

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah suatu keganasan polip adenomatosis yang sering menyerang kolon dan rektum. Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian kedua setelah kanker paru yang terjadi pada usia lebih dari 50 tahun. Prognosis penyakit ini bergantung pada tingkat invasi dan metastasis tumor (Gommeaux *et al.*, 2007). Lokasi kanker kolorektal mempengaruhi gejala klinis yang ditimbulkannya. Predileksi tersering adalah kolon sigmoid, yang menimbulkan gejala klinis seperti hematochezia, tenesmus, diameter feses yang mengecil, haemorrhoid, dan pendarahan rektum (Mayer, 2008).

Insidensi dan mortalitas dari kanker kolorektal sudah menurun selama 20 tahun di Amerika Serikat. Kanker kolorektal pada urutan ketiga kanker tersering dan penyebab kematian ketiga di Amerika Serikat. Asosiasi kanker Amerika menduga bahwa 92.090 individu didiagnosis kanker kolorektal selama tahun 2015. Gabungan antara kanker kolon dan kanker rektum menyebabkan sekitar 49.700 kematian di 2015. Di dunia kanker kolorektal menjadi urutan kedua pada wanita terjadi 614.000 kasus / 9.2 % semua kanker dan urutan ketiga pada pria terjadi 746.000 kasus, 10.0 % semua kanker. Insidensi tersering di negara Australia / New Zealand yaitu per 100.000 populasi, 44.8 % pria dan 32.3 % wanita dan yang terendah di Afrika barat yaitu 100.000 populasi, 4.5 % pria dan 3.8 % wanita (Tomislav *et al.*, 2015).

Inflammatory bowel disease (IBD) terdiri dari 2 bentuk yaitu, *Ulcerative colitis (UC)* dan *Crohn's disease (CD)* dapat meningkatkan risiko kanker kolorektal, karena akan mengaktivasi *Nuclear Factor Kappa B (NF-kB)* sehingga dikeluarkan sitokin proinflamasi ($TNF-\alpha$, IL-1). Saat terjadi inflamasi, makrofag akan melepaskan *reactive oxygen species (ROS)* dan *reactive nitrogen species (RNS)* (Gommeaux *et al.*, 2007; Burstein and Fearon, 2008), bila berlangsung kronis memproduksi kompleks milieu faktor pertumbuhan dan sitokin-sitokin pro

inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-1* (IL-1) yang menyebabkan hiperplasia yang meluas. Hal tersebut menyebabkan proliferasi dan signal anti apoptosis yang dihasilkan selama terjadinya inflamasi kronis dan bersinergi dengan kerusakan DNA, menyebabkan insidensi kanker kolorektal meningkat (Meira *et al.*, 2008).

Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF- α dalam jumlah besar yang menimbulkan reaksi sistemik. Sumber utama TNF- α adalah fagosit mononuklear dan sel T yang diaktifkan antigen, sel NK dan sel mast. IFN- γ yang diproduksi sel T dan sel NK juga merangsang makrofag antara lain meningkatkan sintesis TNF- α .

Penelitian terhadap pengaruh sari kukusan brokoli (*Brassica oleracea* L. var *italica*) terhadap kadar TNF- α serum pada mencit model kolitis menunjukkan penurunan kadar TNF- α yang bermakna (Geary G, 2015). Hal ini dikarenakan karena brokoli mengandung Sulforaphane (SFN) dan *glucosinonates*.

Pada penelitian ini digunakan mencit jantan model kanker kolorektal yang diinduksi *Dextran sulphate sodium* (DSS) dan *Azoxymethane* (AOM), akan mengaktifasi NF- κ B, yang menyebabkan peningkatan kadar TNF- α dan COX-2. Injeksi *Azoxymethane* (AOM) 12 mg/kgBB pada mencit selama 5 hari yang dikombinasikan dengan 3 kali siklus pemberian *dextran sulfate sodium* (DSS) 2,5 % selama 5 hari diikuti dengan pemberian akuades selama 16 hari dapat meningkatkan insidensi kolitis menuju keganasan, dengan pemeriksaan histopatologi (Okayasu *et al.*, 1996; Stevceva *et al.*, 1999; Hanamoto *et al.*, 1999; Sigmund *et al.*, 2001; Popinova *et al.*, 2008).

Brassica Oleracea var.*Italica* (brokoli) adalah bunga dari sayuran tanaman sejenis kubis-kubisan dan digunakan sebagai makanan sehari-hari. Brokoli banyak mengandung Sulforaphane (SFN) dan *glucosinonates*, proses biosintesis di dalam brokoli menghasilkan 3,3-diindolimetana (DIM), terdapat kandungan lemak, protein, karbohidrat, serat, air, zat besi, kalsium, mineral, dan bermacam vitamin (A, C, E, vitamin, ribofalvin, nikotinamide) dalam kadar tinggi dapat menurunkan risiko kanker (Hwang & Lim, 2014).

Brokoli mempunyai aktivitas antioksidan, anti kanker, anti inflamasi, hepatoprotektif, kardioprotektif, gastroprotektif, imunomodulator. Didalam brokoli

ditemukan zat bernama glucosinolates yang memiliki aktivitas antibakterial, antikanker, antifungal (Owis, 2015; Stewart & McDougall, 2012; Dhiman *et al.*, 2015). Brokoli mengandung banyak vitamin *ascorbic acid* (vitamin C), *tocopherol* (vitamin E), *carotenoid*, *retinoid acid* (vitamin A), *riboflavin* (vitamin B₂), *niacin* (vitamin B₃), *pyridoxine* (vitamin B₆), vitamin K dan asam folat yang baik untuk kesehatan. Brokoli mengandung banyak zat fitokimia yaitu *glucosinolates*, alkaloid, saponin, glikosida, glikosida kardiak, *anthraquinones*, indol, protein, karbohidrat, steroid, terpenoid dan flavonoid (Walley & Buchanan-Wollaston, 2011; Dhiman *et al.*, 2015).

1.2 Identifikasi masalah

Apakah sari kukusan brokoli dapat menurunkan kadar TNF- α pada mencit model kanker kolorektal.

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui manfaat sari kukusan brokoli terhadap mencit model kanker kolorektal.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah sari kukusan brokoli dapat menurunkan kadar TNF- α pada mencit model kanker kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademik adalah menambah wawasan kukusan brokoli bermanfaat pada penurunan kadar TNF- α pada mencit model kanker kolorektal.

Manfaat praktis adalah sebagai terapi suportif pada kanker kolorektal.

1.5 Kerangka pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka pemikiran

Kanker kolorektal disebabkan oleh mutasi protoonkogen K-RAS, hipometilasi DNA, kehilangan DNA pada gen suppressor tumor adenomatous polyposis coli (APC) pada kromosom 5 (5q21), atau kehilangan alel kromosom 18q dan 17p (Tomislav *et al.*, 2015).

Pada kanker kolorektal terjadi inflamasi kronis mempunyai karakter yaitu adanya periode inflamasi aktif yang terpisah dengan periode tidak aktif. Inflamasi aktif meningkatkan aktivasi dan rekrutmen leukosit. Leukosit dan sel fagositik akan mengeluarkan sitokin pro inflamasi (TNF- α , IL-1, IL-6), kemokin, faktor pertumbuhan, dan *matrix degradating enzyme*, yang memiliki pengaruh kuat terhadap sel.

Azoxy-Methane (AOM) adalah prokarsinogen yang secara struktural sama seperti *cycasin*, senyawa yang dapat menginduksi tumor kolon dan rektum. AOM dapat merangsang pembentukan O⁶-Methylguanine yang dapat merusak DNA, terjadi transisi G (Guanin) – A (Adenin) setelah replikasi. Transisi ini dapat menginduksi tumor kolon distal pada rodentia dan umumnya digunakan sebagai agen induksi dalam penelitian kanker kolorektal untuk tujuan eksplorasi mekanis atau penelusuran obat yang potensial (Meira *et al.*, 2008).

Pemberian *Dextran sulphate sodium* (DSS) pada jangka panjang pada mencit mengakibatkan inflamasi dan bila berlangsung akan menimbulkan keganasan. DSS akan mengaktifasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF-kB) pada sel epitel kolon mempunyai peranan untuk menimbulkan keganasan. Aktivasi NF-kB akan meningkatkan sitokin pro inflamasi seperti IL-1, TNF- α , dan IL-6 . Sitokin proinflamasi merangsang sel imun untuk berproliferasi dan memproduksi berbagai sitokin antara lain IL-6 yang berpotensi menjadi keganasan (Burstein & Fearon., 2008; Meira *et al.*, 2008).

Inflamasi yang tidak terkontrol akan mempunyai hubungan dengan kerusakan selular oksidatif dan stres oksidatif. Pada proliferasi sel, lesi DNA oksidatif bisa

menginduksi terjadinya mutasi gen suppresor tumor dan onkogen (Gen p53). Saat terjadi inflamasi, makrofag akan melepaskan *Reactive oxygen species* (ROS) dan *Reactive nitrogen Species* (RNS), yang akan memicu terjadinya onkogenesis dengan mengubah proliferasi sel dan kematian sel (Gommeaux *et al.*, 2007; Meira *et al.*, 2008). Dengan demikian stres oksidatif dan kerusakan selular oksidatif mempunyai peranan penting dalam IBD-Carcinogenesis.

Brokoli mengandung glucoraphanin yang akan dihidrolisis menjadi sulforaphane oleh enzim myrosinase saat dipotong, dimasak, atau dikunyah. Sulforaphane mengaktivasi *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2). Nrf2 yang mengalami aktivasi menghasilkan enzim antioksidan yang menghambat aktivitas NF- κ B, sehingga terjadi penurunan kadar TNF- α (Mueller *et al.*, 2008; Lin, 2008). Sulforaphane adalah isothiocyanate yang dihasilkan dari hidrolisis glucoraphanin. Beberapa hipotesis menyatakan bahwa sulforaphane memiliki aktivitas antiinflamasi melalui aktivitas *sitosolik nuclear factor E2P45 related factor II* (Nrf2) (Redovnikovic *et al.*, 2008; Owis, 2008; Walley & Buchanan-Wollaston, 2011; Stewart & McDougall, 2012; Dhiman *et al.*, 2015; Mueller *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2008). Sulforaphane dapat digunakan sebagai anti inflamasi dan anti kanker dengan menekan ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2) (Hwang & Lim, 2014).

Cyclooxygenase-2 (COX-2) mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin (PGE2) yang berperan sebagai mediator perkembangan tumor (Iniquez *et al.*, 2003; Sonoshita *et al.*, 2001; Seno., 2003; Mutoh *et al.*, 2002).

1.5.2 Hipotesis penelitian

Sari kukusan brokoli dapat menurunkan kadar TNF- α pada mencit model kanker kolorektal.