

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan keganasan pada usus besar dan rektum. Gangguan replikasi DNA di dalam sel-sel usus yang diakibatkan oleh inflamasi kronik dapat meningkatkan risiko untuk terkena kanker kolorektal. Di Amerika Serikat, kanker kolorektal merupakan penyebab kematian akibat keganasan kedua pada laki-laki dan ketiga pada perempuan. Insidensi kanker kolorektal di Jepang juga cukup tinggi karena pola makan penduduknya yang tinggi asupan lemak serta rendah asupan karbohidrat dan serat (Tanaka, 2009).

Inflammatory bowel disease (IBD) adalah inflamasi kronik yang terdiri dari *ulcerative colitis* dan *Crohn's disease*. Cedera jaringan pada IBD besar kemungkinannya dipicu oleh jalur genetik dan imunologi yang dimodifikasi oleh pengaruh lingkungan, termasuk mikroba dan produknya (Kumar, 2005).

Ulcerative colitis mengenai rektum sekitar 95% kasus dan meluas ke arah proksimal dalam bentuk simetris, sirkumferensial, dan tidak terputus mengenai sebagian atau seluruh kolon. *Ulcerative colitis* mengenai 2-7/100.000 populasi per tahun di Amerika. Biaya finansial tahunan untuk mengobati penyakit ini sekitar setengah miliar dolar Amerika per tahunnya (Kornbluth, 2004).

Di Indonesia belum dapat dilakukan studi epidemiologi ini. Data yang banyak digunakan adalah data berdasarkan laporan rumah sakit (*hospital based*). Dari data di unit endoskopi pada beberapa rumah sakit di Jakarta (RS Cipto Mangunkusumo, RS Tebet, RS Siloam Gleaneagles, RS Jakarta) didapatkan data bahwa kasus IBD terdapat pada 12,2% dari kasus yang dikirim dengan diare kronik, 3,9% dari kasus dengan *hematochezia*, 25,9% dari kasus dengan diare kronik, berdarah, nyeri perut (Aru W. Sudoyo, 2006).

Inflamasi kronik yang terjadi pada *ulcerative colitis* melibatkan aktivasi dan rekrutmen dari leukosit (netrofil, eosinofil, dan monosit yang akan berubah menjadi makrofag) dan sel mast jaringan. Leukosit dan sel fagositik mensekresi sitokin proinflamasi dan kemokin yang berdampak pada sel-sel jaringan yang

terkena. Sel – sel inflamasi juga melepaskan spesies oksigen dan nitrogen reaktif (*Reactive Oxygen and Nitrogen species/RONS*) yang merupakan radikal bebas. Radikal bebas tersebut secara normal digunakan untuk melawan infeksi (Gommeaux, 2006). Namun, kadar RONS yang tinggi akibat rangsangan kronik dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel somatis dan terjadi proliferasi selular yang tidak terkontrol yang mengarah pada tumorigenesis. Sekitar 5% *ulcerative colitis* akan berkembang menjadi karsinoma kolorektal (Meira, 2008).

Inflamasi kronik dapat menyebabkan pembesaran limpa atau splenomegali. Hal ini disebabkan hematopoiesis ekstrasplematik yang mungkin terbentuk untuk mengisi kembali darah yang hilang oleh tumor atau ulkus dan untuk menyediakan netrofil ke area inflamasi. Selain itu, radikal bebas yang mengalir di dalam darah akan merangsang limpa untuk melakukan fungsinya, salah satunya dengan mengeluarkan respon antibodi. Pemberian antigen yang terus-menerus akan mengakibatkan terjadinya splenomegali (Meira, 2008). Splenomegali dapat menghancurkan satu atau lebih elemen darah dalam jumlah banyak, sehingga terjadi anemia, leukopenia, atau trombositopenia (Kumar, 2005). Splenomegali yang terjadi pada manusia paling sering menimbulkan gejala nyeri dan perasaan berat di kuadran kiri atas abdomen. Rasa nyeri timbul akibat penarikan kapsul limpa, infark, atau inflamasi kapsul limpa (Fauci, 2008).

Akhir-akhir ini buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) menjadi terkenal sebagai obat herbal yang banyak digunakan masyarakat sebagai obat alternatif. Buah merah yang berasal dari Papua ini mengandung β -karoten 700 ppm, tokoferol 11.000 ppm, dan beberapa mineral. Kombinasi antioksidan yang tinggi dalam buah merah diharapkan dapat digunakan untuk menekan inflamasi dan mencegah terbentuknya radikal bebas yang dapat menyebabkan keganasan (I Made Budi, 2005).

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah sari buah merah dengan kandungan anti oksidan yang tinggi dapat menurunkan berat limpa dan luas zona marginalis limpa pada mencit yang diinduksi kanker kolorektal dengan *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS).

1.2 Identifikasi Masalah

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

- Apakah pemberian sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) mempengaruhi berat limpa pada hewan coba model kanker kolorektal.
- Apakah pemberian sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) mempengaruhi luas zona marginalis limpa pada hewan coba model kanker kolorektal.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dan tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) terhadap berat limpa dan gambaran histopatologik limpa pada hewan coba model kanker kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademik untuk menambah wawasan di bidang farmakologi terutama mengenai efek sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) terhadap berat limpa dan gambaran histopatologik limpa pada hewan coba model kanker kolorektal.

Manfaat praktis untuk mengetahui efek sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) sebagai terapi alternatif untuk kanker kolorektal.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Inflamasi kronik pada *ulcerative colitis* akan meningkatkan produksi RONS. Produksi radikal bebas ini dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan kerusakan selular oksidatif. Rangsangan yang terus berlanjut dapat menyebabkan kerusakan DNA yang memicu terjadinya mutasi. Mutasi yang terjadi pada onkogen dan gen supresor tumor dapat mempengaruhi proliferasi sel dan apoptosis sel, sehingga terjadilah tumorigenesis (Gommeaux, 2006).

Limpa adalah organ limfoid terbesar yang mempunyai jejaring retikular padat yang berfungsi sebagai penyaring efektif untuk antigen, mikroorganisme, trombosit, dan eritrosit tua atau abnormal. Karena mengandung banyak limfosit B

dan T, limpa juga berperan penting dalam menghasilkan antibodi untuk melawan antigen, termasuk radikal bebas (Junqueira, 2007).

Pemberian AOM (12 mg/kg berat badan) dan DSS jangka pendek pada hewan coba mencit digunakan untuk menginduksi terjadinya kanker kolorektal (Tanaka, 2009). Radikal bebas yang terbentuk akibat induksi AOM dan DSS akan mengalir di dalam darah dan akan merangsang limpa untuk melakukan fungsinya, salah satunya dengan mengeluarkan respon antibodi. Pemberian antigen terus-menerus akan mengakibatkan terjadinya splenomegali (Meira, 2008). Selain itu, rangsangan radikal bebas juga dapat mengaktifkan jalur NF- κ B (*nuclear factor- κ B*) yang akan menginisiasi kejadian proinflamasi (Mora, 2008). Aktivasi kronik dari NF- κ B akan meningkatkan *turnover* sel-sel epitel dan meningkatkan RONS. Hal-hal di atas dapat memicu terbentuknya kanker kolorektal (Tanaka, 2009). NF- κ B diketahui juga berperan dalam perkembangan sel B zona marginalis. Sinyal dari NF- κ B berperan dalam migrasi sel B, diferensiasi, dan pembentukan sel B dalam zona marginalis (Pillai, 2009). Hal ini menyebabkan terjadinya splenomegali.

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) kaya akan antioksidan seperti β -karoten dan α -tokoferol. Antioksidan ini bermanfaat untuk meningkatkan sistem imunitas tubuh dan juga mendetoksifikasi radikal bebas yang terdapat di dalam darah (Sukandar, 2005).

Dengan pemberian sari buah merah, pembesaran limpa pada hewan coba model kanker kolorektal diharapkan dapat ditekan. Oleh karena itu, dilakukanlah penelitian untuk mengetahui efek sari buah merah terhadap limpa hewan coba model kanker kolorektal.

1.5.2 Hipotesis

Sari buah merah (*Pandanus conoideus lam.*) menurunkan berat limpa dan luas zona marginalis limpa pada hewan coba model kanker kolorektal.

1.6 Metodologi

Penelitian ini menggunakan metode prospektif eksperimental laboratorium sungguhan dan bersifat komparatif dengan desain rancangan acak lengkap (RAL).

Parameter yang diamati adalah berat limpa dan luas zona marginalis limpa mencit jantan galur *BALB/c* yang diinduksi kanker kolorektal dengan AOM dan DSS. Lalu dilakukan analisis statistik dengan menggunakan Uji Analisis Varian (ANAVA) satu arah yang dilanjutkan dengan uji beda *Tukey-HSD*.