

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah kanker ketiga tersering di dunia dan merupakan penyebab kematian akibat kanker kedua di Amerika Serikat, setelah kanker paru-paru. Pada tahun 2006 di Amerika Serikat, sebanyak 150.000 orang didiagnosis menderita kanker kolorektal dan sekitar 55.000 orang meninggal akibat kanker kolorektal. Salah satu faktor risiko utama terjadinya kanker kolorektal adalah proses inflamasi kronik (Jemal, 2007). Inflamasi kronik dapat menyebabkan terjadinya displasia sel, produksi sitokin-sitokin proinflamasi dan kerusakan DNA. Faktor-faktor tersebut dapat menginduksi terjadinya kanker (Meira, 2008; Tanaka, 2009).

Suatu keadaan inflamasi kronik dapat ditemukan pada *inflammatory bowel disease* (IBD) yang dapat dibedakan menjadi *ulcerative colitis* (UC) dan *Crohn's disease*. Etiologi IBD sampai saat ini belum diketahui, tetapi diduga berhubungan dengan sistem imun, bakteri, dan faktor lain (Stober, 2007). *Ulcerative colitis* dapat dibedakan dengan *crohn's disease* melalui gambaran baik secara makroskopik maupun mikroskopik. Pada *crohn's disease* lesi biasanya terdapat pada *ileum* dan *colon* serta menunjukkan gambaran *skip lesion*. Berbeda dengan UC lesi hanya terdapat pada *colon* dan menunjukkan gambaran *diffuse lesions* (Crawford, 2005).

Ulcerative colitis ditandai dengan ulserasi dan inflamasi kronik pada epitel mukosa *colon*. Banyak faktor yang menyebabkan inflamasi kronik pada UC, antara lain adalah kerentanan genetik, gangguan pertahanan sel epitel, rangsangan mikrobiota dalam saluran cerna, dan terganggunya sistem proteksi epitel saluran cerna (Knight, 2008).

Buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) 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 diketahui memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, yakni beta-karoten, tokoferol, serta asam lemak (I Made Budi, 2005).

Tokoferol adalah salah satu antioksidan penting yang bersifat larut dalam lemak, termasuk di dalamnya adalah α -, β -, γ -, dan δ -tokoferol. Alfa-tokoferol berperan penting dalam melindungi membran sel terhadap *reactive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan pada saat inflamasi. Selain berfungsi sebagai antioksidan, α -tokoferol juga dapat menghambat produksi protein kinase C dan kolagenase; kedua enzim tersebut berperan penting dalam memfasilitasi pertumbuhan sel kanker. Gamma-tokoferol juga berperan dalam mengurangi kerusakan DNA yang disebabkan oleh ROS. Alfa-tokoferol dan γ -tokoferol dalam saluran cerna dapat meningkatkan status antioksidan yang mempunyai fungsi untuk mengurangi risiko terjadinya kanker kolorektal (Papas, 1997).

Beta-karoten selain berfungsi sebagai antioksidan, juga mempunyai peran dalam sistem imun. Konsumsi beta-karoten 30 mg/hari selama 2 - 3 bulan dapat memperbanyak jumlah sel imun, seperti limfosit T dan sel *natural killer* (NK) (Watson, 1991; Kazi, 1997). Penelitian Khie Khiong (2008) menunjukkan bahwa pemberian sari buah merah sebanyak 0,1 mL setiap hari selama 3 minggu dapat meningkatkan proliferasi limfosit pada mencit yang diinduksi kolitis dengan *dextran sulfate sodium* (DSS) (Khie Khiong dkk., 2008). Beta-karoten di dalam saluran cerna akan dipecah menjadi retinaldehida yang kemudian tereduksi menjadi retinol (Bender, 2006). Selanjutnya dengan bantuan enzim alkohol dehidrogenase, retinol akan dioksidasi menjadi retinal, kemudian retinal akan dioksidasi oleh retinal dehidrogenase yang dihasilkan oleh sel dendritik saluran cerna menjadi asam retinoat (Lindbo, 2004).

Asam retinoat dalam konsentrasi tertentu bersama dengan sel dendritik akan merangsang diferensiasi sel T naif menjadi sel Th17 yang selanjutnya akan memproduksi IL-22 (Uematsu, 2008). Interleukin-22 (IL-22) merupakan salah satu anggota keluarga IL-10 dan baru-baru ini diketahui mempunyai peranan penting dalam proses inflamasi. Interleukin-22 akan menginduksi produksi mukus dalam saluran cerna serta menghasilkan peptida antimikroba seperti β -defensin-2

dan β -defensin-3. Interleukin-22 pada UC diperlukan untuk melindungi sel epitel saluran cerna dari kerusakan akibat inflamasi kronik (Kolls, 2008; Sugimoto, 2008).

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh sari buah merah terhadap kadar IL-22 dalam serum mencit yang diinduksi kanker kolorektal dengan *azoxymethane* (AOM) dan DSS.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah yang disusun adalah sebagai berikut: Apakah sari buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) dapat meningkatkan kadar IL-22 dalam serum mencit yang diinduksi kanker kolorektal dengan AOM dan DSS.

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui khasiat sari buah merah dalam menghambat patogenesis kanker kolorektal yang berkembang dari proses inflamasi kronik.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efek sari buah merah terhadap kadar IL-22 dalam serum mencit yang diinduksi kanker kolorektal melalui mekanisme inflamasi kronik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dalam bidang kedokteran herbal yaitu buah merah yang dapat menghambat inflamasi kronik yang berperan penting dalam terjadinya kanker kolorektal yang diinduksi dengan AOM dan DSS.

1.4.2 Manfaat Praktis

Untuk memberi informasi bagi masyarakat mengenai khasiat sari buah merah sebagai alternatif dalam terapi kanker kolorektal.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kanker kolorektal merupakan keganasan yang menyerang *colon* dan *rectum*. Salah satu faktor risiko utama terjadinya kanker kolorektal adalah inflamasi kronik. Pada inflamasi kronik terjadi stres oksidatif, yang mana makrofag mengeluarkan ROS yang dapat menyebabkan kerusakan pada DNA. Kerusakan DNA dapat menyebabkan mutasi pada gen *p53* yang berperan dalam proliferasi dan kematian sel (Gommeaux, 2007). Pada proses inflamasi kronik juga terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan yang dapat menginduksi terjadinya kanker (Meira, 2008). *Ulcerative colitis* (UC) merupakan penyakit inflamasi kronik yang dapat berkembang menjadi kanker kolorektal (Greenstein, 2006).

Buah merah yang tumbuh di dataran tinggi Papua dipercaya masyarakat luas dapat berfungsi sebagai obat antikanker. Dalam buah merah terkandung antioksidan yang tinggi, antara lain beta-karoten dan tokoferol. Senyawa antioksidan diperlukan untuk menangkal radikal bebas yang terbentuk akibat proses inflamasi (I Made Budi, 2005).

Beta-karoten mempunyai fungsi sebagai antioksidan, selain itu terdapat banyak penelitian terhadap nutrisi ini berhubungan dengan fungsi imunitas. Beta-karoten di dalam saluran cerna akan mengalami metabolisme menjadi asam retinoat. Asam retinoat mempunyai fungsi penting dalam mengaktifkan sistem imun (Mora, 2008). Inflamasi pada saluran cerna menyebabkan aktivasi sel dendritik.

Asam retinoat dalam konsentrasi tertentu bersama dengan sel dendritik akan merangsang diferensiasi sel T naif menjadi sel Th17 yang selanjutnya akan memproduksi IL-22 (Uematsu, 2008). Selain itu, Khie Khiong dkk (2008) pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian sari buah merah sebanyak 0,1 mL setiap hari selama 3 minggu dapat meningkatkan proliferasi limfosit pada mencit yang diinduksi kolitis dengan DSS. Peningkatan proliferasi ini diharapkan dapat meningkatkan kadar IL-22. Selanjutnya, peningkatan IL-22 akan menginduksi produksi mukus melalui peningkatan ekspresi gen MUC1, MUC3, MUC10, dan MUC13 (Sugimoto, 2008), dan menghasilkan protein antimikroba yang berperan mengurangi proses inflamasi kronik pada UC yang dapat berkembang menjadi kanker kolorektal (Knight, 2008; Kolls, 2008).

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Sari buah merah meningkatkan kadar IL-22 dalam serum mencit galur *BALB/c* jantan yang diinduksi kanker kolorektal dengan AOM dan DSS.

1.6 Metodologi Penelitian

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorik sungguhan, bersifat komparatif, menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Kadar IL-22 diukur menggunakan metode ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan uji *One-Way ANOVA* dengan $\alpha = 0,05$ dilanjutkan dengan uji beda *Tukey HSD* dengan tingkat kemaknaan berdasarkan nilai $p \leq 0,05$.