



**PENGARUH PEMBERIAN DIET SELULOSA TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGIK LIMPA
TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI KARSINOGENESIS KOLON**

**(Penelitian Eksperimental Laboratorik pada Wistar yang Diinduksi 1, 2
Dimetilhidrazin Subkutan plus Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Protein)**

**ARTIKEL
KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan untuk memenuhi tugas dan
melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

**Disusun oleh:
Yohannes William Prasetyo
NIM : G2A 002 181**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**

LEMBAR PENGESAHAN

Telah disetujui artikel karya tulis ilmiah yang berjudul

**Gambaran Histopatologik Limpa Wistar yang Diberi Diet Selulosa
dan Diinduksi Karsinogenesis Kolon**

(Penelitian observasional laboratorik terhadap Wistar yang diinduksi
1,2 DMH subkutan, diet tinggi lemak dan protein)

yang disusun oleh :

Yohannes William Prasetyo

NIM : G2A 002 181

di depan para penguji pada tanggal 2 Februari 2006 dan telah diperbaiki sesuai

dengan saran – saran yang diberikan.

TIM PENGUJI :

Pembimbing 1,

Pembimbing 2,

Dr. Noor Yazid AD, Sp.PA(K)
NIP. 130 530 281

dr. Awal Prasetyo, M.Kes
NIP. 132 163 893

Ketua Penguji,

Penguji,

Dra.Henna Rya Sunoko,Apt, MES
NIP. 320 002 500

dr.Bambang Witjahyo,M.Kes
NIP. 131 281 555

PENDAHULUAN

Serat atau *fiber* merupakan bahan alami dari tumbuhan yang banyak dijumpai hampir pada semua bahan makanan di sekitar kita. Konsumsi serat telah terbukti memiliki efek protektif terhadap berbagai penyakit seperti kanker usus, penyakit jantung koroner, diabetes, dan obesitas. Potensi serat dalam melindungi usus dan menjaga kadar lipid dalam darah menunjukkan langkah preventif terhadap berbagai ancaman penyakit metabolik dan degeneratif. Efek protektif dan preventif serat ternyata juga sangat bermanfaat untuk melindungi saluran cerna dari proses keganasan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa mekanisme ini tidak hanya melibatkan proses dalam saluran cerna saja tetapi diduga juga melibatkan reaksi sistem imunitas tubuh.¹

Kanker kolon adalah salah satu jenis kanker yang paling sering menimbulkan kematian ketiga di dunia. Insidensi kanker tersebut hampir sama pada pria dan wanita sampai usia lima puluh tahun.² Diet telah diketahui sebagai faktor risiko yang paling penting dalam menimbulkan kanker saluran cerna.³ Kebiasaan mengkonsumsi makanan yang tinggi kadar lemak, tinggi protein dan rendah kandungan seratnya ternyata berperan dalam induksi kanker kolon.⁴ Data epidemiologi menunjukkan terdapat hubungan terbalik antara tingginya konsumsi serat dan angka kejadian kanker kolon.⁵

Proses terjadinya kanker kolon melibatkan interaksi genetik dan pengaruh lingkungan. Lingkungan menunjukkan pengaruh yang lebih dominan bila dibandingkan faktor genetik dalam hal induksi kanker.⁶ Faktor diet diketahui sebagai modulator kanker pada manusia yang paling penting, terutama kanker di saluran pencernaan. Konsumsi lemak dan serat telah menjadi komponen utama yang berkaitan dengan meningkat atau berkurangnya risiko kanker. Orang yang suka

mengonsumsi diet tinggi lemak dan sedikit serat terbukti memiliki insiden kanker saluran pencernaan yang tinggi.⁷ Proses terjadi kanker ditandai terutama oleh pertumbuhan jaringan yang berlebihan karena adanya gen-gen yang abnormal, proses ini berjalan bertahap dan penyebabnya multifaktorial.^{8,9}

Potensi serat sebagai agen preventif kanker saluran cerna yang telah lama banyak diteliti. Selulosa sebagai salah satu serat polisakarida bagian dari dinding sel tanaman terutama ditemukan pada buah-buahan, sayur-sayuran, sereal dan padi-padian.¹⁰⁻¹² Konsumsi selulosa sering dikaitkan dengan rendahnya prevalensi kanker kolon.¹³ Berbagai penelitian menunjukkan bahwa efek preventif selulosa terhadap karsinogenesis lebih besar bila dibandingkan dengan efek kuratifnya.¹⁴ Selulosa digolongkan sebagai serat yang tidak larut dalam air, sehingga bila dikonsumsi manusia tidak akan tercerna dengan baik. Di dalam usus besar, serat ini akan difermentasi oleh bakteri anaerob menghasilkan asam lemak rantai pendek seperti asam butirat, asam asetat, dan asam propionat.¹⁵

Selulosa dapat mencegah terjadinya kanker kolon melalui berbagai macam cara. Konsumsi selulosa terbukti memperhalus jalannya bolus di saluran cerna. Selain itu, mekanisme selulosa sebagai antikanker juga disebabkan oleh peranannya dalam memperpendek waktu transit bolus di kolon dan meningkatkan pembentukan feses, sehingga akan menurunkan waktu kontak bahan karsinogen dengan mukosa kolon.¹⁶

Masuknya bahan karsinogen ke dalam tubuh, dapat mempengaruhi sistem imunitas hospes.³ Bahan-bahan tersebut dikenal sebagai benda asing oleh tubuh (antigen) dan dapat menimbulkan jejas pada organ-organ terkait. Reaksi yang paling sering muncul dari organ yang terkena jejas adalah respon inflamasi. Bila terjadi respon inflamasi, terjadi peningkatan proliferasi sel-sel imunitas yang diperantarai oleh mediator-mediator tertentu, selain itu meningkat pula aliran darah ke organ

tersebut sehingga dapat menimbulkan perbesaran ukuran dari organ yang terkena jejas. Secara klinis, reaksi inflamasi dapat berupa hipertrofi dan hiperplasia dari sel-sel imunitas yang pada akhirnya bermanifestasi pada ukuran makroskopisnya.¹⁷

Sejauh ini belum diketahui efek konsumsi serat terhadap proses inflamasi yang dialami oleh organ tertentu. Peneliti menduga bahwa serat mempunyai daya menghambat reaksi inflamasi, sehingga dengan mengkonsumsi serat dapat memperbaiki kondisi organ yang mengalami reaksi inflamasi. Pada penelitian induksi kanker kolon ini, efek inflamasi pada sistem imunitas yang terkena jejas dapat dilihat dari organ-organ limfoid penghasil sistem kekebalan seperti limpa. Limpa sebagai organ limfoid sekunder terbesar mengandung bermacam-macam sel-sel imunitas. Peningkatan jumlah sel-sel tersebut tercermin dari perubahan struktur limpa itu sendiri, baik secara makroskopis (berat dan volume) atau mikroskopisnya.

Banyak eksperimen-eksperimen klinik telah dilakukan untuk membuktikan potensi serat sebagai antikanker, namun hasilnya masih jauh dari yang diharapkan. Penelitian ini merupakan pengembangan dari penelitian sebelumnya yang menyelidiki potensi serat dalam mencegah kanker kolon. Efek yang ingin dilihat adalah tentang respon limpa terhadap jejas karsinogen dan pengaruh pemberian diet selulosa terhadap proses tersebut. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang efek; induksi karsinogen, induksi karsinogenesis plus diet selulosa, terhadap gambaran histopatologik limpa yang meliputi rerata diameter pulpa putih, *centrum germinativum*, dan jarak zona marginalis serta jumlah sel limfosit, sel plasma, dan makrofag.

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberi informasi tentang efek pemberian bahan karsinogenik terhadap limpa, potensi serat selulosa sebagai agent

kemopreventif kanker kolon dan peranan diet selulosa terhadap respon imun limpa yang timbul pada proses karsinogenesis kolon.

METODE PENELITIAN

Penelitian observasional laboratorik ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Biokimia Fakultas Kedokteran Undip selama 9 minggu. Populasi yang diteliti adalah lima belas ekor tikus wistar jantan yang berusia antara 12 – 18 minggu dengan berat 180 – 200 gram, sehat, tingkah laku normal, tidak sakit ataupun mati selama penelitian. Induksi karsinogenesis diperankan oleh *1,2 DMH*, dengan dosis subkutan 20mg/tikus seminggu sekali (Duckrey, 1967) ditambah dengan pemberian diet tinggi lemak dan protein secara *ad libitum* tiap hari dimulai dari awal minggu kelima hingga akhir minggu ke delapan pada kelompok ketiga.

Tikus diaklimatisasi selama 1 minggu dengan diberi pakan standar dan minum *ad libitum* lalu dipilih secara acak dan dibagi dalam 3 kelompok. Kelompok pertama adalah 5 ekor tikus Wistar yang tidak diberi perlakuan apa-apa, hanya diberi pakan standar (kelompok normal), kelompok kedua 5 ekor tikus Wistar yang diinduksi karsinogenesis dan yang ketiga adalah 5 ekor tikus Wistar yang diberi diet selulosa 3,15 gr/KgBB yang dilarutkan dalam akuades hingga 3cc, lalu disonde peroral selama 8 minggu , sesuai teknik konversi dosis menurut Laurence Bacharach (1964) dan diinduksi karsinogenesis kolon mulai awal minggu kelima hingga akhir minggu kedelapan. Pada akhir minggu kesembilan seluruh tikus diterminasi lalu diambil organ limpanya.⁹ Tiap-tiap tikus dibuat satu preparat dari tiap blok parafin , lalu dari masing-masing preparat dilihat 3 folikel. Tiap folikel dideskripsikan gambaran histopatologisnya.

Pengukuran limpa dilakukan secara makroskopis yaitu mengukur volume dengan tabung volume dan berat masing-masing limpa dengan timbangan elektronik,

mikroskopis dengan menganalisa gambaran histopatologiknya. Gambaran histopatologik yang dimaksud adalah mengukur diameter rerata pulpa putih, *centrum geminativum*, dan zona marginalis dengan menggunakan mikrometer pada perbesaran mikroskop 10 kali, dan menghitung jumlah sel limfosit, sel plasma dan makrofag dengan bilik hitung 5x5 kotak dengan perbesaran 40 kali pada lapangan pandang yang susunan sel-selnya longgar dan dihitung pada 4 kotak dipojok dan 1 kotak ditengah dibawah bimbingan ahli Patologi Anatomi.

Data yang telah terkumpul dianalisa dengan program komputer *SPSS 12.0 for Windows*. Tiap variable dianalisa secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik menurut kelompok perlakuannya.

HASIL PENELITIAN

Selama berlangsung penelitian terdapat dua ekor tikus yang dieksklusikan karena mati pada minggu ke 5 percobaan oleh karena suatu infeksi, namun diganti dengan sampel cadangan, sehingga jumlah tikus tetap memenuhi syarat yang ditetapkan.

Data makroskopis yang diukur adalah berat dan volume limpa Wistar pada kelompok normal, induksi dan kelompok yang diberi diet selulosa. Pada tabel 1 menjelaskan data makroskopis yang berupa rerata berat dan volume limpa Wistar pada ketiga kelompok.

Tabel 1. Mean & standar deviasi variabel pengukuran data makroskopis limpa pada ketiga kelompok

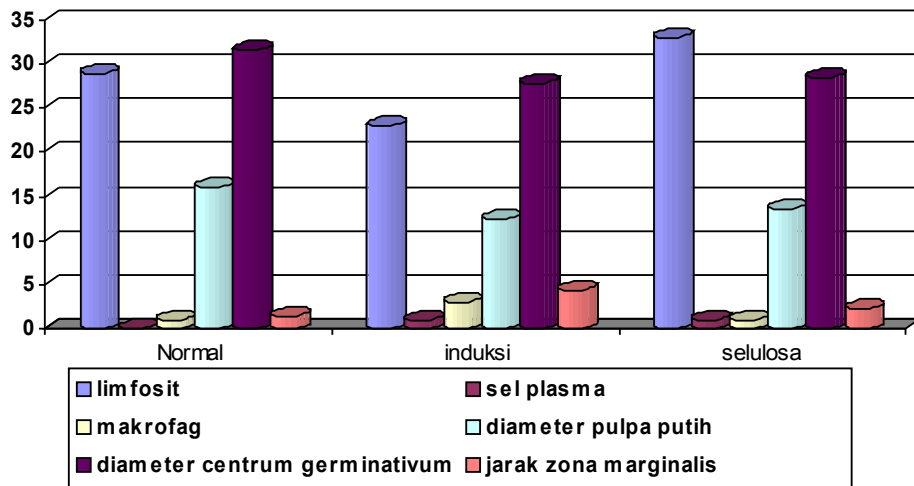
Kelompok	Variabel Pengukuran	Mean ± SD	Maksimum	Minimum
I	Berat (gr)	0,33±0,04	0,40	0,30
	Volume (mL)	0,38±0,04	0,40	0,30
II	Berat (gr)	0,76±0,18	1,14	0,58
	Volume (mL)	0,62±0,13	0,80	0,40
III	Berat (gr)	0,52±0,05	0,59	0,53
	Volume (mL)	0,65±0,10	0,80	0,50

Data mikroskopis yang diukur meliputi rerata diameter *centrum germinativum*, pulpa putih, jarak zona marginalis, dan hitung sel limfosit, sel plasma dan makrofag pada ketiga kelompok. Uraian data tersebut dipaparkan di tabel 2.

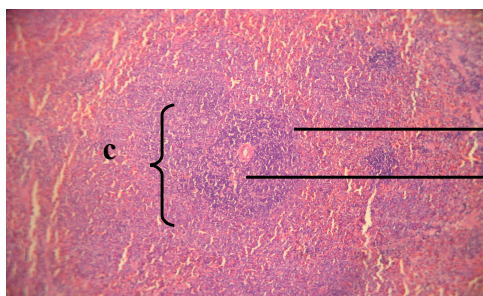
Tabel 2. Mean & standar deviasi variabel pengukuran histopatologik limpa pada ketiga kelompok

Kelompok	Variabel Pengukuran	Mean ± SD (µm)	Maksimum (µm)	Minimum (µm)	Rerata Jumlah Sel
I	Diameter sentrum germinativum	16 ± 3,94	21	12	-
	Diameter folikel	31,6 ± 4,22	37	26	-
	Jarak zona marginalis	1,40 ± 0,55	2	1	-
	Σ Limfosit	-	-	-	29
	Σ Sel plasma	-	-	-	0
	Σ Makrofag	-	-	-	1
	II	Diameter sentrum germinativum	12.38 ± 3,54	19	9
Diameter folikel		27,88 ± 5,25	35	20	-
Jarak zona marginalis		4,38 ± 1,68	7	2	-
Σ Limfosit		-	-	-	23
Σ Sel plasma		-	-	-	1

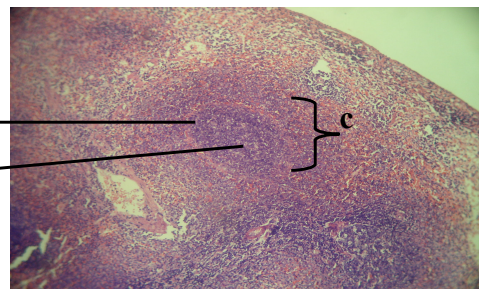
III	Σ Makrofag	-	-	-	2
	Diameter sentrum germinativum	13,67 ± 4,50	21	9	-
	Diameter folikel	28,50 ± 4,89	34	23	-
	Jarak zona marginalis	2,17 ± 0,41	3	2	-
	Σ Limfosit	-	-	-	33
	Σ Sel plasma	-	-	-	1
	Σ Makrofag	-	-	-	1



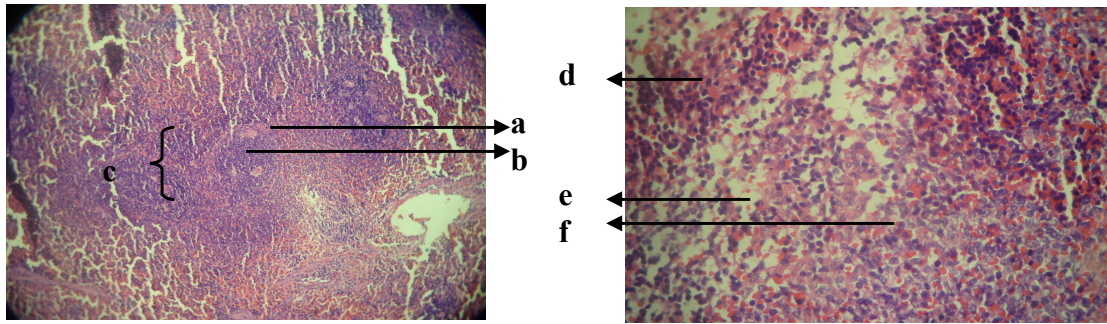
Gambar 1. Histogram perbandingan variabel pengukuran histopatologik limpa pada ketiga kelompok



Kel.1 (10X)



Kel.2 (10X)



Kel.3 (10X)

Sel-sel pada kel.2 (40X)

Gambar 2. Gambaran mikroskopis histopatologik limpa pada ketiga kelompok (a: zona marginalis, b: centrum germinativum, c: folikel, d: limfosit, e: sel plasma, f: makrofag)

PEMBAHASAN

Induksi karsinogenesis kolon dengan menggunakan *1,2 DMH*, diet tinggi protein dan lipid dapat mempengaruhi sistem imunitas tubuh dengan menimbulkan jejas pada organ-organ pertahanan tubuh. Limpa, sebagai organ limfoid terbesar, dapat mengalami reaktif hiperplasia oleh karena proses induksi tersebut.¹⁷ Selulosa diduga dapat mengurangi jejas akibat induksi karsinogenesis ke limpa.

Limpa merupakan salah satu organ pertahanan tubuh yang penting. Di dalamnya banyak terdapat sel-sel limfosit dan pengatur kekebalan lainnya. Banyaknya sel-sel ini menunjukkan fungsi limpa yang utama sebagai sistem imunitas terhadap mikroorganisme yang masuk ke dalam darah. Limpa juga berreaksi terhadap antigen-antigen yang dibawa oleh darah, seperti protein produk inflamasi dan protein asing.¹⁷

Masuknya benda asing (antigen) ke dalam darah, akan menimbulkan reaksi dari tubuh untuk menetralsir. Reaksi itu melibatkan sel-sel imun yang banyak dijumpai pada organ-organ limfoid. Antigen tersebut tidak hanya berupa infeksi mikroorganisme, tetapi juga paparan jejas fisik (panas, radiasi) dan kimia (produk radang, bahan kemotaktik, enzim, dan karsinogen) juga dapat merangsang timbulnya reaksi. Respon sistem limfoid terhadap paparan karsinogen meliputi reaksi dari organ

limpa, limfonodus dan reaksi komponen seluler dari target organ seperti limfosit dan makrofag. Reaksi yang sering timbul akibat jejas kimia pada limpa adalah berupa hiperplasia reaktif.¹⁷

Reaksi hiperplasia akut ditandai dengan pembesaran dan pelunakan konsistensi limpa. Istilah lain yang sering digunakan adalah splenomegali atau septic splenitis. Splenomegali diakibatkan hiperplasi dari sel-sel mielosit dan limfosit, disertai kongesti oleh sel-sel eritrosit. Reaksi ini dapat disebabkan oleh organisme patogen, tetapi paling sering terjadi karena produk-produk inflamasi, zat-zat yang bertanggung jawab atas mobilisasi sel-sel neutrofil (PMN), dan limfosit. Limpa juga bereaksi terhadap produk-produk non inflamasi, seperti protein asing atau jaringan nekrotik yang jauh letaknya.¹⁷

Reaksi hiperplasia limpa dicirikan oleh jumlah sel yang meningkat di pulpa merah. Pada permukaan irisan tampak secara makroskopis berwarna merah keabuan dengan pulpa putih yang menonjol. Pengamatan mikroskopis ditemukan jumlah sel neutrofil yang meningkat, menyebabkan warna permukaan menjadi keabuan. Sel-sel fagosit juga meningkat, di dalamnya dapat dijumpai sisa-sisa dari lekosit mati, eritrosit, dan mikroorganisme yang mati tercerna. Sel plasma kadang ditemukan, pulpa putih biasanya mengalami hiperplasi dan pulpa merah mengalami kongesti. Pulpa putih terkadang dijumpai dengan pusat germinal yang membesar, yang menunjukkan aktivitas fagositosis.¹⁷

Pengaruh jejas pada limpa akibat pemberian *1,2 DMH* masih belum dapat dimengerti sepenuhnya oleh karena terbatasnya referensi yang menerangkan. Bagaimana jalur *1,2 DMH* dapat menimbulkan jejas pada limpa belum dapat dijelaskan secara memuaskan, apakah efek langsung dari injeksi subkutan atau melalui proses bertahap dari karsinogenesis kolon terlebih dahulu. Dari berbagai

penelitian diketahui bahwa pemberian *1,2 DMH* melalui jalur apapun, asalkan dosisnya tepat, dapat menginduksi timbulnya kanker kolon dan usus halus pada tikus percobaan.¹⁸ Injeksi *1,2 DMH* secara subkutan dapat menyebabkan displasia kolon dan rektum. Displasia yang terjadi meliputi adenoma hingga bermacam-macam jenis adenokarsinoma. Pada hewan pengerat, induksi subkutan merupakan metode paling efektif untuk menginduksi kanker kolon.²⁰

Bruce WR et al (2000) menyatakan bahwa mekanisme karsinogenesis kolon berkaitan dengan dengan proses inflamasi. Defek pada epitel mukosa yang disebabkan bahan kimia seperti karsinogen dapat menimbulkan iritasi lokal. Iritasi ini akan memacu respon inflamasi dimana terjadi aktivasi enzim COX-2 dan terbentuknya prostaglandin. Proses ini akan memicu sel-sel radang, dimana sel-sel tersebut akan melepas radikal bebas yang bersifat mutagenik dan mitogenik.²²

Diet tinggi lemak menstimulasi peningkatan insidensi hiperplasia pusat-pusat germinal dan pulpa putih. Mekanisme pastinya belum diketahui, namun efeknya lebih kuat jika dibandingkan dengan pemberian karsinogen *1,2 DMH*.²³ Efek diet tinggi protein yang dapat menimbulkan jejas di organ limpa tidak diketahui. Diduga bahwa protein yang tidak dicerna dalam tubuh meningkatkan kadar amin dan amida yang berperan dalam pembentukan nitrosamide sebagai agen karsinogenik yang ikut menimbulkan jejas di limpa.²⁴

Pada kelompok induksi dijumpai organ limpa yang lebih berat (0,7gr) dengan volume yang lebih besar (0,6mL) bila dibandingkan dengan kelompok normal (0,3gr dan 0,4mL). Analisa gambaran histopatologik menunjukkan jarak zona marginalis yang lebih besar (4,4 μ) bila dibanding dengan kelompok normal (1,4 μ). Hal ini dimungkinkan oleh karena didaerah ini banyak berisi antigen sehingga aktivitas imunologis pada kelompok induksi meningkat yang ditandai dengan bertambahnya

jumlah sel-sel fagosit.¹⁸ Diameter pulpa putih dan *centrum germinativum* kelompok induksi didapat ukuran yang lebih kecil (27,8 μ dan 12,4 μ) dibandingkan dengan normal (31,6 μ dan 16 μ). Berdasarkan teori (Anderson, 1985) seharusnya limpa yang mengalami reaktif hiperplasia mengalami penambahan diameter baik pulpa putih dan *centrum germinativum* namun pada kelompok induksi didapati data yang sebaliknya. Hal ini bertentangan dengan referensi yang menyatakan seharusnya meningkat.¹⁷ Alasan mengapa ini terjadi belum dapat dijelaskan secara memuaskan oleh karena tidak ada referensi yang menjelaskan.

Pada hitung sel, kelompok induksi didapati jumlah limfosit yang lebih sedikit (23), namun jumlah sel plasma dan makrofag lebih besar (1 dan 3) bila dibandingkan dengan kelompok normal (limfosit 29, sel plasma tidak ditemukan, dan makrofag 1). Berdasarkan pendapat Anderson (1985) menunjukkan adanya peningkatan aktivitas fagositosis karena adanya antigen dari bahan karsinogen.¹⁸

Limpa pada kelompok selulosa menunjukkan berat dan volume yang lebih besar (0,5gr dan 0,6mL) bila dibandingkan kelompok normal (0,3gr dan 0,4mL). Jarak zona marginalis lebih besar (2,2 μ) tetapi diameter pulpa putih dan *centrum germinativum* yang lebih kecil dibanding normal (28,5 μ dan 13,6 μ). Data hitung sel menunjukkan peningkatan sel limfosit, plasma dan makrofag (33, 1, dan 1) Hal ini dimungkinkan karena pemberian diet selulosa dilakukan sebelum dan selama induksi karsinogenesis kolon.

Beberapa teori menerangkan bahwa Selulosa termasuk pada serat yang tahan terhadap proses hidrolisis atau katabolisme oleh enzim dan air atau disebut juga *non starch polysaccharide* (NSP). Selulosa juga termasuk pada *resistant starch* (RS), sehingga dapat mencapai kolon dalam keadaan tak tercerna. Serat ini di dalam kolon akan difermentasi oleh bakteri anaerob, sehingga dihasilkan asam lemak rantai

pendek seperti asam butirat, asam propionate dan asam laktat.¹⁴ Butirat telah diketahui sebagai zat antineoplastik *in vivo*. Peranan butirat yang lain adalah menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi sel kolon, menghambat invasi sel kanker dan menurunkan senyawa radikal bebas hidrogen peroksida yang mampu merusak DNA.²⁶ Kemampuan selulosa untuk mengikat air akan memperpendek waktu transit makanan di usus, sehingga kesempatan kontak antara bahan karsinogen dan mukosa usus akan dipersingkat. Selulosa juga dapat mengikat bahan-bahan kimia organik seperti asam empedu, karsinogen, dan mutagen.²⁵

Pada tahapan karsinogenesis kolon ada suatu reaksi radang pada epitel mukosa akibat pemberian *1,2 DMH* sebelum akhirnya terjadi *adenocarcinoma colon*. Reaksi inflamasi tersebut menghasilkan berbagai macam mediator yang beredar dalam peredaran darah. Mediator yang berperan dalam reaksi hiperplasia limpa belum diketahui dengan pasti, diduga prostaglandin dari aktivitas enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) memicu reaksi pada limpa.²²

Serat makanan dalam hal ini selulosa, diduga dapat mengontrol reaksi inflamasi pada proses karsinogenesis kolon, sehingga efeknya ke limpa dapat berkurang. Gambaran histopatologis limpa diharapkan dapat membaik, baik ukuran struktur maupun jumlah sel didalamnya. Mekanisme pasti bagaimana selulosa dapat mempengaruhi reaksi limpa akibat pemberian karsinogen belum bisa dijelaskan walaupun pada penelitian ini didapatkan gambaran histopatologi pada limpa yang mengalami hiperplasia reaktif.

Oleh karena penelitian ini hanya mengamati deskripsi histopatologi limpa pada; kondisi normal (tanpa perlakuan), induksi karsinogenesis kolon, induksi karsinogenesis plus diet selulosa, maka tidak dapat dilakukan perbandingan efek

ketiganya, disamping ada perbedaan lama perlakuan pada kelompok ketiga yang hanya diberi diet selulosa selama empat minggu.

KESIMPULAN

Penelitian ini telah dapat memberikan gambaran tentang efek; induksi karsinogenesis, induksi karsinogenesis plus diet selulosa, terhadap gambaran histopatologi limpa yang meliputi rerata diameter pulpa putih, *centrum germinativum*, dan jarak zona marginalis serta gambaran histopatologi yang sama pada kondisi normal atau tanpa perlakuan.

SARAN

Perlu adanya penelitian lanjutan mengingat penelitian semacam ini masih jarang dilakukan dan eksplorasi lebih lanjut mengenai variasi dosis selulosa untuk dapat mengoptimalkan respon imun terhadap karsinogenesis, namun tetap layak diujicobakan pada manusia. Di sarankan juga melakukan penelitian sejenis dengan durasi penelitian yang lebih lama dan proporsional dengan desain penelitian *randomized control double blind*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada: Tuhan Yang Maha Esa, atas karunia yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel karya tulis ilmiah ini. Dra.Henna Rya Suroko, Apt, selaku ketua tim penguji. dr. Bambang Withjaya, MKes, selaku penguji. Dr Noor Yazid dan dr. Awal selaku dosen pembimbing. Teman-teman seperjuanganku; Budi, Mardi, dan Vianny, serta segenap staff laboratorium Patologi Anatomi FK Undip yang telah membantu menyelesaikan artikel karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. No author. Serat benteng terhadap aneka penyakit. Available from URL: http://www.indonesia.com/intisari/press/2001/Juli/warna_serat.htm.
2. Oslon J. Colorectal cancer statistik .2004. Available from URL : <http://www.preventcancer.org/colorectal/press/2k.3Statistics.efm>
3. Kossoy G, Stark A, Zusman I, Madar, Z. Effects of a 15% orange-pulp diet on tumorigenesis and immune response in rats with colon tumors. *Oncol Rep* 2001 Aug; 8: 1387 – 91.
4. Relation of Meat, Fat, and Fibre Intake to The Risks of Colon Cancer in A Prospective Study among Women. 2003. Available from URL : <http://www.content.nejm.org/cgi/content/abstract/323/24/1664>
5. Jacobs LR. Relationship between dietary fiber and cancer: metabolic, physiologic, and cellular mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986; 183(3): 299 – 310. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve>
6. Alabaster O, Tang Z, Shivapurkar N. Dietary fiber and the chemopreventive modulation of colon carcinogenesis. *Mutat Res* 1996 Feb; 350(1): 185-97. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd>
7. Wijnands MVW, Appel MJ, Hollanders VMH, Woutersen RA. A comparison of the effects of dietary cellulose and fermentable galactooligosaccharide, in rat model of colorectal carcinogenesis. TNO Nutrition and Food Research Institute. [cited Dec 9, 1998].
8. Kikuchi Y, Dinjens WN, Bosman FT. Proliferation and apoptosis in proliferative lesions of the colon and rectum. *Vichows Arch* 1997 Aug; 431(2): 111-7. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?uids>
9. Arcos, Joseph C, Yin Tak Woo. Chemical induction of cancer. London Academic Press 1982: 350-93.
10. Dietary Fiber and Health. Available from URL: <http://www.lsbu.ac.uk/water/hyhealth.html>
11. Ferguson R, Lynnette. Changing concept in dietary fiber: implication for carcinogenesis. *Nutrition and Cancers* 2001; 39:155 – 159.
12. Neubauer S, Bebo P. Fiber and colon cancer. *Vegetarian Nutrition DPG*. Available from URL: http://www.vegetarian-nutrition.info/vn/fiber_colon_cancer.html
13. Freeman HJ, Spiller GA, Kim YS. A double-blind study on the effects of purified cellulose dietary fiber on 1, 2- *dimethylhydrazine*-induced rat colonic

neoplasia. Cancer Research 2004 (cited in 2004 June 6);Vol. 38. Available from URL: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/38/9/2912>

14. The Prevention of Colon Carcinogenesis in Rats by Dietary Cellulose. American Society for Nutrient Science. 2004: 435 – 439.

15. Fiber Dynamics part 1. Available from URL: <http://www.abcbodybuilding.com/magazine03/fiberdynamics/htm>

16. Coleman, Leana J. A diet containing α -cellulose and fish oil reduces aberrant crypt foci formation and modulation other possible marker for colon cancer risk in azoxymethane-treated rats. Nutrition and Cancer Journal 2002; 132: 2312-18. Available from URL: <http://www.nutrition.org/cgi/content/full/132>

17. Kissane J M, Anderson WAD. Anderson's Pathology, volume two. Missouri: The C.V. Mosby Company, 1985.

18. Raviola E, Limpa. Dalam : Fawcett DW. Buku Ajar Histologi, edisi 12. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2002 : 409 – 17.

19. New Jersey Departement of Health and Senior Services. Hazardous substances fact sheet. Available from URL : <http://www.states.nj.us/health/eoh/rtkweb/1008.pdf>.

20. 1,2 Dimethylhydrazine. CAS 1999; 71: 947.

21. Joseph CA, Woo YT, Argus MF. Chemical induction of cancer. London: Academic Press, 1982: 380 – 93.

22. Bruce WR, Giacca A, Medline A. Possible mechanism relating diet and risks of colon cancer. Cancer epidemiology biomarkers and prevention. (serial on internet). 2000 Dec {cited 2004 June 12}; 9. Available from URL : <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/content/full/9/12/1271>

23. Locniskar M, Nauss KM, Newberne PM. Effect of colon tumor development and dietary fat on the immune system of rats treated with DMH. Nutr Cancer 1986; 8(2): 73 – 84. Available from URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

24. Crawford JM, Liu C. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbin and Cotran Pathologic basic of disease. Seventh edition. Philadelphia: Elseveirs- Saunders, 1999; 857-66

25. Cellulose. Available from URL: <http://www.Clmhurst.edu/chm/vehembool/547>

26. McIntyre A, Gibson PR, Young GP. Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. Gut1993; 34: 386-391. Available from URL : <http://www.ajcn.org/cgi/content/abstract>