BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi merupakan suatu reaksi kompleks yang biasa terjadi pada tubuh manusia, namun inflamasi yang berulang atau terus-menerus akan menyebabkan kerusakan pada DNA yang berakibat terjadinya mutasi gen, namun tubuh memiliki sistem imun untuk merespon dan memperbaiki kerusakan tersebut. Kegagalan sistem imun dalam memperbaiki kerusakan akibat inflamasi kronis akan meningkatkan risiko timbulnya kanker. Hal ini terlihat pada pasien kanker kolorektal yang didahului oleh *Inflammatory Bowel Disease (IBD)* yang merupakan suatu penyakit inflamasi kronis akibat disregulasi respon imun dalam usus. IBD meliputi *Crohn's Disease (CD)* dan *Ulcerative Colitis (UC)* (Tanaka *et al.*, 2003).

Setiap tahunnya di Amerika Serikat terdiagnosis 160.000 kasus kanker kolorektal dan 57.000 pasien meninggal karenanya, sehingga membuat kanker kolorektal menjadi penyebab kematian kedua tersering oleh kanker pada orang dewasa (Jemal, 2008). Penyakit ini tersering terjadi di negara lain seperti Amerika Utara, Argentina, Australia, Eropa Timur dan Jepang yang diduga akibat kebiasaan makan pola barat yang tidak sehat dan serba *instant* (Tanaka, 2009).

IL-10 merupakan salah satu sitokin antiinflamasi yang dapat membatasi aktivasi sel makrofag dalam memproduksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, sehingga mengurangi rangsangan terbentuknya NF- κ B. Selain itu, IL-10 berfungsi dalam menekan produksi sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel monosit darah tepi dan sel mononuklear di lamina propia serta enzim lisosim yang dihasilkan oleh darah tepi (Kurcharik, 1998). Selain itu, IL-10 memiliki efek lain dalam respon imun, seperti (1) meningkatkan produksinya sendiri melalui sel T regulator CD4+, (2) sebagai promotor dalam diferensiasi serta migrasi sel limfosit T sitotoksik, (3) mengaktifasi sel B dengan meregulasi ekspresi MHC-II dan (4) meningkatkan respon IgA (Moore, 2001; Mora, 2006).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan salah satu alternatif pengobatan kanker yang semakin dikenal di masyarakat. Buah merah mengandung beberapa zat antioksidan dengan kadar yang tinggi antara lain: 12.000 *part per million* (ppm) karoten, 7.000 ppm beta-karoten dan 11.000 ppm tokoferol. Tingginya kandungan antioksidan pada buah merah diduga memiliki aktivitas imun untuk mencegah kanker (I Made Budi, 2005). Senyawa antioksidan di dalam tubuh akan menangkap radikal bebas penyebab kanker. Penelitian Khie Khiong (2008) menunjukkan bahwa buah merah meningkatkan proliferasi limfosit pada mencit yang diinduksi colitis dengan DSS. Asam retinoat pada buah merah akan meningkatkan aktifitas produksi IL-10 melalui TGF β . Asam retinoat yang merupakan kofaktor dari TGF β akan menginduksi sel Treg FOXP3⁺ untuk menghasilkan IL-10 (Saraiva & O'Garra, 2010).

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui efek sari buah merah dalam mencegah kanker kolorektal melalui peningkatan kadar IL-10 pada mencit yang diinduksi kanker kolorektal dengan senyawa Azoxymethane (AOM) dan Dekstan Sulfate Sodium (DSS).

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah penelitian ini adalah Apakah buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) meningkatkan kadar IL-10 dalam serum mencit model kanker kolorektal.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui khasiat sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) sebagai alternatif dalam mencegah kanker kolorektal.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui peningkatan kadar IL-10 dalam serum mencit model kanker kolorektal setelah pemberian sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat secara akademis penelitian adalah mengetahui potensi buah merah dalam meningkatkan ekspresi IL-10 pada mencit model kanker kolorektal.

Manfaat secara praktis adalah menambah wawasan tentang khasiat buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) dalam menghambat proses inflamasi kronik.

1.5 Kerangka Pemikiran

Keadaan inflamasi kronis dapat merangsang aktivasi *Nuclear Factor-κB* (NF-κB) yaitu suatu faktor transkripsi yang berperan penting dalam proses inflamasi. Aktivasi NF-κB akan meningkatkan produksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, TNF-α dan IFN-γ yang bila disertai meningkatnya radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan DNA dan memicu karsinogenesis. Dengan demikian inflamasi kronis yang terjadi pada IBD dapat memicu terjadinya kanker kolorektal (Kim, 2009; Tanaka, 2008). Salah satu sitokin antiinflamasi yang dapat menekan aktivitas NF-κB adalah Interleukin-10 (IL-10) (Asadullah, 2003).

IL-10 merupakan salah satu sitokin antiinflamasi yang pada usus di hasilkan oleh makrofag dan sel dendritik dengan meregulasi sel T regulator (Boonstra *et al.*, 2006). Interleukin-10 dapat menekan aktivitas faktor-faktor proinflamasi seperti NF-κB dan IL-1 (Lin dan Karin, 2007) sehingga proses kerusakan DNA dapat dicegah.

Pada respon imun dalam lumen usus, sel-sel imun seperti monosit, makrofag, dan sel dendritik adalah sel-sel yang merespon pertama kali untuk melawan antigen seperti bakteri. Aktivitas bakteri patogen yang oportunistik ini akan memicu transpor makrofag dan sel dendritik dari nodus limfatikus mesenterika ke lumen usus sehingga dapat merangsang perubahan sel T naif menjadi sel T regulator atau sel T efektor. Sitokin-sitokin antiinflamasi akan disekresikan oleh sel dendritik dan sel T naive CD4+ yang berdiferensiasi menjadi sel Th (*T-helper*) dan regulator. Salah satu sitokin antiinflamasi yang diproduksi oleh sel dendritik, sel Th dan sel T regulator adalah IL-10 yang dapat menekan aktivitas dari sitokin dan faktor transkripsi proinflamasi seperti NF-κB (Iwasaki dan Kelsall, 2001)

Buah Merah mengandung zat-zat alami, antara lain adalah karotenoid, beta-karoten, alfa tokoferol, asam oleat, asam linoleat, asam linolenat, dekanolat, omega-3 dan omega-9 yang dapat berperan sebagai senyawa antioksidan, pengendali beragam penyakit seperti kanker, hipertensi, dan infeksi.

Kandungan rerata zat-zat antioksidan di dalam buah merah termasuk tinggi salah satunya adalah beta-karoten yang dapat meningkatkan aktivitas limfosit terutama sel Th (I Made Budi, 2005). Proliferasi sel Th akan meningkatkan produksi IL-10. Beta-karoten yang tinggi juga oleh sel dendritik mukosa usus diubah menjadi asam retinoat. Asam retinoat akan meningkatkan ekspresi MMPs, sehingga sel dendritik bermigrasi ke kelenjar limfe dan teraktivasi untuk memproduksi IL-10 (Blomholf dan Blomholf, 2006).

1.6 Hipotesis

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) meningkatkan kadar IL-10 pada mencit model kanker kolorektal.

1.7 Metodologi

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorik sungguhan bersifat komparatif dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Parameter yang diperiksa adalah kadar IL-10 dalam serum mencit yang diukur dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan uji *One-Way ANOVA* dilanjutkan uji *Tukey-HSD* dengan tingkat kepercayaan 95%, dimana suatu perbedaan dikatakan bermakna bila nilai $p \leq 0,05$.