

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi kronik memiliki peranan penting dalam patogenesis terjadinya kanker. Salah satu penyakit inflamasi kronik adalah *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) yang dipicu oleh kegagalan regulasi sistem imun, kerentanan genetik, dan rangsangan flora normal di saluran cerna (Liu dan Crawford, 2005). IBD meliputi dua kelainan, yaitu *Crohn's Disease* (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC).

Kolitis kronik merupakan faktor risiko utama untuk terjadinya kanker kolorektal (Meira *et al.*, 2008; Brustein dan Fearon, 2008). Di Amerika Serikat, kanker kolorektal merupakan penyebab kematian akibat kanker kedua setelah kanker paru dan sebagian besar terjadi pada usia lebih dari 50 tahun. Prognosis dari penyakit ini tergantung pada tingkat invasi dan metastasis tumor (Gommeaux *et al.*, 2007; Mayer, 2008).

Karsinogenesis terjadi karena ketidakstabilan kromosom yang diakibatkan akumulasi mutasi onkogen dan gen supresor tumor. Karsinogenesis dapat dibagi menjadi tiga tahap yaitu inisiasi, promosi, dan progresi. Pada fase inisiasi, DNA sel mengalami mutasi akibat bahan kimia atau karsinogen fisik, yang menyebabkan aktivasi onkogen atau inaktivasi gen supresor tumor. Pada fase promosi, terjadi ekspansi klonal dari sel inisial, dimana terjadi peningkatan proliferasi dan penurunan kematian sel (Karin and Greten, 2005).

Penelitian Popivanova *et al.*, (2008) menunjukkan bahwa pada mencit yang diinduksi kolitis dengan *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS), didapatkan peningkatan ekspresi TNF- α dan jumlah leukosit pada lamina propria dan lapisan submukosa kolon. Penelitian tersebut juga berhasil mengidentifikasi TNF-

α sebagai mediator penting dalam inisiasi dan progresi karsinogenesis kolon yang berhubungan dengan kolitis (*colitis-related colon carcinogenesis*) dan menyimpulkan bahwa TNF- α merupakan target dalam pencegahan kanker kolon pada pasien UC.

TNF- α diduga merupakan mutagen poten karena kemampuannya untuk menginduksi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). TNF- α juga memiliki kemampuan untuk menginduksi angiogenesis tumor. Penghambatan TNF- α akan mengurangi neovaskularisasi tumor dan mencegah pembentukan ROS sehingga menghambat inisiasi tumor (Popivanova *et al.*, 2008).

Salah satu tanaman obat khas Indonesia yang dewasa ini banyak digunakan untuk terapi berbagai macam penyakit adalah buah merah. Buah merah mengandung berbagai jenis antioksidan dengan kadar yang tinggi, antara lain β -karoten dan tokoferol (I Made Budi, 2005). Ekstrak buah merah mengandung 94% minyak dan 5% karbohidrat, sedangkan protein tidak terdeteksi. Selain itu ditemukan juga karotenoid, diantaranya α -karoten, β -karoten, dan *β -cryptoxanthin*. Sedangkan *lutein*, *zeaxanthin* dan *lycopene* tidak terdeteksi dalam minyak buah merah (Inggrid Surono dkk., 2008). Karena kadar karotenoidnya yang tinggi, buah merah dipercaya dapat menjadi agen kemopreventif untuk kanker. β -karoten dapat meningkatkan respons proliferasi limfosit T dan B, menstimulasi fungsi sel T-efektor, dan meningkatkan kapasitas *tumoricidal* makrofag, sel T sitotoksik, dan sel NK. Karotenoid juga berperan dalam menjaga stabilitas membran sel dan melindungi komponen selular dari kerusakan oksidatif (Ika Wahyuniari dkk., 2009).

Berdasarkan pertimbangan dari hal-hal diatas, maka dengan pemberian sari buah merah yang memiliki antioksidan diharapkan dapat menekan proses inflamasi kronik untuk mencegah karsinogenesis kolorektal.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah sari buah merah menurunkan kadar TNF- α serum pada mencit model kanker kolorektal

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui khasiat sari buah merah dalam menghambat karsinogenesis kolorektal yang berhubungan dengan kolitis kronik (inflamasi kronik).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peranan sari buah merah dalam menurunkan kadar TNF- α pada mencit model kanker kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis adalah untuk menambah pengetahuan mengenai khasiat sari buah merah terhadap kanker kolorektal.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat secara praktis adalah memberikan dasar ilmiah bagi penggunaan sari buah merah sebagai tanaman obat yang dapat digunakan sebagai alternatif dalam pencegahan kanker kolorektal.

1.5 Kerangka Pemikiran

Ulcerative colitis merupakan penyakit inflamasi kronik dan merupakan faktor risiko utama terjadinya kanker kolorektal (Meira *et al*, 2008). Pada proses inflamasi kronik, ROS dapat menimbulkan stres oksidatif yang pada akhirnya dapat memperparah reaksi inflamasi itu sendiri, sehingga menyebabkan penyakit berkembang menuju ke arah keganasan. Bila radikal bebas dalam tubuh berlebihan maka dibutuhkan senyawa antioksidan eksogen (Khie Khiong dkk., 2008). Terapi UC dengan aminosalisilat, kortikosteroid, dan siklosporin sering kali tidak memuaskan, karena tetap terjadi rekurensi UC yang menyebabkan displasia pada epitel mukosa, sehingga terjadi karsinoma (Popivanova *et al.*, 2008).

TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh sel-sel inflamasi dan berperan penting dalam berbagai fungsi sel seperti pertahanan, proliferasi, diferensiasi, dan kematian sel (Wang dan Lin, 2008). Pemberian antibodi anti-TNF- α untuk pasien dengan UC aktif sedang sampai berat memberikan hasil yang memuaskan. Penelitian Popivanova *et al.* (2008) menunjukkan bahwa defisiensi TNF-R p55, suatu reseptor TNF- α dan penggunaan antagonis TNF dapat menghambat karsinogenesis, sehingga dapat disimpulkan bahwa TNF- α berperan dalam patogenesis terjadinya kanker kolorektal. Penghambatan TNF- α oleh *etanercept* (anti-TNF) juga menghambat pertumbuhan neoplasma epitel kolon yang mengalami mutasi β -catenin (Burstein dan Fearon, 2008). Wang dan Lin (2008) juga menyatakan bahwa TNF memacu pembentukan dan pertumbuhan tumor. Pada mencit model karsinogenesis kolon yang berhubungan dengan kolitis, hilangnya TNFR-1 atau pemberian *etanercept* mengurangi inflamasi kolon dan pembentukan tumor

Penelitian pada mencit yang diinduksi kanker kolorektal dengan AOM dan DSS, menunjukkan bahwa TNF- α akan mengaktifkan NF- κ B yang merupakan signal

pertahanan sel utama yang bersifat anti-apoptotik(Wang dan Lin, 2008; Popivanova *et al.*, 2008).

Rerata kandungan zat-zat antioksidan dalam buah merah termasuk tinggi, yaitu karoten 12.000 ppm, β -karoten 7.000 ppm, dan tokoferol 11.000 ppm (I Made Budi, 2005). Selain itu, buah merah juga mengandung β -cryptoxantin yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker paru-paru A549 secara *in vitro* (Inggrid Surono *et al.*, 2008).

Senyawa antioksidan diketahui dapat meningkatkan proliferasi splenosit, kadar antibodi, dan massa limpa serta timus. Konsumsi β -karoten 30 mg/hari selama 2-3 bulan dapat memperbanyak sel imun, seperti limfosit T dan sel *natural killer* (NK) (Watson *et al.*, 1991, Kazi *et al.*, 1997).

Dengan demikian, pemberian sari buah merah pada mencit model kanker kolorektal, diharapkan akan menurunkan kadar TNF- α serum, sehingga karsinogenesis kolorektal dapat dihambat.

1.6 Hipotesis Penelitian

Buah merah menurunkan kadar TNF- α serum pada mencit model kanker kolorektal.

1.7 Metodologi

Metode penelitian yang digunakan adalah prospektif eksperimental laboratorik sungguhan, bersifat komparatif dengan disain Rancangan Acak Lengkap (RAL). Kadar TNF- α diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan

analisis varian (ANAVA) satu arah dan bila diperoleh hasil yang bermakna dilanjutkan dengan uji rata-rata Tukey HSD dengan tingkat kepercayaan 95%, yang mana suatu perbedaan dikatakan bermakna bila nilai $p \leq 0,05$.