

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Inflammatory bowel disease* (IBD) adalah suatu kelompok heterogen penyakit pada saluran pencernaan yang ditandai dengan respons imun mukosa yang berlebihan dan bersifat destruktif. Insidensi IBD relatif tinggi di negara maju seperti Eropa atau Amerika, sedangkan di negara berkembang angka kejadian penyakit tersebut relatif lebih rendah. Penyebab penyakit IBD masih belum jelas, tetapi berhubungan dengan beberapa hal seperti faktor genetik dan faktor lingkungan. Dua penyakit utama IBD adalah *crohn's disease* (CD) dan *ulcerative colitis* (UC). *Colitis Ulcerative* yang mengenai seluruh kolon selama lebih dari 10 tahun merupakan salah satu predisposisi terjadinya kanker kolon (Popivanova *et al.*, 2008; Burstein and Fearon, 2008; Robbins, 2007; Abdullah, 2009).

Kanker kolorektal adalah keganasan polip adenomatosa yang menyerang sel epitel kolon atau rektum. Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian kedua terbanyak dari seluruh pasien kanker di Amerika Serikat dan lebih dari 150.000 kasus baru terdiagnosis setiap tahunnya (Abdullah, 2009). Rata-rata angka kejadian kanker kolorektal meningkat setelah usia 50 tahun. Prognosis penyakit ini tergantung pada tingkat metastase dan invasi tumor. Lokasi dan besarnya kanker kolorektal akan memengaruhi gejala yang ditimbulkannya. Lokasi tersering pada kanker kolorektal adalah kolon sigmoid dengan gejala klinik seperti diare bercampur berdarah (*hematochezia*), perut kembung (*tenesmus*), diameter feses yang mengecil dan perdarahan rektum (Mayer, 2008).

Menurut beberapa hasil penelitian, tanaman golongan suku kubis-kubisan (*Brassicaceae*) atau *Cruciferae* mempunyai efek yang alami sebagai proteksi terhadap penyakit keganasan. Brokoli (*Brassica olearacea*

*L. var italica*) adalah jenis tanaman sayuran yang termasuk dalam suku kubis-kubisan atau *Brassicaceae* dan juga termasuk dalam golongan *Cruciferae* (Watson dan Victor, 2009). Brokoli sangat mudah didapat dan banyak digunakan sebagai bahan pangan oleh masyarakat. Sayuran ini memiliki nutrisi dan mikronutrien seperti protein, vitamin, flavonoid, mineral seperti kalsium, kalium, zat besi, dan selenium dengan kadar tinggi dan memiliki kandungan yang unik yaitu *glucosinolate* yang dapat menurunkan risiko kanker (Hwang & Lim, 2014). *Glucosinolate* yang penting pada brokoli yaitu *glucoraphanin*, yang kemudian dihidrolisis oleh enzim mirosinase yang terdapat di dalam tumbuhan pada saat dipotong, dimasak atau dikunyah menjadi *sulforaphane (isothiosianat)* (Mueller *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2008). *Sulforaphane* akan memproduksi enzim fase II yaitu *glutathion S-transferase (GST)*, *sufotransferase*, *N-acetyl transferase*. Substansi ini berperan sebagai antioksidan, menekan reaksi inflamasi, dan antikanker (Lempe *et al.*, 2002).

Penelitian terdahulu oleh Giaviany 2015 menunjukkan sari kukusan brokoli efektif menurunkan derajat diare pada mencit model kolitis yang diinduksi dengan DSS 2,5%.

Berdasarkan hal tersebut di atas, penulis tertarik melakukan penelitian untuk melihat efektivitas sari kukusan brokoli dalam mengurangi reaksi inflamasi pada mencit kodel kanker kolorektal. Reaksi inflamasi yang berkurang dapat menurunkan derajat diare yang merupakan gejala klinik kanker kolorektal.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah penelitian ini adalah:

Apakah sari kukusan brokoli (*Brassica oleracea L. var italica*) dapat menurunkan derajat diare pada mencit model kanker kolorektal?

### 1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui peranan sari kukusan brokoli terhadap reaksi inflamasi pada kanker kolorektal.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah sari kukusan brokoli dapat menurunkan derajat diare pada mencit model kanker kolorektal.

### 1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademis penelitian ini adalah menambah wawasan dan ilmu pengetahuan dalam bidang farmakologi terutama mengenai pengaruh brokoli (*Brassica oleracea L. var italica*) terhadap derajat penurunan diare pada mencit model kanker kolorektal.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai manfaat brokoli sebagai antiinflamasi sehingga bisa dimanfaatkan oleh masyarakat untuk menghambat perkembangan kanker kolorektal.

### 1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

#### 1.5.1 Kerangka Pemikiran

*Ulcerative colitis* (UC) merupakan salah satu penyakit inflamasi kronik yang termasuk dalam *inflammatory bowel disease* (IBD) yang menyebabkan inflamasi pada lapisan mukosa usus dan bisa menyebabkan kerusakan pada DNA sel, sehingga dalam jangka panjang inflamasi kronik dapat berubah menjadi keganasan (Popivanova *et al.*, 2008).

Pemberian *Dextran Sulfate Sodium* (DSS) pada mencit dapat menyebabkan erosi dari mukosa kolon yang akan menyebabkan adanya peningkatan permeabilitas epitel pada mukosa kolon sehingga dapat memungkinkan masuknya mikroflora usus yang menyebabkan respons inflamasi dan meningkatkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ . Pemberian DSS dalam jangka lama akan mengaktifasi nuclear faktor kB (NF- $\kappa$ B) pada sel epitel kolon. Aktivasi *nuclear factor* kB (NF- $\kappa$ B) tersebut akan meningkatkan pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan TNF- $\alpha$  yang akan merangsang produksi sitokin seperti IL-6 oleh sel-sel imun yang akan menyebabkan keganasan (Brustein & Fearon, 2008; Meira *et al.*, 2008 ; Stevceva *et al.*, 2001).

*Azoxymethane* (AOM) merupakan senyawa prokarsinogen yang dapat menginduksi tumor pada kolon dan rectum. AOM dapat merusak DNA dengan pembentukan *O<sup>6</sup>-methylguanine*, dimana terjadi transisi G-A setelah replikasi. Transisi tersebut akan menginduksi tumor kolon distal pada rodentia (Meira *et al.*, 2008).

Pada penelitian sebelumnya, dengan menggunakan hewan coba mencit yang diinduksi *Azoxymethane* (AOM) suatu prokarsinogen kolon sebanyak 12 mg/kg berat badan dosis tunggal dan DSS 3 siklus selama 5 hari, dapat meningkatkan insidensi kolitis menuju ke arah keganasan (Okayasu *et al.*, 1996; Popivanova *et al.*, 2008).

Brokoli (*Brassica oleracea L. var. italica*) mengandung *glucosinolate* sebagai antioksidan yang sama seperti suku Brassica lainnya tetapi, berbeda dalam hal hidrolisisnya. *Glucosinolate* dalam brokoli diubah menjadi *glucoraphanin* kemudian dihidrolisis oleh enzim mirosinase menjadi *sulforaphane (isothiosianat)*. Enzim mirosinase dikeluarkan saat sel tanaman terganggu seperti dimasak, dikunyah, dipotong (Mueller *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2008). Sulforafan mengaktifasi Nrf2-ARE (*antioxidant respons element*) yang meningkatkan fase III *defense enzymes* HO-1, GST, *Quinone Reductase* (QR), *Glucosyl Transferase* (GT), yang menginhibisi

sitokin dan mediator pro-inflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , interleukin-1, interleukin-6, COX-2 dan iNOS dan mencegah perubahan DNA selama fase inisiasi kanker sehingga dapat menghambat proses pertumbuhan tumor (Lin *et al.*, 2008; Jeffery dan Araya, 2009; Anonymous, 2010).

*Ulcerative colitis* merupakan inflamasi kronis yang dalam jangka panjang akan menyebabkan kanker kolorektal yang salah satu gejala klinik dari kanker kolorektal adalah diare. Sari kukusan brokoli mempunyai efek antiinflamasi, sehingga pada penelitian ini akan dilihat efektivitas sari kukusan brokoli dalam menghambat perkembangan sel-sel kolon dan rektum ke arah kanker kolorektal dengan menilai penurunan derajat diare.

### 1.5.2 Hipotesis

Sari kukusan brokoli menurunkan derajat diare pada mencit model kanker kolorektal.