

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kolitis adalah gangguan inflamasi non-spesifik kronis dan dapat terdiri dari serangan berulang yang berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, yang diklasifikasikan sebagai penyakit refraktori oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Kolitis ditandai dengan adanya eksaserbasi secara intermitten dan terjadi remisi gejala klinis. Insiden penyakit kolitis di Amerika Serikat kira-kira 15 per 100.000 penduduk secara perspektif dan tetap konstan. Prevalensi penyakit ini diperkirakan sebanyak 200 per 100.000 penduduk. Sedangkan di Indonesia, insiden kolitis yang telah dilaporkan berada dalam rentang 5,4 hingga 26,5%. Puncak kejadian kolitis berada pada usia 15 dan 35 tahun, akan tetapi penyakit ini telah dilaporkan dapat terjadi pada setiap dekade kehidupan.<sup>1-2,3</sup>

Kolitis adalah penyakit pencernaan yang berhubungan dengan disbiosis mikrobiota usus. Pasien yang menderita kolitis akan terjadi perubahan mikrobiota usus seperti penurunan komposisi *Bifidobacterium* sp, Groups IV and XIVA *Clostridium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* species, *Suterella* species, *Bacteroides*, *Saccharomyces cerevisiae*, dan peningkatan komposisi *Proteobacteria*, *Escherichia coli*, adherent/invasive, *Fusobacterium* species, *Ruminococcus gnavusa*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae*, *Caudovirales Clavispora lusitaniae* *Kluyveromyces marxianus* *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cyberlindnera jadinii*. Selain itu terjadi peningkatan kadar stres oksidatif, serta penurunan metabolisme karbohidrat dan biosintesis asam amino yang mendukung transportasi nutrisi dan penyerapan.<sup>4</sup>

Mikrobiota usus dapat dimodulasi oleh beberapa faktor seperti lingkungan, radiasi, pembedahan, obat-obatan, penuaan, diet, gaya hidup dan genetika. Faktor-faktor tersebut juga merupakan risiko terjadinya inflamasi dan kanker kolorektal. Selain faktor-faktor tersebut, modulasi mikrobiota dapat juga dilakukan dengan suplementasi strain bakteri (probiotik). Strain probiotik biasanya ditemukan dalam produk susu seperti yogurt dan keju atau penggunaan suplemen makanan atau obat-obatan.<sup>5,6</sup>

Meskipun ada banyak obat dalam pengobatan kolitis seperti golongan immunosupresif dan kortikosteroid, obat-obatan ini masih memiliki banyak kekurangan. Misalnya, asam 5-aminosalisilat (5-ASA) berfungsi sebagai obat pada kolitis, namun asam 5-aminosalisilat (5-ASA) menghasilkan stres oksidatif berlebihan yang mengakibatkan gejala merugikan diantaranya kelainan darah, hepatotoksitas dan potensi ulserogenik. Dalam kasus pengobatan kolitis masih tidak memuaskan, banyak peneliti merubah perspektif terhadap produk alami.<sup>7</sup>

Probiotik merupakan sekumpulan mikroba hidup yang terkandung dalam makanan dan bermanfaat terhadap kesehatan manusia. Efek ini terjadi karena probiotik memodulasi sistem pertahanan tubuh *host*, dampak langsung terhadap mikroorganisme lainnya baik komensal maupun patogen dan dampak terhadap produk mikroba seperti toksin serta produk yang berasal dari *host* seperti garam empedu dan hasil pencernaan makanan. Bakteri probiotik yang utama adalah Bakteri Asam Laktat (BAL). Bakteri ini beserta substansi probioaktif selulernya terkandung dalam probiotik bermanfaat terhadap saluran cerna dengan melepaskan berbagai enzim ke dalam lumen intestinal sehingga menghasilkan efek sinergi terhadap pencernaan dan mengurangi gejala malabsorpsi. Demikian juga halnya dengan kolitis, banyak pemaparan bukti secara epidemiologi mengenai peran proteksi probiotik terhadap kolitis.<sup>8</sup>

Efek menguntungkan dari probiotik sudah dikenal lebih dari 100 tahun yang lalu oleh *Metchnikoff*. Modifikasi mikrobiota bisa mencegah dan mengobati kelainan gastrointestinal seperti kolitis. Secara mekanisme, probiotik dapat mengurangi risiko kolitis dengan beberapa efek, termasuk genotoksitas mikroba, mengubah metabolit yang dihasilkan oleh mikrobiota, bersaing dengan bakteri patogen, meningkatkan barrier usus, meningkatkan respon imun bawaan dari host dan modulasi jalur proliferasi sel dan apoptosis.<sup>9</sup>

Penelitian mengenai hubungan kolitis dengan mikrobiota usus saat ini berkembang dengan pesat. Lingkungan dan genetik mempengaruhi mikrobiota usus dan jika terjadi ketidakseimbangan menyebabkan terjadinya disbiosis. Hal ini akan mengganggu metabolisme sel dan menimbulkan proses inflamasi kronis. Perubahan mikrobiota meningkatkan paparan sel imun saluran cerna terhadap *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMP) sehingga terjadi inflamasi. Dengan terapi, mikrobiota usus pada manusia bisa dimanipulasi untuk mengontrol hal tersebut. Strategi terapi untuk memanipulasi mikrobiota usus dapat dilakukan melalui pemberian oral *strain* bakteri (probiotik), intervensi diet (prebiotik) dan transplantasi feses.<sup>10</sup>

Salah satu produk yang mengandung bakteri probiotik adalah susu fermentasi. Dadih merupakan makanan khas tradisional di Sumatera Barat yang berasal dari fermentasi alami susu kerbau (*yoghurt-like product*) oleh mikroorganisme penghasil asam laktat yang secara alami terdapat pada susu kerbau tersebut.<sup>11</sup> Susu fermentasi ini mengandung beberapa bakteri asam laktat terutama *Lactococcus*, *Lactobacillus* dan *Leuconostoc*.<sup>12</sup>

*Lactococcus lactis* merupakan bakteri asam laktat (BAL) yang umum ditemukan pada dadih. Mikrobiota inti pada dadih adalah *Lactococcus* dan *Lactobacillus*. Keduanya memiliki karakteristik yang sama namun bentuknya berbeda. Selain bentuknya yang kokus (bulat), *Lactococcus lactis* juga menghasilkan bakteriosin bernama nisin yang memiliki efek anti-mikroba

sehingga dapat mencegah pertumbuhan bakteri patogen. Efek anti mikroba tersebut menjadikan *Lactococcus lactis* sebagai salah satu bio-preservatif yang banyak digunakan oleh industri makanan dan farmasi.<sup>13,14,15</sup>

Penelitian terapi kolitis yang dikaitkan dengan peranan komposisi mikrobiota usus di Indonesia masih sangat sedikit. Terutama belum ada kajian khusus mengenai pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 yang berasal dari dadih sebagai produk lokal yang banyak ditemukan di Provinsi Sumatera Barat terhadap perubahan mikrobiota usus. Oleh karena itu, penulis ingin mengetahui efek pemberian isolated *Lactococcus lactis* D4 yang diberikan per rektum terhadap tikus *Sprague Dawley* model kolitis yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS) terhadap mikrobiota usus.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah : Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap mikrobiota usus pada tikus *Sprague Dawley* model kolitis yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS)?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap mikrobiota usus pada tikus *Sprague Dawley* model kolitis yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS).

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisa kelimpahan mikrobiota usus berdasarkan filum pada tikus *Sprague Dawley* model kolitis yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS).

2. Menganalisa kelimpahan mikrobiota usus berdasarkan famili pada tikus *Sprague Dawley* model kolitis yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS).
3. Menganalisa keseragaman mikrobiota usus pada tikus *Sprague Dawley* model kolitis yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS).

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Ilmu Pengetahuan

Sebagai bahan informasi ilmiah tentang efek pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap mikrobiota usus pada tikus *Sprague Dawley* model kolitis yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS).

### 1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah mengenai pemanfaatan *Lactococcus lactis D4* terhadap mikrobiota usus pada tikus *Sprague Dawley* model kolitis yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS).
2. Menjadi landasan penelitian lanjutan pemanfaatan *Lactococcus lactis D4* terhadap mikrobiota usus pada kolitis manusia.



