BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Kanker kolorektal adalah suatu penyakit yang mana sel-sel pada kolon atau rektum menjadi abnormal dan membelah tanpa terkontrol membentuk sebuah massa tumor. Kanker kolorektal merupakan keganasan terbanyak ketiga dan penyebab kematian akibat kanker terbanyak keempat di dunia. Di Indonesia jumlah pasien kanker kolorektal menempati urutan ke-9. Penyebab kanker kolorektal adalah interaksi antara faktor lingkungan seperti gaya hidup dan faktor genetik. Sekitar 70–75% kanker kolorektal terletak pada daerah rektosigmoid. Insidensi puncak untuk kanker kolorektal adalah usia 60 hingga 70 tahun. Kurang dari 20% kasus terjadi pada usia kurang dari 40 tahun, dan bila ditemukan pada usia muda perlu dicurigai adanya sindrom poliposis, atau kolitis ulseratif, suatu kondisi inflamasi kronis pada traktus gastrointestinal. (Tatuhey *et al*., 2012)

Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan suatu kondisi inflamasi kronis pada traktus gastrointestinalis. Terdapat dua penyakit yang dikenal sebagai inflamasi pada usus yaitu *Chron's Disease* dan *ulcerative colitis* (UC). Kedua penyakit ini mempunyai kesamaan, tetapi memperlihatkan gejala klinik yang berbeda. Baik CD maupun UC adalah inflamasi kronis berulang yang idiopatik. CD adalah penyakit autoimun yang mengenai setiap bagian saluran cerna dari esofagus sampai anus, tetapi paling sering usus halus bagian distal dan kolon, sedangkan UC adalah penyakit peradangan kronis yang terbatas pada kolon dan rektum (Kumar *et al*, 2005; Rowe *et al.,* 2011). IBD merupakan suatu kondisi inflamasi kronis yang disebabkan oleh kerentanan genetik, peran flora usus, meningkatnya rekruitmen dan retensi efektor, neutrofil, dan respon sel T pada saluran cerna sehingga mengativasi sitokin-sitokin proinflamasi yang dapat meningkatkan risiko timbulnya kanker kolorektal (Kumar *et al*, 2010)

Inflamasi kronis juga dapat mengaktivasi NF-κB yang merupakan jalur yang umum untuk aktivasi dan produksi dari berbagai mediator termasuk sitokin dan

kemokin. NF-κB juga memodulasi resistensi terhadap kematian sel terprogram (apoptosis). Mediator-mediator yang mengaktivasi jalur ini adalah sitokin proinflamasi seperti *Tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), Siklooksigenase-2 (COX-2), *interleukin-6* (IL-6) dan produk mikroba seperti lipopolisakarida (LPS) (Mueller *et al*., 2013). Pada kanker kolorektal ternyata COX-2 meningkat dan (Greenhough *et al*.,2009).

Siklooksigenase-2 (COX-2) adalah enzim yang berperan dalam mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin. Produk akhir dari COX-2 inilah yang berkonstribusi terhadap berbagai faktor biologis dalam memicu pertumbuhan tumor. COX-2 juga berperan sebagai immunosuppressan yang menyebabkan penurunan aktivitas sitotoksik, COX-2 juga menghambat terjadinya apoptosis, serta meningkatkan aktivitas dari *matrix metalloproteinases* (MMPs) sehingga resiko tumorigenesis meningkat dan menyebabkan invasi serta metastasis tumor (Nilanjan Ghosh, 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 *sulforaphane*, flavonoid, vitamin dan mineral dalam kadar tinggi yang dapat digunakan sebagai antioksidan, antimikroba, anti-inflamasi, serta anti kanker (Hwang & Lim, 2014; McCance, 2010; Mueller *et al*., 2013; Owis 2015). S*ulforaphane* yang terdapat pada *Brassica oleracea* dapat digunakan sebagai anti inflamasi dan anti kanker dengan menekan ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2) serta TNF-α (Hwang & Lim, 2014).

Berdasarkan hal-hal di atas perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui peranan brokoli terhadap ekspresi COX-2 pada mencit yang diinduksi kanker kolorektal dengan AOM dan DSS.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah sari kukusan brokoli (*Brassica oleracea L. var italica*) dapat menurunkan ekspresi COX-2 pada mencit galur Balb/c model kanker kolorektal.

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh penghambatan kukusan sari brokoli (*Brassica oleracea L. var italica*) terhadap perkembangan kanker pada mencit kanker kolorektal.

Tujuan penelitian adalah untuk mengukur dan menilai peranan brokoli (*Brassica olearacea L. var italica*) dalam menurunkan ekspresi COX-2 pada mencit model kanker kolorektal dengan menggunakan RT-PCR.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademis adalah memperluas wawasan dan pengetahuan dalam bidang farmakologi yaitu pengaruh brokoli (*Brassica oleracea L.* var italica) terhadap penurunan ekspresi COX-2 pada mencit model kanker kolorektal.

Manfaat praktis adalah memberikan informasi mengenai manfaat brokoli terhadap penyakit kanker kolorektal sebagai preventif.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kanker kolorektal adalah suatu penyakit yang mana sel-sel pada kolon atau rektum menjadi abnormal dan membelah tanpa terkontrol membentuk sebuah massa tumor. Kanker kolorektal merupakan keganasaan yang menduduki peringkat ke-9 di Indonesia. (Tatuhey et al., 2012).

Inflammatory bowel disease merupakan inflamasi kronis pada traktus gastrointestinalis, terdapat dua penyakit UC maupun CD yang dapat meningkatkan risiko kanker kolorektal, inflamasi kronis yang terjadi pada kolon dan rektum dapat memicu aktivasi NF-κB yang akan melepaskan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, COX-2, IL-6, dan produk mikroba seperti

lipopolisakarida (LPS). Pada kanker kolorektal terdapat peningkatan ekspresi COX-2. (Kumar *et al*, 2010; Mueller *et al*., 2013).

COX-2 merupakan enzim yang membantu asam arakidonat menjadi prostaglandin yang penting dalam perkembangan tumor

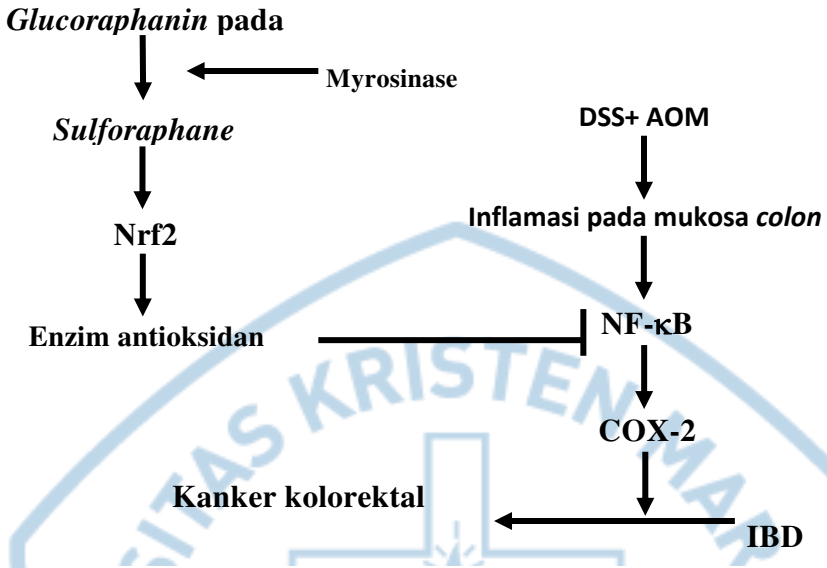
Berbagai penelitian mengenai kanker, menginduksi mencit menggunakan AOM dan DSS sehingga timbul beberapa efek secara histologis seperti displasia, polip, adenoma, dan adenocarcinoma. Mencit galur Balb/c merupakan mencit yang paling sensitif untuk model kanker kolorektal dibandingkan mencit galur c3G/He dan DBA/2 (Tanaka, 2012).

Pada penelitian terhadap mencit yang diinduksi kanker dengan AOM dan DSS, didapatkan bahwa ekspresi gen COX-2 meningkat; diketahui pula bahwa pemberian OAINS akan menyebabkan penurunan ekspresi COX-2 (Popivanova *et al*., 2008; Greenhough *et al*., 2009).

Brokoli merupakan tanaman yang memiliki banyak kegunaan dari banyaknya aktivitas yang dihasilkannya. Brokoli memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, antihelmintik, antikanker, anti nyeri, antiinflamasi, uterorelaksan, hepatoprotektif, kardioprotektif, gastroprotektif dan imunomodulator. Dari berbagai zat yang terkandung dalam brokoli, *Sulforaphane* merupakan zat dalam famili *Brassicaceae* yang paling sering diteliti. Sulforaphane diketahui memiliki aktivitas antioksidan , anti-inflamasi, antibakterial, antifungal dan juga antikanker. Sulforaphane akan mengaktivasi Nrf-2 yang dapat menghambat aktivasi NF-kB sehingga dapat menekan ekspresi COX-2. (Lin *et al*., 2008; Stewart & McDougall, 2012; Hwang & Lim, 2014; Dhiman *et al*., 2015; Owis, 2015).

Brokoli yang diberikan dalam bentuk brokoli kukus. Pengukusan merupakan proses pengolahan yang paling baik karena tidak banyak menyebabkan perubahan terhadap kandungan zat gizi dan antioksidan. Selain itu pemasakan secara dikukus menunjukkan kandungan antioksidan yang lebih tinggi. Aktivitas antioksidan brokoli mentah adalah 1,1 mmol Trolox/100 gram, sedangkan brokoli kukus 3,51 mmol Trolox/100gram. Pengukusan menyebabkan penghancuran dinding sel dan pelepasan antioksidan dari kompleks protein yang terdapat dalam matriks

tanaman sehingga antioksidan pada brokoli kukus lebih tinggi dibandingkan brokoli mentah (Anna Pods, 2005; Monika *et al*., 2011).



Gambar 1.1 Skema Kerangka Pemikiran Penelitian

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Sari kukusan brokoli (Brassica oleracea L. var italica) menurunkan ekspresi COX-2 mencit galur Balb/c model kanker kolorektal.