

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kolitis ulserativa (KU) dan *Crohn's disease* (CD) merupakan 2 bentuk utama dari *inflammatory bowel disease* (IBD). Pada KU, didapatkan kelainan peradangan kronis yang idiopatik pada mukosa *colon*. Kelainan pada KU dimulai dari *rectum* dan menjalar ke arah proksimal hingga sebagian atau seluruh bagian *colon*, sedangkan pada CD, kelainan mukosa dapat terjadi pada mulut hingga *anus*, walaupun kebanyakan kasus terjadi pada bagian terminal dari *ileum*. Perdarahan *rectum* adalah gejala khas pada KU, dan gejala lainnya dapat berupa diare, urgensi, *tenesmus ani*, nyeri abdomen dan demam pada kasus berat. Perjalanan penyakit KU tidak menentu, ditandai dengan periode eksaserbasi dan remisi yang bergantian (Fairclough & Westaby, 2006; Ordás *et al.*, 2012).

KU terjadi lebih sering dibanding CD. Amerika utara dan Eropa utara merupakan daerah dengan insidensi KU tertinggi dengan 9 – 20 / 100.000 penduduk per tahun. Insidensi KU di negara berkembang lebih rendah daripada negara barat. Namun karena pengaruh lingkungan dan gaya hidup, insidensi IBD di negara berkembang semakin meningkat. KU paling sering terjadi pada kelompok umur 15 sampai 30 tahun. Kedua tersering terjadi pada kelompok umur 50 sampai 70 tahun. Jenis kelamin tidak berpengaruh besar pada insidensi KU. Beberapa penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara laki-laki dan perempuan (Ordás *et al.*, 2012; Ng *et al.*, 2013).

Pada KU terdapat defek pada fungsi *barrier* epitel dan respons imun yang kuat terhadap mikroflora usus normal. Defek pada fungsi *barrier* epitel memungkinkan masuknya mikroflora usus dan mencetuskan respon imun (Liu & Crawford, 2010; Podolsky, 2012). Mediator seperti lipopolisakarida pada mikroba akan mengaktivasi *nuclear factor-kappa B* (NF-κB). NF-κB yang teraktivasi dapat mempengaruhi transkripsi gen dan meningkatkan sintesis sitokin proinflamasi seperti *tumor necrotizing factor-α* (TNF-α) dan interleukin-1 (IL-1) yang dapat

mengaktivasi NF- κ B kembali sehingga terjadi siklus yang berulang (Podolsky, 2012; Mueller *et al.*, 2013; Nagahori *et al.*, 2010).

Brassica oleracea var. *Italica* (brokoli) merupakan salah satu tanaman yang mudah didapat di Indonesia dengan harga relatif terjangkau. Brokoli termasuk ke dalam famili *Brassicaceae* yang mengandung *glucosinates*, flavonoid, vitamin dan mineral dalam kadar tinggi yang dapat menurunkan risiko kanker (Hwang & Lim, 2014). *Brassica oleracea* sendiri dilaporkan mengandung alkaloid, saponin, *glycoside*, *anthraquinone*, protein, karbohidrat, terpenoid dan flavonoid (Dhiman *et al.*, 2015).

Brokoli mengandung *glucoraphanin* yang akan dihidrolisis menjadi *sulforaphane* oleh enzim myrosinase saat sel tanaman terganggu seperti saat dipotong, dimasak atau dikunyah (Mueller *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2008). Diantara tanaman *Brassicaceae* lainnya, brokoli merupakan tanaman dengan kadar *sulforaphane* tertinggi (Totušek *et al.*, 2011). *Sulforaphane* mengaktivasi *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2). Nrf2 yang teraktivasi akan menghasilkan enzim antioksidan yang akan menghambat aktivitas NF- κ B (Mueller *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2008). *Sulforaphane* yang terdapat pada *Brassica oleracea* dapat digunakan sebagai anti inflamasi dan anti kanker dengan menekan ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2) (Hwang & Lim, 2014). Berbagai penelitian menunjukkan *sulforaphane* menghambat TNF- α (Guerrero-Beltrán *et al.*, 2012; Fragoulis *et al.*, 2012). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa brokoli secara preventif dapat menurunkan *clinical score* dan memperbaiki gambaran histopatologis *colon* pada mencit model kolitis (Darsono & Khiong, 2010).

Berdasarkan hal-hal di atas perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek kuratif sari kukusan brokoli terhadap *clinical score* dan kadar TNF- α serum pada mencit model kolitis.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah sari kukusan brokoli dapat menurunkan *clinical score* dan kadar TNF- α serum pada mencit model kolitis.

1.3. Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui peranan sari kukusan brokoli terhadap reaksi inflamasi pada kolitis.

Tujuan penelitian ini adalah menilai pengaruh sari kukusan brokoli terhadap *clinical score* (derajat penurunan berat badan dan derajat diare) dan kadar TNF- α serum pada mencit model kolitis.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis adalah meningkatkan pengetahuan dan informasi mengenai peranan brokoli terhadap reaksi inflamasi pada mencit model kolitis.

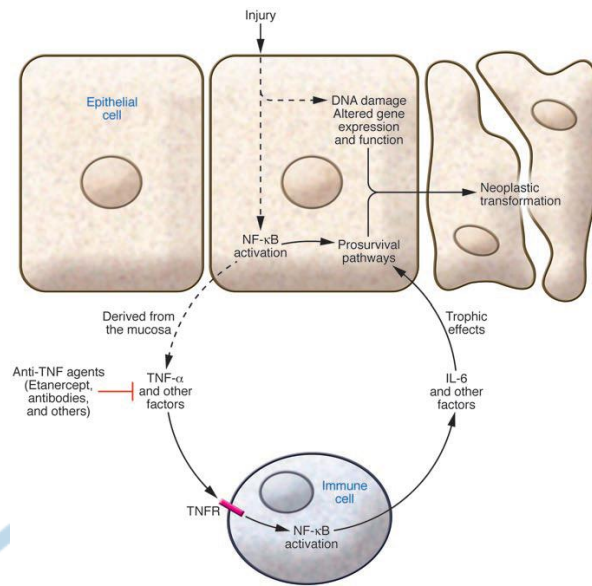
Manfaat praktis adalah menjadi referensi saran medis untuk penelitian selanjutnya mengenai pengaruh brokoli terhadap kolitis ulserativa.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

KU adalah keadaan inflamasi kronis yang idiopatik pada mukosa usus. KU banyak ditemukan di negara-negara Eropa dan Amerika Utara. Saat ini, KU juga mulai meningkat di negara lainnya karena makin banyaknya orang yang mengikuti gaya hidup negara barat (Sartor, 2006).

Respon inflamasi yang abnormal pada IBD diduga berhubungan faktor genetik pejamu dan mikroflora usus. Jejas yang terjadi pada sel epitel usus mengaktivasi NF- κ B. Aktivasi NF- κ B menyebabkan ekspresi berlebihan dari TNF- α (Burstein & Fearon, 2008). TNF- α merupakan salah satu sitokin utama dalam patogenesis kolitis ulserativa. TNF- α diproduksi oleh makrofag dan sel limfosit T yang teraktivasi bersama sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-1, IL-6 dan lain-lain. TNF- α memediasi berbagai sinyal proinflamasi seperti pemanggilan neutrofil ke tempat inflamasi dan meningkatkan inflamasi (Yapali *et al.*, 2007).

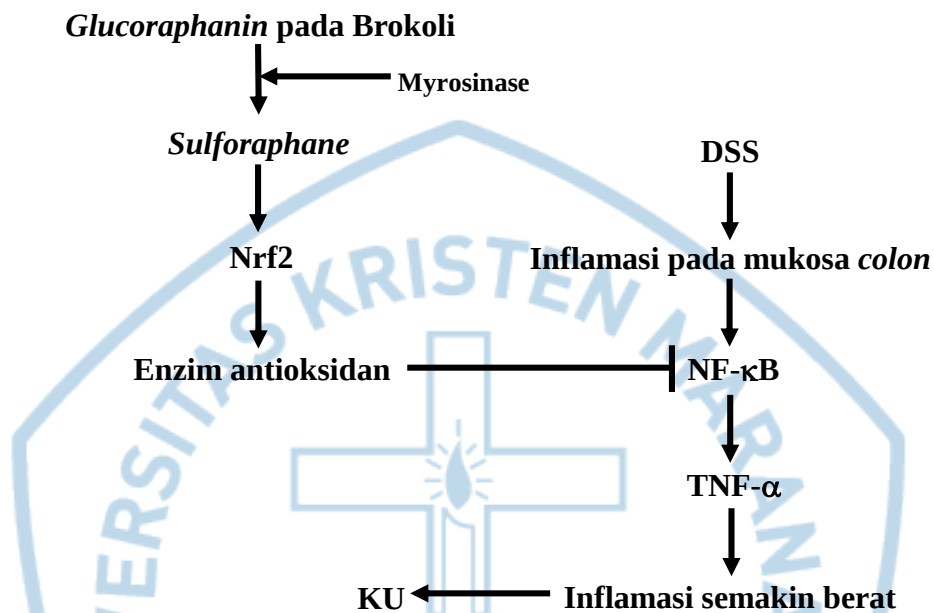


**Gambar 1.1 Peran TNF- α pada patogenesis IBD
(Burstein & Fearon, 2008)**

Mencit model kolitis yang diinduksi dengan *dextran sulfate sodium* (DSS) memiliki banyak gejala klinis yang sama dengan kolitis ulserativa pada manusia. Penggunaan DSS juga mudah sehingga telah banyak digunakan untuk menginduksi kolitis pada mencit (Perše & Cerar., 2012). DSS menginduksi erosi pada mukosa *colon* yang mengganggu integritas dari *barrier* sehingga meningkatkan permeabilitas epitel. Peningkatan permeabilitas epitel memungkinkan masuknya berbagai mikroflora usus dan mencetuskan respon inflamasi sehingga meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α (Chassaing *et al.*, 2015; Perše & Cerar, 2012; Laroui *et al.*, 2012).

Brassica oleracea var. *Italica* (brokoli) yang termasuk dalam famili *Brassicaceae* memiliki banyak kegunaan seperti aktivitas antibakteri, antihelmentik, antikanker, antioksidan, antiinflamasi, relaksasi uterus dan hepatoprotektif (Dhiman *et al.*, 2015). *Glucoraphanin* merupakan salah satu *glucosinolate* yang terdapat pada brokoli. *Glucoraphanin* akan dihidrolisis menjadi *sulforaphane* oleh enzim myrosinase yang dikeluarkan saat sel tanaman terganggu seperti saat dipotong, dimasak atau dikunyah (Mueller *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2008). *Sulforaphane* yang terkandung dalam *Brassica oleracea* memiliki aktivitas

antiinflamasi dan antikanker dengan menekan ekspresi COX-2 (Hwang & Lim, 2014). Telah dipostulasikan bahwa *sulforaphane* akan mengaktivasi Nrf2 yang akan menghasilkan berbagai enzim antioksidan yang akan menghambat aktivitas NF- κ B (Lin *et al.*, 2008; Mueller *et al.*, 2013; Bryan *et al.*, 2013).



Gambar 1.2 Skema Kerangka Pemikiran Penelitian

1.5.2 Hipotesis Penelitian

1. Sari kukusan brokoli menurunkan derajat penurunan berat badan pada mencit model kolitis.
2. Sari kukusan brokoli menurunkan derajat diare pada mencit model kolitis.
3. Sari kukusan brokoli menurunkan *clinical score* pada mencit model kolitis.
4. Sari kukusan brokoli menurunkan kadar TNF- α pada mencit model kolitis.