila penyakit-penyakit berbahaya seperti kanker, tumor, dan HIV/AIDS

bisa dilawan dengan minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Zat lainnya yang terdapat dalam minyak buah merah adalah beta karoten, yang berfungsi sebagai pemasok vitamin A sehingga beberapa pasien dengan keluhan gangguan pada mata banyak yang mengalami kesembuhan setelah mengonsumsi buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti melakukan penelitian sebagai upaya untuk mengetahui peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan melihat adanya perbaikan pada berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit.

1.6 Hipotesis

- Minyak buah merah memiliki efek menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Minyak buah merah memiliki efek menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.7 Metodologi Penelitian

Data yang diamati pada penelitian ini adalah berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit galur Balb/C jantan. Kemudian, dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan One Way Uji Analisis Varian (ANOVA), dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulcerative Colitis (UC) dan *Crohn's Disease* (CD) merupakan penyakit yang termasuk dalam *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dengan awal mula penyebab yang tidak diketahui dengan pasti. Kedua penyakit ini dihubungkan dengan adanya faktor genetik, perubahan fungsi barrier sel epitel, reaksi imun terhadap bakteri intestinal, dan reaksi sel-T yang abnormal (Mc Cance and Huether, 2006).

UC adalah suatu penyakit inflamasi kronik yang menyebabkan ulserasi pada mukosa kolon dan berkembang ke arah proksimal, mulai dari rektum ke kolon. Lesi ini dapat terjadi pada individu dengan rentang usia antara 20-40 tahun. UC menyerang lebih dari 2 juta penduduk di Amerika Serikat. Penyebab UC belum diketahui secara pasti. Faktor diet, infeksi, genetik, dan faktor imun diduga berhubungan dengan penyakit UC (Mc Cance and Huether, 2006).

Plaque Peyeri (*Peyer's Patches/PP*), komponen mayor pada *gut associated lymphoreticular tissue* (GALT), merupakan lokasi mayor penyerapan antigen untuk menginduksi respon sekresi antibodi imunoglobulin A (IgA). Selain PP, juga ditemukan *mesenteric lymph nodes* (MLN) pada GALT. Gangguan toleransi mukosa usus terhadap mikroflora normal dan aktivasi respon imun pada GALT menyebabkan terjadinya IBD (Mc Ghee, 2005; Spahn *et al.*, 2002).

Pada individu dengan UC, selain mengalami gangguan pada intestinal juga ditemukan kelainan pada limpa. Limpa merupakan organ yang memiliki fungsi untuk hematopoiesis pada masa fetus, destruksi eritrosit yang telah tua, dan sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit-limfosit yang kemudian akan beredar dalam pembuluh darah. Apabila terdapat gangguan pada limpa baik yang disebabkan oleh inflamasi maupun zat karsinogen, maka limpa tidak bekerja dengan baik (Suttie, 2006).

UC merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya reaksi inflamasi. Proses inflamasi merupakan produk dari radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif dan dapat memperburuk reaksi inflamasi tersebut sehingga mengakibatkan penyakit berkembang ke arah keganasan. Senyawa antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang berada di dalam tubuh. Secara alamiah, tubuh sebenarnya dapat memproduksi antioksidan endogen. Namun, dikarenakan jumlahnya yang terbatas maka dibutuhkan bantuan antioksidan yang berasal dari luar tubuh (Droge, 2002).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan salah satu bahan makanan yang memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi yaitu tokoferol dan karotenoid. Buah merah sangat populer bagi masyarakat Papua dan termasuk tanaman endemik yang tumbuh di hutan-hutan. Secara turun-temurun buah merah menjadi makanan tradisional masyarakat Papua dan sering digunakan dalam acara adat (I Made Budi dan Fandy R.Paimin, 2004). Agar khasiat dan manfaatnya dapat dirasakan oleh masyarakat di luar Papua, dan keawetannya terjaga dalam waktu yang lama, maka Buah merah diolah menjadi minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui bagaimana peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi *plaque peyeri* (PP) yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan menilai berat dan gambaran histopatologis limpa mencit.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah minyak buah merah menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Apakah minyak buah merah menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk melihat peranan minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah untuk menambah pengetahuan pembaca mengenai pengaruh minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Manfaat praktis adalah untuk mengeksplorasi potensi minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis pada limpa mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.5 Kerangka Pemikiran

Crohn's Disease (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) yang termasuk dalam penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu kelainan inflamasi kronik pada traktus gastrointestinalis. Penyebab penyakit IBD yang spesifik belum diketahui secara pasti, namun diduga berhubungan dengan gangguan fungsi imun, faktor genetik, dan abnormalitas mikroflora intestinal (Abdelbaqi *et al.*, 2006).

Pada individu dengan UC ditemukan IgG dan sejumlah sel plasma pada kolon yang mengalami inflamasi. Limfosit (sel T) pada UC memiliki efek sitotoksik pada sel epitel kolon serupa dengan kerusakan yang disebabkan oleh mediator inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *toxic oxygen radicals*, interferon gamma (IFN- γ), dan IL-10 (Mc Cance and Huether, 2006).

Dextran Sulfate Sodium (DSS) yang diberikan secara per oral diketahui dapat menginduksi terjadinya kolitis akut dan kronik (Dieleman *et al.*, 1998), sehingga untuk menginduksi kolitis akut diberikan DSS secara per oral selama 7 hari sedangkan kolitis kronik dilakukan 4 siklus, setiap siklus diberikan DSS per oral selama 7 hari dan diikuti dengan pemberian air distilasi selama 7-10 hari (Obermeier *et al.*, 1999). Pemberian *Azoxymethane* (AOM) yang dikombinasikan dengan DSS diduga dapat menginduksi kolitis menuju ke arah keganasan (Popivanova *et al.*, 2008).

Limpa merupakan organ limfoid sekunder tubuh yang terbesar. Organ ini berfungsi untuk hematopoiesis pada saat fetus, destruksi eritrosit yang telah tua serta sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit yang kemudian diedarkan pada aliran pembuluh darah (Mc Cance and Huether, 2006).

Histologi limpa, dapat ditemukan adanya pulpa alba dan pulpa rubra, yang memiliki fungsinya masing-masing. Pulpa alba merupakan lokasi utama yang berfungsi sebagai respon imunologi dan fagositik. Bila di dalam darah terjadi interaksi antara antigen dengan limfosit, maka akan merangsang timbulnya respon imunologi. Pulpa rubra dapat ditemukan adanya makrofag yang berfungsi dalam fagositosis sel darah merah yang telah tua, rusak, dan mati, mikroorganisme, dan partikel-partikel debris (Mc Cance and Huether, 2006).

Gangguan pada limpa, baik yang disebabkan oleh atrofi, trauma, dan inflamasi, dapat mengakibatkan penurunan fungsi limpa itu sendiri, sehingga fungsi limpa sebagai pendestruksi sel darah merah yang telah tua dan rusak menjadi terganggu. Hal ini ditandai dengan adanya kelainan morfologi sel darah merah daripada yang normal (Mc Cance and Huether, 2006).

Dengan adanya inflamasi kronik, akan mengaktifkan sitokin pro inflamasi seperti TNF, interleukin, dan IFN. Mediator inflamasi yang berperan dalam induksi organ limpa adalah *Lymphotoxin- α* (LT α) dan LT β . LT α dan LT β merupakan anggota dari sitokin TNF. LT $\alpha\beta$ berperan dalam induksi organ limfoid sekunder dan perkembangan limpa. Apabila tidak memiliki LT α maka tidak akan terjadi perkembangan dari PP dan MLN disertai adanya gangguan pada struktur limpa. LT β dibutuhkan untuk perkembangan PP tapi tidak untuk MLN, sehingga

apabila tidak memiliki $LT\beta$, hanya akan terjadi kekurangan PP sedangkan MLN masih ditemukan (Spahn *et al.*, 2002).

Pada UC timbul suatu reaksi inflamasi yang apabila terjadi terus-menerus akan menuju ke arah keganasan. Reaksi inflamasi ini akan menghasilkan radikal bebas yang bila terdapat dalam jumlah berlebih akan membahayakan bagi tubuh.

Stres oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu proses dimana tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Droge, 2002). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu senyawa antioksidan yang berasal dari luar tubuh untuk mengatasi radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh. Salah satu contoh adalah buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.), yang telah digunakan oleh masyarakat Papua dalam kehidupan sehari-hari.

Buah merah dapat tumbuh baik di dataran rendah 40 m dari permukaan laut (dpl) sampai dataran tinggi 2.000 m dpl. Populasi terbanyak terdapat di dataran dengan ketinggian 1.200-2.000 m dpl. Tanaman ini tumbuh di dataran terbuka dan terkena sinar matahari langsung tanpa terhalang tanaman lain. Buah merah memiliki banyak kandungan gizi yang berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Dari kandungan gizi yang ada membuktikan bahwa penduduk Papua yang mengonsumsinya menjadi sehat dan memiliki stamina yang prima. Kuncinya terdapat pada kandungan energi, protein, lemak, kalsium, dan besi (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Sementara itu, kandungan senyawa aktif di dalam minyak buah merah berfungsi dalam membantu pengobatan berbagai macam penyakit. Dari beberapa senyawa aktif tersebut, yang paling berperan adalah tokoferol atau vitamin E yang mencapai 11.000 ppm. Tokoferol memiliki peran yang ampuh sebagai antioksidan yang membantu penyembuhan beberapa jenis penyakit. Fungsinya adalah memperkuat sistem kekebalan tubuh dan menangkal radikal bebas. Sehingga wajar apabila penyakit-penyakit berbahaya seperti kanker, tumor, dan HIV/AIDS

bisa dilawan dengan minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Zat lainnya yang terdapat dalam minyak buah merah adalah beta karoten, yang berfungsi sebagai pemasok vitamin A sehingga beberapa pasien dengan keluhan gangguan pada mata banyak yang mengalami kesembuhan setelah mengonsumsi buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti melakukan penelitian sebagai upaya untuk mengetahui peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan melihat adanya perbaikan pada berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit.

1.6 Hipotesis

- Minyak buah merah memiliki efek menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Minyak buah merah memiliki efek menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.7 Metodologi Penelitian

Data yang diamati pada penelitian ini adalah berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit galur Balb/C jantan. Kemudian, dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan One Way Uji Analisis Varian (ANOVA), dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulcerative Colitis (UC) dan *Crohn's Disease* (CD) merupakan penyakit yang termasuk dalam *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dengan awal mula penyebab yang tidak diketahui dengan pasti. Kedua penyakit ini dihubungkan dengan adanya faktor genetik, perubahan fungsi barrier sel epitel, reaksi imun terhadap bakteri intestinal, dan reaksi sel-T yang abnormal (Mc Cance and Huether, 2006).

UC adalah suatu penyakit inflamasi kronik yang menyebabkan ulserasi pada mukosa kolon dan berkembang ke arah proksimal, mulai dari rektum ke kolon. Lesi ini dapat terjadi pada individu dengan rentang usia antara 20-40 tahun. UC menyerang lebih dari 2 juta penduduk di Amerika Serikat. Penyebab UC belum diketahui secara pasti. Faktor diet, infeksi, genetik, dan faktor imun diduga berhubungan dengan penyakit UC (Mc Cance and Huether, 2006).

Plaque Peyer (*Peyer's Patches/PP*), komponen mayor pada *gut associated lymphoreticular tissue* (GALT), merupakan lokasi mayor penyerapan antigen untuk menginduksi respon sekresi antibodi imunoglobulin A (IgA). Selain PP, juga ditemukan *mesenteric lymph nodes* (MLN) pada GALT. Gangguan toleransi mukosa usus terhadap mikroflora normal dan aktivasi respon imun pada GALT menyebabkan terjadinya IBD (Mc Ghee, 2005; Spahn *et al.*, 2002).

Pada individu dengan UC, selain mengalami gangguan pada intestinal juga ditemukan kelainan pada limpa. Limpa merupakan organ yang memiliki fungsi untuk hematopoiesis pada masa fetus, destruksi eritrosit yang telah tua, dan sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit-limfosit yang kemudian akan beredar dalam pembuluh darah. Apabila terdapat gangguan pada limpa baik yang disebabkan oleh inflamasi maupun zat karsinogen, maka limpa tidak bekerja dengan baik (Suttie, 2006).

UC merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya reaksi inflamasi. Proses inflamasi merupakan produk dari radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif dan dapat memperburuk reaksi inflamasi tersebut sehingga mengakibatkan penyakit berkembang ke arah keganasan. Senyawa antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang berada di dalam tubuh. Secara alamiah, tubuh sebenarnya dapat memproduksi antioksidan endogen. Namun, dikarenakan jumlahnya yang terbatas maka dibutuhkan bantuan antioksidan yang berasal dari luar tubuh (Droge, 2002).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan salah satu bahan makanan yang memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi yaitu tokoferol dan karotenoid. Buah merah sangat populer bagi masyarakat Papua dan termasuk tanaman endemik yang tumbuh di hutan-hutan. Secara turun-temurun buah merah menjadi makanan tradisional masyarakat Papua dan sering digunakan dalam acara adat (I Made Budi dan Fandy R.Paimin, 2004). Agar khasiat dan manfaatnya dapat dirasakan oleh masyarakat di luar Papua, dan keawetannya terjaga dalam waktu yang lama, maka Buah merah diolah menjadi minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui bagaimana peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi *plaque peyeri* (PP) yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan menilai berat dan gambaran histopatologis limpa mencit.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah minyak buah merah menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Apakah minyak buah merah menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk melihat peranan minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah untuk menambah pengetahuan pembaca mengenai pengaruh minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Manfaat praktis adalah untuk mengeksplorasi potensi minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis pada limpa mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.5 Kerangka Pemikiran

Crohn's Disease (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) yang termasuk dalam penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu kelainan inflamasi kronik pada traktus gastrointestinalis. Penyebab penyakit IBD yang spesifik belum diketahui secara pasti, namun diduga berhubungan dengan gangguan fungsi imun, faktor genetik, dan abnormalitas mikroflora intestinal (Abdelbaqi *et al.*, 2006).

Pada individu dengan UC ditemukan IgG dan sejumlah sel plasma pada kolon yang mengalami inflamasi. Limfosit (sel T) pada UC memiliki efek sitotoksik pada sel epitel kolon serupa dengan kerusakan yang disebabkan oleh mediator inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *toxic oxygen radicals*, interferon gamma (IFN- γ), dan IL-10 (Mc Cance and Huether, 2006).

Dextran Sulfate Sodium (DSS) yang diberikan secara per oral diketahui dapat menginduksi terjadinya kolitis akut dan kronik (Dieleman *et al.*, 1998), sehingga untuk menginduksi kolitis akut diberikan DSS secara per oral selama 7 hari sedangkan kolitis kronik dilakukan 4 siklus, setiap siklus diberikan DSS per oral selama 7 hari dan diikuti dengan pemberian air distilasi selama 7-10 hari (Obermeier *et al.*, 1999). Pemberian *Azoxymethane* (AOM) yang dikombinasikan dengan DSS diduga dapat menginduksi kolitis menuju ke arah keganasan (Popivanova *et al.*, 2008).

Limpa merupakan organ limfoid sekunder tubuh yang terbesar. Organ ini berfungsi untuk hematopoiesis pada saat fetus, destruksi eritrosit yang telah tua serta sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit yang kemudian diedarkan pada aliran pembuluh darah (Mc Cance and Huether, 2006).

Histologi limpa, dapat ditemukan adanya pulpa alba dan pulpa rubra, yang memiliki fungsinya masing-masing. Pulpa alba merupakan lokasi utama yang berfungsi sebagai respon imunologi dan fagositik. Bila di dalam darah terjadi interaksi antara antigen dengan limfosit, maka akan merangsang timbulnya respon imunologi. Pulpa rubra dapat ditemukan adanya makrofag yang berfungsi dalam fagositosis sel darah merah yang telah tua, rusak, dan mati, mikroorganisme, dan partikel-partikel debris (Mc Cance and Huether, 2006).

Gangguan pada limpa, baik yang disebabkan oleh atrofi, trauma, dan inflamasi, dapat mengakibatkan penurunan fungsi limpa itu sendiri, sehingga fungsi limpa sebagai pendestruksi sel darah merah yang telah tua dan rusak menjadi terganggu. Hal ini ditandai dengan adanya kelainan morfologi sel darah merah daripada yang normal (Mc Cance and Huether, 2006).

Dengan adanya inflamasi kronik, akan mengaktifkan sitokin pro inflamasi seperti TNF, interleukin, dan IFN. Mediator inflamasi yang berperan dalam induksi organ limpa adalah *Lymphotoxin- α* (LT α) dan LT β . LT α dan LT β merupakan anggota dari sitokin TNF. LT $\alpha\beta$ berperan dalam induksi organ limfoid sekunder dan perkembangan limpa. Apabila tidak memiliki LT α maka tidak akan terjadi perkembangan dari PP dan MLN disertai adanya gangguan pada struktur limpa. LT β dibutuhkan untuk perkembangan PP tapi tidak untuk MLN, sehingga

apabila tidak memiliki $LT\beta$, hanya akan terjadi kekurangan PP sedangkan MLN masih ditemukan (Spahn *et al.*, 2002).

Pada UC timbul suatu reaksi inflamasi yang apabila terjadi terus-menerus akan menuju ke arah keganasan. Reaksi inflamasi ini akan menghasilkan radikal bebas yang bila terdapat dalam jumlah berlebih akan membahayakan bagi tubuh.

Stres oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu proses dimana tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Droge, 2002). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu senyawa antioksidan yang berasal dari luar tubuh untuk mengatasi radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh. Salah satu contoh adalah buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.), yang telah digunakan oleh masyarakat Papua dalam kehidupan sehari-hari.

Buah merah dapat tumbuh baik di dataran rendah 40 m dari permukaan laut (dpl) sampai dataran tinggi 2.000 m dpl. Populasi terbanyak terdapat di dataran dengan ketinggian 1.200-2.000 m dpl. Tanaman ini tumbuh di dataran terbuka dan terkena sinar matahari langsung tanpa terhalang tanaman lain. Buah merah memiliki banyak kandungan gizi yang berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Dari kandungan gizi yang ada membuktikan bahwa penduduk Papua yang mengonsumsinya menjadi sehat dan memiliki stamina yang prima. Kuncinya terdapat pada kandungan energi, protein, lemak, kalsium, dan besi (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Sementara itu, kandungan senyawa aktif di dalam minyak buah merah berfungsi dalam membantu pengobatan berbagai macam penyakit. Dari beberapa senyawa aktif tersebut, yang paling berperan adalah tokoferol atau vitamin E yang mencapai 11.000 ppm. Tokoferol memiliki peran yang ampuh sebagai antioksidan yang membantu penyembuhan beberapa jenis penyakit. Fungsinya adalah memperkuat sistem kekebalan tubuh dan menangkal radikal bebas. Sehingga wajar apabila penyakit-penyakit berbahaya seperti kanker, tumor, dan HIV/AIDS

bisa dilawan dengan minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Zat lainnya yang terdapat dalam minyak buah merah adalah beta karoten, yang berfungsi sebagai pemasok vitamin A sehingga beberapa pasien dengan keluhan gangguan pada mata banyak yang mengalami kesembuhan setelah mengonsumsi buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti melakukan penelitian sebagai upaya untuk mengetahui peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan melihat adanya perbaikan pada berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit.

1.6 Hipotesis

- Minyak buah merah memiliki efek menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Minyak buah merah memiliki efek menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.7 Metodologi Penelitian

Data yang diamati pada penelitian ini adalah berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit galur Balb/C jantan. Kemudian, dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan One Way Uji Analisis Varian (ANOVA), dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulcerative Colitis (UC) dan *Crohn's Disease* (CD) merupakan penyakit yang termasuk dalam *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dengan awal mula penyebab yang tidak diketahui dengan pasti. Kedua penyakit ini dihubungkan dengan adanya faktor genetik, perubahan fungsi barrier sel epitel, reaksi imun terhadap bakteri intestinal, dan reaksi sel-T yang abnormal (Mc Cance and Huether, 2006).

UC adalah suatu penyakit inflamasi kronik yang menyebabkan ulserasi pada mukosa kolon dan berkembang ke arah proksimal, mulai dari rektum ke kolon. Lesi ini dapat terjadi pada individu dengan rentang usia antara 20-40 tahun. UC menyerang lebih dari 2 juta penduduk di Amerika Serikat. Penyebab UC belum diketahui secara pasti. Faktor diet, infeksi, genetik, dan faktor imun diduga berhubungan dengan penyakit UC (Mc Cance and Huether, 2006).

Plaque Peyerii (*Peyer's Patches/PP*), komponen mayor pada *gut associated lymphoreticular tissue* (GALT), merupakan lokasi mayor penyerapan antigen untuk menginduksi respon sekresi antibodi imunoglobulin A (IgA). Selain PP, juga ditemukan *mesenteric lymph nodes* (MLN) pada GALT. Gangguan toleransi mukosa usus terhadap mikroflora normal dan aktivasi respon imun pada GALT menyebabkan terjadinya IBD (Mc Ghee, 2005; Spahn *et al.*, 2002).

Pada individu dengan UC, selain mengalami gangguan pada intestinal juga ditemukan kelainan pada limpa. Limpa merupakan organ yang memiliki fungsi untuk hematopoiesis pada masa fetus, destruksi eritrosit yang telah tua, dan sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit-limfosit yang kemudian akan beredar dalam pembuluh darah. Apabila terdapat gangguan pada limpa baik yang disebabkan oleh inflamasi maupun zat karsinogen, maka limpa tidak bekerja dengan baik (Suttie, 2006).

UC merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya reaksi inflamasi. Proses inflamasi merupakan produk dari radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif dan dapat memperburuk reaksi inflamasi tersebut sehingga mengakibatkan penyakit berkembang ke arah keganasan. Senyawa antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang berada di dalam tubuh. Secara alamiah, tubuh sebenarnya dapat memproduksi antioksidan endogen. Namun, dikarenakan jumlahnya yang terbatas maka dibutuhkan bantuan antioksidan yang berasal dari luar tubuh (Droge, 2002).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan salah satu bahan makanan yang memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi yaitu tokoferol dan karotenoid. Buah merah sangat populer bagi masyarakat Papua dan termasuk tanaman endemik yang tumbuh di hutan-hutan. Secara turun-temurun buah merah menjadi makanan tradisional masyarakat Papua dan sering digunakan dalam acara adat (I Made Budi dan Fandy R.Paimin, 2004). Agar khasiat dan manfaatnya dapat dirasakan oleh masyarakat di luar Papua, dan keawetannya terjaga dalam waktu yang lama, maka Buah merah diolah menjadi minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui bagaimana peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi *plaque peyeri* (PP) yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan menilai berat dan gambaran histopatologis limpa mencit.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah minyak buah merah menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Apakah minyak buah merah menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk melihat peranan minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah untuk menambah pengetahuan pembaca mengenai pengaruh minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Manfaat praktis adalah untuk mengeksplorasi potensi minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis pada limpa mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.5 Kerangka Pemikiran

Crohn's Disease (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) yang termasuk dalam penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu kelainan inflamasi kronik pada traktus gastrointestinalis. Penyebab penyakit IBD yang spesifik belum diketahui secara pasti, namun diduga berhubungan dengan gangguan fungsi imun, faktor genetik, dan abnormalitas mikroflora intestinal (Abdelbaqi *et al.*, 2006).

Pada individu dengan UC ditemukan IgG dan sejumlah sel plasma pada kolon yang mengalami inflamasi. Limfosit (sel T) pada UC memiliki efek sitotoksik pada sel epitel kolon serupa dengan kerusakan yang disebabkan oleh mediator inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *toxic oxygen radicals*, interferon gamma (IFN- γ), dan IL-10 (Mc Cance and Huether, 2006).

Dextran Sulfate Sodium (DSS) yang diberikan secara per oral diketahui dapat menginduksi terjadinya kolitis akut dan kronik (Dieleman *et al.*, 1998), sehingga untuk menginduksi kolitis akut diberikan DSS secara per oral selama 7 hari sedangkan kolitis kronik dilakukan 4 siklus, setiap siklus diberikan DSS per oral selama 7 hari dan diikuti dengan pemberian air distilasi selama 7-10 hari (Obermeier *et al.*, 1999). Pemberian *Azoxymethane* (AOM) yang dikombinasikan dengan DSS diduga dapat menginduksi kolitis menuju ke arah keganasan (Popivanova *et al.*, 2008).

Limpa merupakan organ limfoid sekunder tubuh yang terbesar. Organ ini berfungsi untuk hematopoiesis pada saat fetus, destruksi eritrosit yang telah tua serta sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit yang kemudian diedarkan pada aliran pembuluh darah (Mc Cance and Huether, 2006).

Histologi limpa, dapat ditemukan adanya pulpa alba dan pulpa rubra, yang memiliki fungsinya masing-masing. Pulpa alba merupakan lokasi utama yang berfungsi sebagai respon imunologi dan fagositik. Bila di dalam darah terjadi interaksi antara antigen dengan limfosit, maka akan merangsang timbulnya respon imunologi. Pulpa rubra dapat ditemukan adanya makrofag yang berfungsi dalam fagositosis sel darah merah yang telah tua, rusak, dan mati, mikroorganisme, dan partikel-partikel debris (Mc Cance and Huether, 2006).

Gangguan pada limpa, baik yang disebabkan oleh atrofi, trauma, dan inflamasi, dapat mengakibatkan penurunan fungsi limpa itu sendiri, sehingga fungsi limpa sebagai pendestruksi sel darah merah yang telah tua dan rusak menjadi terganggu. Hal ini ditandai dengan adanya kelainan morfologi sel darah merah daripada yang normal (Mc Cance and Huether, 2006).

Dengan adanya inflamasi kronik, akan mengaktifkan sitokin pro inflamasi seperti TNF, interleukin, dan IFN. Mediator inflamasi yang berperan dalam induksi organ limpa adalah *Lymphotoxin- α* (LT α) dan LT β . LT α dan LT β merupakan anggota dari sitokin TNF. LT $\alpha\beta$ berperan dalam induksi organ limfoid sekunder dan perkembangan limpa. Apabila tidak memiliki LT α maka tidak akan terjadi perkembangan dari PP dan MLN disertai adanya gangguan pada struktur limpa. LT β dibutuhkan untuk perkembangan PP tapi tidak untuk MLN, sehingga

apabila tidak memiliki $LT\beta$, hanya akan terjadi kekurangan PP sedangkan MLN masih ditemukan (Spahn *et al.*, 2002).

Pada UC timbul suatu reaksi inflamasi yang apabila terjadi terus-menerus akan menuju ke arah keganasan. Reaksi inflamasi ini akan menghasilkan radikal bebas yang bila terdapat dalam jumlah berlebih akan membahayakan bagi tubuh.

Stres oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu proses dimana tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Droge, 2002). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu senyawa antioksidan yang berasal dari luar tubuh untuk mengatasi radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh. Salah satu contoh adalah buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.), yang telah digunakan oleh masyarakat Papua dalam kehidupan sehari-hari.

Buah merah dapat tumbuh baik di dataran rendah 40 m dari permukaan laut (dpl) sampai dataran tinggi 2.000 m dpl. Populasi terbanyak terdapat di dataran dengan ketinggian 1.200-2.000 m dpl. Tanaman ini tumbuh di dataran terbuka dan terkena sinar matahari langsung tanpa terhalang tanaman lain. Buah merah memiliki banyak kandungan gizi yang berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Dari kandungan gizi yang ada membuktikan bahwa penduduk Papua yang mengonsumsinya menjadi sehat dan memiliki stamina yang prima. Kuncinya terdapat pada kandungan energi, protein, lemak, kalsium, dan besi (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Sementara itu, kandungan senyawa aktif di dalam minyak buah merah berfungsi dalam membantu pengobatan berbagai macam penyakit. Dari beberapa senyawa aktif tersebut, yang paling berperan adalah tokoferol atau vitamin E yang mencapai 11.000 ppm. Tokoferol memiliki peran yang ampuh sebagai antioksidan yang membantu penyembuhan beberapa jenis penyakit. Fungsinya adalah memperkuat sistem kekebalan tubuh dan menangkal radikal bebas. Sehingga wajar apabila penyakit-penyakit berbahaya seperti kanker, tumor, dan HIV/AIDS

bisa dilawan dengan minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Zat lainnya yang terdapat dalam minyak buah merah adalah beta karoten, yang berfungsi sebagai pemasok vitamin A sehingga beberapa pasien dengan keluhan gangguan pada mata banyak yang mengalami kesembuhan setelah mengonsumsi buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti melakukan penelitian sebagai upaya untuk mengetahui peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan melihat adanya perbaikan pada berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit.

1.6 Hipotesis

- Minyak buah merah memiliki efek menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Minyak buah merah memiliki efek menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.7 Metodologi Penelitian

Data yang diamati pada penelitian ini adalah berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit galur Balb/C jantan. Kemudian, dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan One Way Uji Analisis Varian (ANOVA), dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulcerative Colitis (UC) dan *Crohn's Disease* (CD) merupakan penyakit yang termasuk dalam *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dengan awal mula penyebab yang tidak diketahui dengan pasti. Kedua penyakit ini dihubungkan dengan adanya faktor genetik, perubahan fungsi barrier sel epitel, reaksi imun terhadap bakteri intestinal, dan reaksi sel-T yang abnormal (Mc Cance and Huether, 2006).

UC adalah suatu penyakit inflamasi kronik yang menyebabkan ulserasi pada mukosa kolon dan berkembang ke arah proksimal, mulai dari rektum ke kolon. Lesi ini dapat terjadi pada individu dengan rentang usia antara 20-40 tahun. UC menyerang lebih dari 2 juta penduduk di Amerika Serikat. Penyebab UC belum diketahui secara pasti. Faktor diet, infeksi, genetik, dan faktor imun diduga berhubungan dengan penyakit UC (Mc Cance and Huether, 2006).

Plaque Peyer (*Peyer's Patches/PP*), komponen mayor pada *gut associated lymphoreticular tissue* (GALT), merupakan lokasi mayor penyerapan antigen untuk menginduksi respon sekresi antibodi imunoglobulin A (IgA). Selain PP, juga ditemukan *mesenteric lymph nodes* (MLN) pada GALT. Gangguan toleransi mukosa usus terhadap mikroflora normal dan aktivasi respon imun pada GALT menyebabkan terjadinya IBD (Mc Ghee, 2005; Spahn *et al.*, 2002).

Pada individu dengan UC, selain mengalami gangguan pada intestinal juga ditemukan kelainan pada limpa. Limpa merupakan organ yang memiliki fungsi untuk hematopoiesis pada masa fetus, destruksi eritrosit yang telah tua, dan sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit-limfosit yang kemudian akan beredar dalam pembuluh darah. Apabila terdapat gangguan pada limpa baik yang disebabkan oleh inflamasi maupun zat karsinogen, maka limpa tidak bekerja dengan baik (Suttie, 2006).

UC merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya reaksi inflamasi. Proses inflamasi merupakan produk dari radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif dan dapat memperburuk reaksi inflamasi tersebut sehingga mengakibatkan penyakit berkembang ke arah keganasan. Senyawa antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang berada di dalam tubuh. Secara alamiah, tubuh sebenarnya dapat memproduksi antioksidan endogen. Namun, dikarenakan jumlahnya yang terbatas maka dibutuhkan bantuan antioksidan yang berasal dari luar tubuh (Droge, 2002).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan salah satu bahan makanan yang memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi yaitu tokoferol dan karotenoid. Buah merah sangat populer bagi masyarakat Papua dan termasuk tanaman endemik yang tumbuh di hutan-hutan. Secara turun-temurun buah merah menjadi makanan tradisional masyarakat Papua dan sering digunakan dalam acara adat (I Made Budi dan Fandy R.Paimin, 2004). Agar khasiat dan manfaatnya dapat dirasakan oleh masyarakat di luar Papua, dan keawetannya terjaga dalam waktu yang lama, maka Buah merah diolah menjadi minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui bagaimana peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi *plaque peyeri* (PP) yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan menilai berat dan gambaran histopatologis limpa mencit.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah minyak buah merah menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Apakah minyak buah merah menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk melihat peranan minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah untuk menambah pengetahuan pembaca mengenai pengaruh minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Manfaat praktis adalah untuk mengeksplorasi potensi minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis pada limpa mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.5 Kerangka Pemikiran

Crohn's Disease (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) yang termasuk dalam penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu kelainan inflamasi kronik pada traktus gastrointestinalis. Penyebab penyakit IBD yang spesifik belum diketahui secara pasti, namun diduga berhubungan dengan gangguan fungsi imun, faktor genetik, dan abnormalitas mikroflora intestinal (Abdelbaqi *et al.*, 2006).

Pada individu dengan UC ditemukan IgG dan sejumlah sel plasma pada kolon yang mengalami inflamasi. Limfosit (sel T) pada UC memiliki efek sitotoksik pada sel epitel kolon serupa dengan kerusakan yang disebabkan oleh mediator inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *toxic oxygen radicals*, interferon gamma (IFN- γ), dan IL-10 (Mc Cance and Huether, 2006).

Dextran Sulfate Sodium (DSS) yang diberikan secara per oral diketahui dapat menginduksi terjadinya kolitis akut dan kronik (Dieleman *et al.*, 1998), sehingga untuk menginduksi kolitis akut diberikan DSS secara per oral selama 7 hari sedangkan kolitis kronik dilakukan 4 siklus, setiap siklus diberikan DSS per oral selama 7 hari dan diikuti dengan pemberian air distilasi selama 7-10 hari (Obermeier *et al.*, 1999). Pemberian *Azoxymethane* (AOM) yang dikombinasikan dengan DSS diduga dapat menginduksi kolitis menuju ke arah keganasan (Popivanova *et al.*, 2008).

Limpa merupakan organ limfoid sekunder tubuh yang terbesar. Organ ini berfungsi untuk hematopoiesis pada saat fetus, destruksi eritrosit yang telah tua serta sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit yang kemudian diedarkan pada aliran pembuluh darah (Mc Cance and Huether, 2006).

Histologi limpa, dapat ditemukan adanya pulpa alba dan pulpa rubra, yang memiliki fungsinya masing-masing. Pulpa alba merupakan lokasi utama yang berfungsi sebagai respon imunologi dan fagositik. Bila di dalam darah terjadi interaksi antara antigen dengan limfosit, maka akan merangsang timbulnya respon imunologi. Pulpa rubra dapat ditemukan adanya makrofag yang berfungsi dalam fagositosis sel darah merah yang telah tua, rusak, dan mati, mikroorganisme, dan partikel-partikel debris (Mc Cance and Huether, 2006).

Gangguan pada limpa, baik yang disebabkan oleh atrofi, trauma, dan inflamasi, dapat mengakibatkan penurunan fungsi limpa itu sendiri, sehingga fungsi limpa sebagai pendestruksi sel darah merah yang telah tua dan rusak menjadi terganggu. Hal ini ditandai dengan adanya kelainan morfologi sel darah merah daripada yang normal (Mc Cance and Huether, 2006).

Dengan adanya inflamasi kronik, akan mengaktifkan sitokin pro inflamasi seperti TNF, interleukin, dan IFN. Mediator inflamasi yang berperan dalam induksi organ limpa adalah *Lymphotoxin- α* ($LT\alpha$) dan $LT\beta$. $LT\alpha$ dan $LT\beta$ merupakan anggota dari sitokin TNF. $LT\alpha\beta$ berperan dalam induksi organ limfoid sekunder dan perkembangan limpa. Apabila tidak memiliki $LT\alpha$ maka tidak akan terjadi perkembangan dari PP dan MLN disertai adanya gangguan pada struktur limpa. $LT\beta$ dibutuhkan untuk perkembangan PP tapi tidak untuk MLN, sehingga

apabila tidak memiliki $LT\beta$, hanya akan terjadi kekurangan PP sedangkan MLN masih ditemukan (Spahn *et al.*, 2002).

Pada UC timbul suatu reaksi inflamasi yang apabila terjadi terus-menerus akan menuju ke arah keganasan. Reaksi inflamasi ini akan menghasilkan radikal bebas yang bila terdapat dalam jumlah berlebih akan membahayakan bagi tubuh.

Stres oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu proses dimana tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Droge, 2002). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu senyawa antioksidan yang berasal dari luar tubuh untuk mengatasi radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh. Salah satu contoh adalah buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.), yang telah digunakan oleh masyarakat Papua dalam kehidupan sehari-hari.

Buah merah dapat tumbuh baik di dataran rendah 40 m dari permukaan laut (dpl) sampai dataran tinggi 2.000 m dpl. Populasi terbanyak terdapat di dataran dengan ketinggian 1.200-2.000 m dpl. Tanaman ini tumbuh di dataran terbuka dan terkena sinar matahari langsung tanpa terhalang tanaman lain. Buah merah memiliki banyak kandungan gizi yang berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Dari kandungan gizi yang ada membuktikan bahwa penduduk Papua yang mengonsumsinya menjadi sehat dan memiliki stamina yang prima. Kuncinya terdapat pada kandungan energi, protein, lemak, kalsium, dan besi (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Sementara itu, kandungan senyawa aktif di dalam minyak buah merah berfungsi dalam membantu pengobatan berbagai macam penyakit. Dari beberapa senyawa aktif tersebut, yang paling berperan adalah tokoferol atau vitamin E yang mencapai 11.000 ppm. Tokoferol memiliki peran yang ampuh sebagai antioksidan yang membantu penyembuhan beberapa jenis penyakit. Fungsinya adalah memperkuat sistem kekebalan tubuh dan menangkal radikal bebas. Sehingga wajar apabila penyakit-penyakit berbahaya seperti kanker, tumor, dan HIV/AIDS

bisa dilawan dengan minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Zat lainnya yang terdapat dalam minyak buah merah adalah beta karoten, yang berfungsi sebagai pemasok vitamin A sehingga beberapa pasien dengan keluhan gangguan pada mata banyak yang mengalami kesembuhan setelah mengonsumsi buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti melakukan penelitian sebagai upaya untuk mengetahui peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan melihat adanya perbaikan pada berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit.

1.6 Hipotesis

- Minyak buah merah memiliki efek menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Minyak buah merah memiliki efek menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.7 Metodologi Penelitian

Data yang diamati pada penelitian ini adalah berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit galur Balb/C jantan. Kemudian, dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan One Way Uji Analisis Varian (ANOVA), dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulcerative Colitis (UC) dan *Crohn's Disease* (CD) merupakan penyakit yang termasuk dalam *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dengan awal mula penyebab yang tidak diketahui dengan pasti. Kedua penyakit ini dihubungkan dengan adanya faktor genetik, perubahan fungsi barrier sel epitel, reaksi imun terhadap bakteri intestinal, dan reaksi sel-T yang abnormal (Mc Cance and Huether, 2006).

UC adalah suatu penyakit inflamasi kronik yang menyebabkan ulserasi pada mukosa kolon dan berkembang ke arah proksimal, mulai dari rektum ke kolon. Lesi ini dapat terjadi pada individu dengan rentang usia antara 20-40 tahun. UC menyerang lebih dari 2 juta penduduk di Amerika Serikat. Penyebab UC belum diketahui secara pasti. Faktor diet, infeksi, genetik, dan faktor imun diduga berhubungan dengan penyakit UC (Mc Cance and Huether, 2006).

Plaque Peyer (*Peyer's Patches/PP*), komponen mayor pada *gut associated lymphoreticular tissue* (GALT), merupakan lokasi mayor penyerapan antigen untuk menginduksi respon sekresi antibodi imunoglobulin A (IgA). Selain PP, juga ditemukan *mesenteric lymph nodes* (MLN) pada GALT. Gangguan toleransi mukosa usus terhadap mikroflora normal dan aktivasi respon imun pada GALT menyebabkan terjadinya IBD (Mc Ghee, 2005; Spahn *et al.*, 2002).

Pada individu dengan UC, selain mengalami gangguan pada intestinal juga ditemukan kelainan pada limpa. Limpa merupakan organ yang memiliki fungsi untuk hematopoiesis pada masa fetus, destruksi eritrosit yang telah tua, dan sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit-limfosit yang kemudian akan beredar dalam pembuluh darah. Apabila terdapat gangguan pada limpa baik yang disebabkan oleh inflamasi maupun zat karsinogen, maka limpa tidak bekerja dengan baik (Suttie, 2006).

UC merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya reaksi inflamasi. Proses inflamasi merupakan produk dari radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif dan dapat memperburuk reaksi inflamasi tersebut sehingga mengakibatkan penyakit berkembang ke arah keganasan. Senyawa antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang berada di dalam tubuh. Secara alamiah, tubuh sebenarnya dapat memproduksi antioksidan endogen. Namun, dikarenakan jumlahnya yang terbatas maka dibutuhkan bantuan antioksidan yang berasal dari luar tubuh (Droge, 2002).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan salah satu bahan makanan yang memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi yaitu tokoferol dan karotenoid. Buah merah sangat populer bagi masyarakat Papua dan termasuk tanaman endemik yang tumbuh di hutan-hutan. Secara turun-temurun buah merah menjadi makanan tradisional masyarakat Papua dan sering digunakan dalam acara adat (I Made Budi dan Fandy R.Paimin, 2004). Agar khasiat dan manfaatnya dapat dirasakan oleh masyarakat di luar Papua, dan keawetannya terjaga dalam waktu yang lama, maka Buah merah diolah menjadi minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian dilakukan sebagai upaya untuk mengetahui bagaimana peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi *plaque peyeri* (PP) yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan menilai berat dan gambaran histopatologis limpa mencit.

1.2 Identifikasi Masalah

- Apakah minyak buah merah menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Apakah minyak buah merah menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk melihat peranan minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah untuk menambah pengetahuan pembaca mengenai pengaruh minyak buah merah pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

Manfaat praktis adalah untuk mengeksplorasi potensi minyak buah merah terhadap berat limpa dan gambaran histopatologis pada limpa mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.5 Kerangka Pemikiran

Crohn's Disease (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) yang termasuk dalam penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu kelainan inflamasi kronik pada traktus gastrointestinalis. Penyebab penyakit IBD yang spesifik belum diketahui secara pasti, namun diduga berhubungan dengan gangguan fungsi imun, faktor genetik, dan abnormalitas mikroflora intestinal (Abdelbaqi *et al.*, 2006).

Pada individu dengan UC ditemukan IgG dan sejumlah sel plasma pada kolon yang mengalami inflamasi. Limfosit (sel T) pada UC memiliki efek sitotoksik pada sel epitel kolon serupa dengan kerusakan yang disebabkan oleh mediator inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *toxic oxygen radicals*, interferon gamma (IFN- γ), dan IL-10 (Mc Cance and Huether, 2006).

Dextran Sulfate Sodium (DSS) yang diberikan secara per oral diketahui dapat menginduksi terjadinya kolitis akut dan kronik (Dieleman *et al.*, 1998), sehingga untuk menginduksi kolitis akut diberikan DSS secara per oral selama 7 hari sedangkan kolitis kronik dilakukan 4 siklus, setiap siklus diberikan DSS per oral selama 7 hari dan diikuti dengan pemberian air distilasi selama 7-10 hari (Obermeier *et al.*, 1999). Pemberian *Azoxymethane* (AOM) yang dikombinasikan dengan DSS diduga dapat menginduksi kolitis menuju ke arah keganasan (Popivanova *et al.*, 2008).

Limpa merupakan organ limfoid sekunder tubuh yang terbesar. Organ ini berfungsi untuk hematopoiesis pada saat fetus, destruksi eritrosit yang telah tua serta sebagai mekanisme pertahanan tubuh dengan membentuk limfosit yang kemudian diedarkan pada aliran pembuluh darah (Mc Cance and Huether, 2006).

Histologi limpa, dapat ditemukan adanya pulpa alba dan pulpa rubra, yang memiliki fungsinya masing-masing. Pulpa alba merupakan lokasi utama yang berfungsi sebagai respon imunologi dan fagositik. Bila di dalam darah terjadi interaksi antara antigen dengan limfosit, maka akan merangsang timbulnya respon imunologi. Pulpa rubra dapat ditemukan adanya makrofag yang berfungsi dalam fagositosis sel darah merah yang telah tua, rusak, dan mati, mikroorganisme, dan partikel-partikel debris (Mc Cance and Huether, 2006).

Gangguan pada limpa, baik yang disebabkan oleh atrofi, trauma, dan inflamasi, dapat mengakibatkan penurunan fungsi limpa itu sendiri, sehingga fungsi limpa sebagai pendestruksi sel darah merah yang telah tua dan rusak menjadi terganggu. Hal ini ditandai dengan adanya kelainan morfologi sel darah merah daripada yang normal (Mc Cance and Huether, 2006).

Dengan adanya inflamasi kronik, akan mengaktifkan sitokin pro inflamasi seperti TNF, interleukin, dan IFN. Mediator inflamasi yang berperan dalam induksi organ limpa adalah *Lymphotoxin- α* (LT α) dan LT β . LT α dan LT β merupakan anggota dari sitokin TNF. LT $\alpha\beta$ berperan dalam induksi organ limfoid sekunder dan perkembangan limpa. Apabila tidak memiliki LT α maka tidak akan terjadi perkembangan dari PP dan MLN disertai adanya gangguan pada struktur limpa. LT β dibutuhkan untuk perkembangan PP tapi tidak untuk MLN, sehingga

apabila tidak memiliki $LT\beta$, hanya akan terjadi kekurangan PP sedangkan MLN masih ditemukan (Spahn *et al.*, 2002).

Pada UC timbul suatu reaksi inflamasi yang apabila terjadi terus-menerus akan menuju ke arah keganasan. Reaksi inflamasi ini akan menghasilkan radikal bebas yang bila terdapat dalam jumlah berlebih akan membahayakan bagi tubuh.

Stres oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu proses dimana tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Droge, 2002). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu senyawa antioksidan yang berasal dari luar tubuh untuk mengatasi radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh. Salah satu contoh adalah buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.), yang telah digunakan oleh masyarakat Papua dalam kehidupan sehari-hari.

Buah merah dapat tumbuh baik di dataran rendah 40 m dari permukaan laut (dpl) sampai dataran tinggi 2.000 m dpl. Populasi terbanyak terdapat di dataran dengan ketinggian 1.200-2.000 m dpl. Tanaman ini tumbuh di dataran terbuka dan terkena sinar matahari langsung tanpa terhalang tanaman lain. Buah merah memiliki banyak kandungan gizi yang berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Dari kandungan gizi yang ada membuktikan bahwa penduduk Papua yang mengonsumsinya menjadi sehat dan memiliki stamina yang prima. Kuncinya terdapat pada kandungan energi, protein, lemak, kalsium, dan besi (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Sementara itu, kandungan senyawa aktif di dalam minyak buah merah berfungsi dalam membantu pengobatan berbagai macam penyakit. Dari beberapa senyawa aktif tersebut, yang paling berperan adalah tokoferol atau vitamin E yang mencapai 11.000 ppm. Tokoferol memiliki peran yang ampuh sebagai antioksidan yang membantu penyembuhan beberapa jenis penyakit. Fungsinya adalah memperkuat sistem kekebalan tubuh dan menangkal radikal bebas. Sehingga wajar apabila penyakit-penyakit berbahaya seperti kanker, tumor, dan HIV/AIDS

bisa dilawan dengan minyak buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Zat lainnya yang terdapat dalam minyak buah merah adalah beta karoten, yang berfungsi sebagai pemasok vitamin A sehingga beberapa pasien dengan keluhan gangguan pada mata banyak yang mengalami kesembuhan setelah mengonsumsi buah merah (H.Machmud Yahya dan Bernard T.Wahyu Wiryanta, 2005).

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti melakukan penelitian sebagai upaya untuk mengetahui peranan buah merah dalam memodulasi respon imun pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS dengan melihat adanya perbaikan pada berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit.

1.6 Hipotesis

- Minyak buah merah memiliki efek menghambat peningkatan berat limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.
- Minyak buah merah memiliki efek menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit defisiensi PP yang diinduksi kolitis dengan DSS.

1.7 Metodologi Penelitian

Data yang diamati pada penelitian ini adalah berat limpa dan gambaran histopatologis dari limpa mencit galur Balb/C jantan. Kemudian, dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan One Way Uji Analisis Varian (ANOVA), dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD.