

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limpa adalah organ limfoid dalam tubuh yang memiliki fungsi filtrasi darah dan koordinasi respon imun. Limpa terdiri dari 2 bagian. Bagian yang putih (pulpa alba) merupakan sistem kekebalan untuk melawan infeksi dan bagian yang merah (pulpa rubra) bertugas membuang bahan-bahan yang tidak diperlukan dari dalam darah seperti sel darah merah yang rusak (Guyton & Hall, 200).

Zona marginalis adalah area yang terletak di antara pulpa alba, PALS dan folikel-folikel. Zona marginalis berfungsi sebagai penyaring antigen dan patogen dalam sirkulasi sistemik dan memainkan peran penting dalam melawan antigen (Kuper et al., 2002; Mebius and Kraal, 2005). Limpa dapat membesar pada keadaan tertentu dengan tujuan untuk melakukan fungsi pembersihan secara adekuat (Guyton & Hall, 2000).

Inflammatory Bowel Disease (IBD) terdiri dari *Crohn's disease* (CD) dan Kolitis Ulserativa (KU) merupakan penyakit inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi saluran pencernaan (Podolsky, 2002). Penyebab KU belum diketahui secara pasti, diduga faktor yang berperan yaitu disfungsi imun, kerentanan genetik dan flora bakteri dalam lingkungan usus (Bouma & Strober, 2003).

Lesi yang ditimbulkan KU umumnya dimulai dari rektum atau kolon sigmoid, dapat menyebar ke bagian atau seluruh kolon dan tidak pernah mengenai usus halus (Bouma & Strober, 2003). Gejala klinik KU berupa suatu reaksi berulang yang ditandai dengan adanya nyeri abdominal, diare disertai lendir dan darah yang bisa bertahan selama beberapa bulan sampai beberapa tahun. KU juga dapat mengakibatkan kerusakan DNA pada sel mukosa, yang jika terjadi secara berulang

dapat menyebabkan displasia epitel dan dapat berkembang menjadi suatu keganasan (Popivanova *et al.*, 2008).

KU dapat terjadi pada semua usia tetapi umumnya dimulai pada usia 15-30 tahun, dan frekuensinya lebih jarang pada usia 50-70 tahun. 20% dari orang yang menderita Kolitis memiliki anggota keluarga atau kerabat yang juga menderita Kolitis Ulserativa atau Penyakit Crohn (Bouma & Strober, 2003).

Angka kejadian KU dengan prevalensi tertinggi adalah Amerika Utara, Eropa Utara, dan Amerika Serikat, yaitu 100-200 kasus per 100.000 penduduk. Sedangkan Asia dan Afrika memiliki prevalensi KU terendah (Cho, 2008). Dari data di unit endoskopi pada beberapa Rumah Sakit di Jakarta (RS Cipto Mangunkusumo, RS Tebet, RS Siloam) didapatkan kasus IBD dengan diare kronik 12,2%, kasus IBD dengan diare kronik, berdarah, dan nyeri abdominal 25,9% (Dharmika Djojoningrat, 2006).

Kolitis dapat diinduksi dengan salah satu bahan kimia yaitu *Dextran Sulphate Sodium* (DSS). DSS merupakan suatu derivat polianion dari dekstran, hasil dari reaksi esterifikasi senyawa dekstran dengan asam klorosulfat. DSS yang diberikan secara oral melalui air minum selama beberapa hari menyebabkan lesi pada epitel kolon dan inflamasi akut seperti penyakit KU pada manusia (Stevceva *et al.*, 2006).

Dalam penelitian ini digunakan DSS sebagai induktor terjadinya kolitis pada mencit. DSS menyebabkan terjadinya disrupsi barier intestinal, sehingga makrofag di lamina propria dapat berinteraksi dengan bakteri intestinal. Aktivasi makrofag oleh flora intestinal menyebabkan aktivasi sel-sel imun yang kemudian dibawa oleh APC (*Antigen Presenting Cell*) dalam sirkulasi darah dan masuk ke dalam limpa. Limpa yang terus menerus dirangsang untuk menghasilkan sel-sel mediator inflamasi akan mengakibatkan pembesaran dari organ ini dan terjadi perubahan histopatologis (Okayasu *et al.*, 2004)

Reactive oxygen species (ROS), misalnya *peroxide anion*, *hydrogen peroxide*, dan *hypochlorous acid*, kemungkinan terlibat dalam patogenesis IBD. Jika jumlah antioksidan endogen kurang dapat terjadi keadaan stres oksidatif (Roessner, 2008), maka dibutuhkan senyawa antioksidan eksogen (Rani, 2006).

Salah satu sumber senyawa antioksidan eksogen adalah buah merah. Buah Merah secara empiris digunakan oleh masyarakat Papua untuk mengobati berbagai macam penyakit dengan cara dikukus dan diambil minyaknya. Komposisi buah merah mengandung energi, protein, lemak, kalsium, serat, fosfor dan zat besi. Sementara itu, kandungan senyawa aktif yaitu antioksidan berupa karotenoid, tokoferol, betakaroten, alfa tokoferol, asam oleat, asam linoleat dan dekanolat (I Made Budi, 2005).

Penelitian lain juga menemukan bahwa buah merah mengandung β -*cryptoxantine*, yaitu suatu antioksidan kuat yang memiliki struktur kimia dan fungsi mirip β -karoten dan dipercaya dapat menangkal radikal bebas yang dapat merusak sel dan DNA dan dapat digunakan untuk terapi kanker kolorektal dan kanker paru-paru (Surono *et al.*, 2008).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek kuratif minyak buah merah terhadap berat dan gambaran histopatologis limpa.

1.2 Identifikasi Masalah

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

1. Apakah minyak buah merah menghambat penambahan berat limpa pada mencit model KU
2. Apakah minyak buah merah menghambat pembesaran luas zona marginalis limpa pada mencit model KU

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian ini adalah mengetahui bahan alami terhadap penyembuhan KU dilihat dari pengurangan berat dan luas zona marginalis limpa yang membesar.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek kuratif minyak buah merah terhadap berat limpa dan perubahan histopatologis limpa yaitu luas zona marginalis terhadap mencit model KU.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini secara akademis adalah untuk menambah wawasan dan pengetahuan dalam bidang farmakologi terutama mengenai efek minyak buah merah terhadap penyakit KU.

Manfaat praktis untuk memberikan informasi mengenai manfaat buah merah sehingga dapat dijadikan alternatif kuratif penyakit KU.

1.5 Kerangka Pemikiran

KU merupakan salah satu bentuk dari IBD yang merupakan penyakit inflamasi kronis saluran gastrointestinalis (Hue et al., 2006). Dalam penelitian yang sedang berkembang, diduga faktor-faktor penyebab dari IBD yaitu gangguan fungsi, kerentanan genetik dan abnormalitas mikroba dalam usus (Doganci et al., 2005).

Terlepas dari berbagai penyebab lainnya, inflamasi mukosa diperantarai oleh salah satu mekanisme yaitu karena respon berlebihan dari *T Helper 1 Cell* (Th_1) yang berhubungan dengan sekresi IL-12, IFN- γ dan atau TNF- α , atau karena respon berlebihan dari *T Helper 2 cell* (Th_2) yang berhubungan dengan sekresi IL-4, IL-5 dan atau IL-1. Pada umumnya KU diperantarai oleh respon dari Th_2 (Bouma & Strober, 2003).

DSS adalah bahan kimia yang menyebabkan kerusakan epitel dan menyebabkan pengerahan sel-sel inflamasi (Stevceva et al., 2001). Pemberian DSS per oral diketahui dapat menginduksi terjadinya kolitis akut dan kronik. Untuk menginduksi kolitis akut diberikan 2,5 % DSS per oral selama 7 hari (Obermeier et al., 1999)

Limpa adalah organ limfoid dalam tubuh yang memiliki fungsi filtrasi darah dan koordinasi respon imun. Limpa terdiri dari 2 bagian. Bagian yang putih (pulpa alba) merupakan sistem kekebalan untuk melawan infeksi dan bagian yang merah (pulpa rubra) bertugas membuang bahan-bahan yang tidak diperlukan dari dalam darah seperti sel darah merah yang rusak (Guyton & Hall, 2000).

Jika suatu proses inflamasi terjadi, maka antigen akan masuk melalui aliran darah ke dalam limpa dan merangsang pertahanan tubuh oleh limpa. Kerja limpa yang lebih berat ini mengakibatkan terjadinya pembesaran limpa (Miera et al., 2008).

Maka untuk menangani radikal bebas dapat digunakan suatu antioksidan. Bila antioksidan endogen tidak mencukupi kebutuhan maka dibutuhkan antioksidan eksogen (Rani, 2006). Buah merah telah digunakan secara empiris oleh masyarakat Papua untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit. Buah merah memiliki banyak kandungan gizi yang berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan mengandung banyak energi, protein, lemak, kalsium dan besi. Sementara itu, kandungan senyawa aktif yang paling berperan adalah betakaroten yang mencapai 700 ppm dan alfatokoferol sebesar 11000 ppm (I Made Budi, 2005). Penelitian lain juga menemukan bahwa buah merah juga mengandung antioksidan kuat β - *cryptoxantine* yang memiliki fungsi seperti β -karoten (Surono *et al.*, 2008).

Senyawa β -karoten meningkatkan jumlah sel-sel pembunuh alami dan memperbanyak aktivitas sel-sel *T helpers* dan limfosit yang dapat menekan radikal bebas, senyawa karsinogen dan sel kanker (I Made Budi, 2005). Selain itu, β -karoten merupakan agen proteksi terhadap stres oksidatif dengan menekan aktivasi NF- κ B yang dapat menghambat produksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α sehingga proses inflamasi dapat ditekan dan mencegah perkembangan ke arah karsinogenesis (Bai *et al.*, 2005).

Tokoferol berperan dalam memperbaiki sistem kekebalan tubuh dan mengurangi morbiditas dan mortalitas sel jaringan (I Made Budi, 2005).

β -*cryptoxanthin* adalah pro vitamin A karotenoid yang memiliki struktur kimia dan fungsi mirip β -karoten. Hanya saja β -*cryptoxanthin* ini mendapat gugus tambahan, yakni gugus hidroksi, dan dikenal juga dengan sebutan *xanthopylls*. β -*cryptoxanthin* banyak ditemukan pada sayuran yang berwarna hijau-kekuningan dan memiliki fungsi untuk menangkal radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan DNA serta banyak digunakan sebagai agen terapi untuk kanker paru-paru dan kanker kolorektal (<http://www.phytochemicals.info>, 2011)

Pemberian buah merah diharapkan dapat menekan proses inflamasi sehingga tidak terjadi pembesaran limpa dan perubahan histopatologis yang berlebihan.

Oleh sebab itu, dilakukan penelitian untuk melihat efektivitas buah merah dalam mengurangi proses inflamasi di dalam limpa.

1.6 Hipotesis

1. Minyak buah merah dapat menghambat penambahan berat limpa mencit model KU.
2. Minyak buah merah dapat mengurangi pembesaran luas zona marginalis limpa mencit model KU.

1.7 Metodologi

Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorium sungguhan dengan rancangan acak lengkap (RAL) bersifat komparatif. Parameter yang diamati adalah berat limpa dan luas zona marginalis limpa. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *one-way ANOVA* dilanjutkan dengan uji Tukey-*HSD* dengan tingkat kepercayaan 95% dimana suatu perbedaan dikatakan bermakna bila $p \leq 0,05$.

1.8 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2010 – Desember 2011, bertempat di Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran (PPIK), Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha dan Rumah Sakit Hasan Sadikin.