

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah suatu keganasan polip adenomatosa yang sering menyerang kolon dan rektum. Keganasan ini disebabkan mutasi protoonkogen *K-RAS*, hipometilasi DNA, kehilangan DNA pada gen suppressor tumor APC (*adenomatous polyposis coli*) pada kromosom 5 (5q21), atau kehilangan alel kromosom 18q dan 17p (Gommeaux *et al.*, 2007). Di seluruh dunia insiden rata-rata kanker kolon pria 16,6/100.000, wanita 14,7/100.000; insiden kanker rektum rata-rata pria adalah 11,9/100.000, wanita 7,7/100.000 (Desen & Japaries, 2013).

Inflammatory bowel disease (IBD) adalah inflamasi kronik yang mengenai saluran pencernaan yang disebabkan kegagalan regulasi sistem imun, kerentanan genetik, dan rangsangan flora normal di saluran cerna (Liu dan Crawford, 2005). IBD dibagi menjadi *Crohn's disease* (CD) dan Kolitis ulserativa (KU) (Popivanova *et al.*, 2008). KU yang mengenai seluruh kolon lebih dari 10 tahun merupakan salah satu predisposisi terjadinya kanker kolon (Popivanova *et al.*, 2008). Inflamasi kronik memproduksi sitokin yang menyebabkan hiperplasia yang meluas. Hal ini menyebabkan proliferasi dan sinyal antiapoptosis yang dihasilkan selama terjadinya proses inflamasi kronik akan sinergis dengan kerusakan DNA, sehingga meningkatkan insidensi terjadinya kanker. Gangguan sinyal proliferasi dan antiapoptosis yang disebabkan oleh mutase meningkatkan dan memperberat kanker (Meira *et al.*, 2008).

Azoxymethane (AOM) merupakan prokarsinogen yang secara structural sama dengan *cycasin*, senyawa yang dapat menginduksi tumor kolon dan rektum. AOM merangsang pembentukan *O⁶-methylguanine* yang dapat merusak DNA, dimana terjadi transisi G-A setelah replikasi. Transisi ini akan menginduksi tumor kolon distal pada rodentia dan umumnya digunakan sebagai agen induksi dalam

penelitian kanker kolorektal untuk tujuan eksplorasi mekanik atau penelusuran obat yang potensial (Meira *et al.*, 2008).

Pemberian *Dextran Sulfate Sodium* (DSS) per oral pada mencit jangka panjang juga dapat menyebabkan terjadinya kanker kolon (Stevceva *et al.*, 2001; Popivanova *et al.*, 2008). Sifat toksik DSS terhadap sel epitel kolon menyebabkan kerusakan barier sel epitel kolon yang akan mempermudah monosit-makrofag pada lamina propria masuk ke dalam fase aktivasi. Makrofag akan mempresentasikan antigen ke sel T dan mensekresikan sitokin proinflamasi. Sel T yang teraktivasi berperan sebagai faktor yang memperberat patologi kolitis yang diinduksi DSS (Kim *et al.*, 2006).

Tanaman *cruciferous* mengandung komponen potensial yang menguntungkan seperti vitamin E, dan C, serat dan *glycosides* dari *flavonoids quertin* dan *kaempferol* (Lampe *et al.*, 2002). Brokoli termasuk dalam golongan *Cruciferae* (Watson dan Victor, 2007). Menurut beberapa penelitian golongan *Cruciferae* ini mempunyai efek proteksi terhadap penyakit keganasan karena senyawa glukosinolat yang terkandung di dalamnya. Glukosinat (β -*thioglycoside-N-hydroxysulfates*) dihidrolisis oleh enzim mirosinase yang terdapat di dalam tumbuhan. Pada brokoli, glukosinolat yang utama adalah *glukoraphanin*. Hasil pemecahan *glukoraphanin* adalah *sulforaphane*, yang memicu produksi enzim fase II, yang termasuk dalam enzim fase II yaitu, *glutathione S-transferase (GST)*, *sulfotransferase*, *N-acetyl-transferase*. Enzim tersebut mempunyai aktivitas antikanker, dan mempunyai efek sebagai antioksidan serta berperan dalam menekan reaksi inflamasi, sehingga nantinya dapat mencegah penurunan berat badan (Lampe *et al.*, 2002).

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah sari kukusan brokoli dapat mengurangi penurunan berat badan pada mencit model kanker kolorektal.

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek brokoli, sebagai tanaman obat yang efektif sebagai anti inflamasi pada kanker kolorektal.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian sari brokoli terhadap persentase penurunan berat badan pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi DSS dan AOM.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis penelitian ini adalah menambah wawasan dan pengetahuan dalam bidang farmakologi.

Manfaat praktis penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai pengaruh brokoli terhadap persentase penurunan berat badan.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

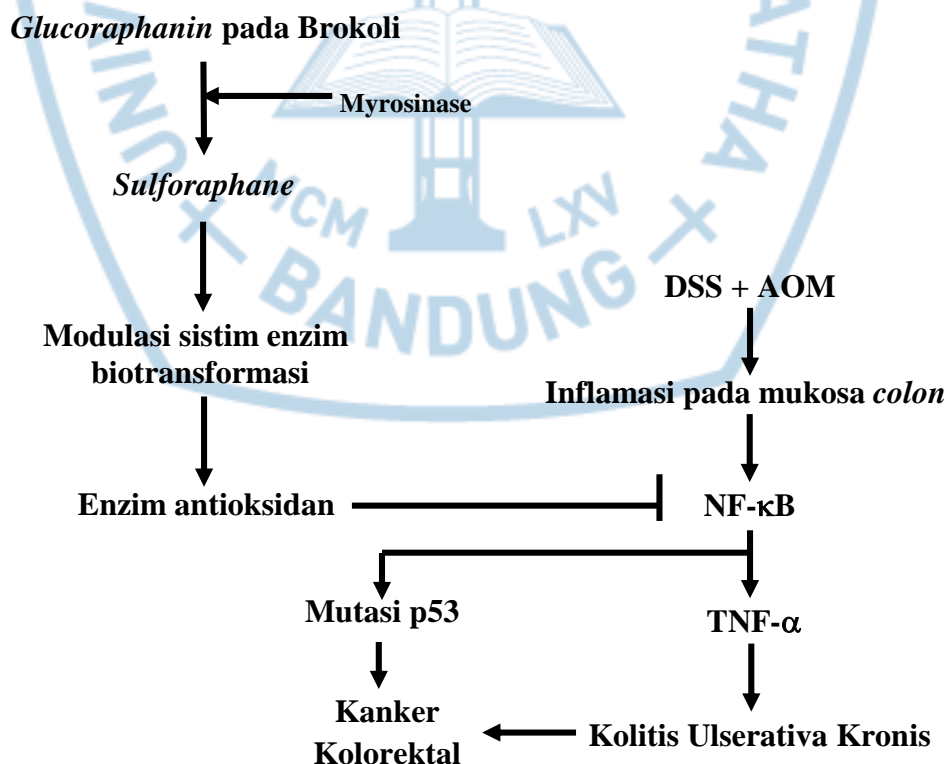
1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kanker kolorektal merupakan keganasan polip adenomatosa yang sering menyerang kolon dan rektum. Manifestasi kanker kolorektal terdapat reaksi berulang yang ditandai oleh adanya kehilangan absorpsi dari permukaan mukosa. Mukosa yang destruksi dapat menyebabkan pendarahan, lendir, kram usus dan tenesmus (Popivanova *et al.*, 2008).

Penelitian mengenai model mencit kanker kolorektal dengan pemberian *Dextran Sulfate Sodium* (DSS) jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya kanker kolon. 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 (Stevceva *et al.*, 2001; Popivanova *et al.*, 2008).

Azoxymethane (AOM) merupakan prokarsinogen yang secara structural sama dengan *cycasin*, senyawa yang dapat menginduksi tumor kolon dan rektum. AOM merangsang pembentukan *O⁶-methylguanine* yang dapat merusak DNA, dimana terjadi transisi G-A setelah replikasi. Transisi ini akan menginduksi tumor kolon distal pada rodentia dan umumnya digunakan sebagai agen induksi dalam penelitian kanker kolorektal untuk tujuan eksplorasi mekanik atau penelusuran obat yang potensial (Meira *et al.*, 2008).

Brokoli (*Brassica oleracea L. var. italica*) mengandung *glucosinolate* dan antioksidan. *Glucosinolate* dalam brokoli diubah menjadi *glukoraphanin* kemudian diubah oleh enzim *myrosinase* menjadi *sulforaphane*. 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). Dan substansi ini juga dikenali sebagai antikarsinogenik, dan berperan dalam menekan reaksi inflamasi sehingga dapat mencegah penurunan berat badan (Borowski *et al.*, 2008).



Gambar 1.1 Skema Kerangka Pemikiran Penelitian

Universitas Kristen Maranatha

1.5.2 Hipotesis

Sari kukusan brokoli mengurangi penurunan berat badan pada mencit jantan galur *Balb/c* yang diinduksi DSS dan AOM.

1.5.3 Metodologi

Metode penelitian yang dipakai adalah studi prospektif eksperimental laboratorium sungguhan yang bersifat komparatif dengan rancang acak lengkap yang menggunakan mencit jantan galur *Balb/c* sebagai hewan coba dan perlakuan yang diberikan adalah AOM secara *intra peritoneal* DSS secara *ad libitum* dan sari brokoli *per oral*. Data penelitian diperoleh dengan menghitung penurunan berat badan. Pengujian analisis statistik uji *Kruskal Wallis*.

