

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi adalah reaksi tubuh terhadap jejas yang terjadi dalam tubuh manusia. Inflamasi, bila terjadi terus menerus dalam waktu lama maka merupakan salah satu faktor risiko timbulnya kanker. Inflamasi kronik yang terjadi akan menimbulkan stimulus berulang dan mengakibatkan kerusakan DNA ireversibel, diikuti dengan mutasi onkogen, gen supresor tumor, gen pengatur proliferasi dan apoptosis sel. Hubungan antara inflamasi kronik dengan kanker erat, hal tersebut tampak jelas pada pasien kanker kolorektal yang sebelumnya menderita *inflammatory bowel disease* (IBD). IBD merupakan suatu penyakit akibat inflamasi kronik dan dapat dibedakan menjadi *ulcerative colitis* (UC) dan *Crohn's disease* (CD). IBD merupakan faktor risiko kanker kolorektal, IBD akan meningkatkan risiko kanker kolorektal 19 kali lebih sering dibandingkan orang normal dan rata-rata 5% pasien IBD akan menderita kanker kolorektal dalam waktu 10-15 tahun kemudian (Lisiane, 2008).

Prevalensi kanker kolorektal per tahun secara global hampir satu juta kasus dan 50% kasus berakhir dengan kematian. Prevalensi kanker kolorektal pada tahun 2000 diperkirakan ada 994.717 kasus, pria 498.754 kasus dan wanita 445.973 kasus. Peneliti di Amerika Serikat melaporkan bahwa kanker kolorektal merupakan kanker tersering pada kelompok usia di atas 75 tahun, walaupun telah ditemukan beberapa metode pengobatan tetapi belum menunjukkan hasil yang memuaskan. Angka kematian akibat kanker kolorektal sejak tahun 1983 hingga 2003 menunjukkan peningkatan, di Jepang lima kali lipat dan di Korea empat kali lipat (Boyle dan Leon, 2006).

Prevalensi kanker kolorektal tinggi di negara Amerika Utara, Argentina, dan Australia, diduga berhubungan dengan *western life style*. Pola diet merupakan faktor risiko timbulnya kanker kolorektal. Radikal bebas yang terbentuk pada proses inflamasi kronik dan terdapat dalam diet sehari-hari

berperan dalam patogenesis kanker kolorektal (Tanaka, 2009). Peneliti selanjutnya melaporkan bahwa kanker kolorektal sering diakibatkan mutasi protoonkogen K-RAS, hipometilasi DNA, *loss of heterozygosity* pada gen supresor tumor APC (*adenomatous polyposis coli*) pada kromosom 5 (5q21), atau hilangnya alel kromosom 18q dan 17p (Gommeaux, 2007).

Kerusakan DNA sendiri tidak terlepas dari akibat pembentukan dan pelepasan sitokin proinflamasi untuk jangka waktu lama. Pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α akan meningkat akibat stimulasi NF- κ B. Peningkatan ekspresi IL-1 dan TNF- α akan menstimulasi proliferasi sel-sel sistem imun dan menghasilkan IL-6 yang memicu ke arah keganasan (Burstein dan Fearon, 2008)

Interleukin-1 adalah sitokin polipeptida yang dihasilkan pada proses inflamasi dengan spektrum aktivitas imunologik luas. Beberapa penelitian menunjukkan peranan IL-1 sebagai mediator inflamasi penyakit dengan onset akut dan kronik. IL-1 juga berperan mengontrol limfosit, sedangkan peran IL-1 dalam proses peradangan secara umum bersifat tidak spesifik. Kelompok IL-1 (*IL-1 gene family*) terdiri dari 3 jenis yaitu IL-1 α , IL-1 β , dan *IL-1 receptor antagonist* (IL-1Ra). Interleukin-1 α dan IL-1 β bersifat agonis menimbulkan reaksi radang atau disebut sitokin proinflamasi. *Interleukin-1 receptor antagonist* bersifat menghambat efek biologis IL-1 atau disebut sitokin antiinflamasi. Peningkatan produksi IL-1 oleh sel mononuklear sudah dikemukakan pada beberapa kondisi patologis seperti kolitis dan kanker kolorektal. Interleukin-1 juga merupakan mediator penting dalam proses keganasan (Akagi, 1999).

Indonesia adalah negara yang kaya akan tanaman-tanaman yang memiliki berbagai macam potensi bahan aktif untuk dijadikan obat. Salah satu tanaman yang digunakan sebagai terapi alternatif kanker di masyarakat adalah buah merah. Buah merah yang terdapat di dataran tinggi Papua, pada beberapa tahun terakhir ini banyak digunakan sebagai obat alternatif dan telah dipercaya oleh masyarakat luas sebagai obat yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap berbagai penyakit. Buah merah telah diketahui memiliki kandungan

antioksidan tinggi, yakni beta karoten, tokoferol, dan asam lemak (I Made Budi, 2005).

Antioksidan dalam tubuh manusia mampu menangkal reaksi destruksi dari radikal bebas yang dapat mengakibatkan mutasi genetik dan timbulnya keganasan. Buah merah juga diduga memiliki aktivitas sebagai imunomodulator. Imunomodulator merupakan senyawa yang mampu mempengaruhi secara positif reaksi biologis tubuh terhadap tumor. Senyawa ini dapat menstimulasi berbagai sel-sel yang berperan dalam respons imun, antara lain limfosit T, sel NK, dan makrofag (I Made Budi, 2005). Aktivitas antiinflamasi sari buah merah telah terbukti karena mengandung kadar β -karoten dan α -tokoferol tinggi (Elin, 2005).

Penggunaan sari buah merah secara empiris untuk menyembuhkan kanker telah banyak dilakukan oleh masyarakat di berbagai tempat di Indonesia (I Made Budi, 2005). Karena alasan tersebut, penulis melakukan penelitian *in vivo* untuk mengetahui bagaimana efek sari Buah merah terhadap kadar sitokin IL-1 dalam serum mencit yang diinduksi kanker kolorektal dengan senyawa *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS).

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah ini adalah mengenai efek sari Buah merah terhadap kadar IL-1 pada mencit jantan galur *Balb/C* yang diinduksi kanker kolorektal oleh AOM dan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui efek sari buah merah sebagai tanaman obat yang dapat berperan sebagai penghambat inflamasi kronik ke arah keganasan.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui peranan buah merah dalam menurunkan kadar IL-1 sehingga proses inflamasi kronik ke arah keganasan dapat dihambat.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi mengenai efek sari buah merah sebagai penghambat inflamasi kronik sehingga proses menuju keganasan dapat dikurangi.

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bahwa sari buah merah dapat menurunkan kadar IL-1 sehingga dapat berperan sebagai agen antiinflamasi.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Interleukin-1 diproduksi oleh makrofag yang terdapat pada *lamina propria* di bawah epitel usus pada mukosa normal dan mukosa yang mengalami inflamasi, seperti pada kolitis. Kadar IL-1 akan meningkat pada saat terjadi inflamasi kronik dan juga berperan sebagai faktor pertumbuhan tumor melalui induksi faktor angiogenesis yaitu VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Pada kanker kolorektal, IL-1 juga akan meningkatkan ekspresi siklooksigenase (COX) secara berlebihan pada 80-90% kanker kolorektal dan 40-50% pada *adenoma premaligna*. Ekspresi berlebihan COX-2 dijumpai pada kanker kolorektal melalui gen HT-29 *human colon cancer cells* yang selanjutnya akan mestimulasi metastasis dan pertumbuhan tumor melalui efek antiapoptotik Bcl-2 (Liu, 2003).

Buah merah mengandung zat-zat alami, antara lain karotenoid, β -karoten, α -tokoferol, asam oleat, asam linoleat, asam linolenat dekanolat, omega-3 dan omega-9 yang dapat berperan sebagai senyawa antioksidan, untuk menghambat progresifitas berbagai penyakit seperti kanker, hipertensi, dan infeksi. Kandungan rata-rata zat-zat antioksidan di dalam buah merah termasuk tinggi, yaitu 12.000 ppm karoten, 7.000 ppm β -karoten, dan 11.000 ppm α -tokoferol (I Made Budi, 2005).

Tokoferol merupakan antioksidan yang bersifat larut dalam lemak, terdiri dari alfa (α -), beta (β -), gamma (γ -), dan delta (δ -) tokoferol.

Alfa tokoferol berperan melindungi membran sel dari *reactive oxygen species* (ROS) serta menghambat produksi protein kinase C dan kolagenase sehingga pertumbuhan sel-sel kanker akan dihambat, kerusakan DNA akibat ROS juga dapat dikurangi dengan pemberian γ -tokoferol (Stones dan Papas, 1997).

Beta-karoten selain berfungsi sebagai antioksidan, juga berperan dalam sistem imun. Pemberian sari buah merah dilaporkan akan menyebabkan peningkatan proliferasi limfosit pada mencit galur *Swiss-Webster* jantan yang diinokulasi *Listeria Monocytogenes* (Hana, 2008; Khiong, 2009). Peningkatan proliferasi limfosit ini diduga akan mestimulasi produksi IL-10 dan IL-22 yang menghambat aktivasi NF- κ B sehingga produksi sitokin IL-1 terhambat. Kandungan α -tokoferol dalam buah merah diduga dapat menurunkan ekspresi *MHC Class II* sehingga pelepasan IL-1 akan menurun karena salah satu jalur *signaling* pelepasan IL-1 adalah melalui *MHC Class II* (Devaraj dan Jialal, 1999).

1.5.2 Hipotesis

Sari buah merah menurunkan kadar IL-1 pada mencit galur *Balb/C* jantan yang diinduksi kanker kolorektal oleh *azoxymethane* (AOM) dan *Dextran sulfate sodium* (DSS).

1.6 Metodologi

Metode penelitian yang digunakan adalah prospektif eksperimental laboratorik sungguhan bersifat komparatif dengan disain Rancangan Acak Lengkap (RAL).

Parameter yang diamati adalah kadar IL-1 yang diukur dengan menggunakan metode ELISA dan dibaca dengan alat ELISA *reader*. Dilakukan perbandingan kadar IL-1 antara kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol buah merah, kelompok kontrol AOM+DSS dengan kelompok perlakuan. Analisis statistik menggunakan Uji Analisis Varian (ANOVA satu arah yang dilanjutkan dengan uji beda *Tukey-HSD* dengan

tingkat kepercayaan 95% dimana suatu perbedaan dikatakan bermakna bila nilai $p \leq 0,05$.