

GLOBAL MEDICAL & HEALTH COMMUNICATION

JOURNAL OF MEDICINE & HEALTH

AGU 2017 VOL. 5 NO. 2

Global Medical & Health Communication

Susunan Redaksi

Penasihat

Rektor Universitas Islam Bandung

Penanggung Jawab

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung

Redaktur Senior

Herry Garna

Pemimpin Redaksi

Herry Garna

Editor Pelaksana

Titik Respati

Anggota Redaksi

Caecilia Wagino
Yuktiana Kharisma
Arief Budi Yulianti

Sekretariat

Listya Hanum
Winni Maharani
Yani Cahyani
Agus Chalid

Alamat Redaksi

Jalan Hariangbanga No. 2, Tamansari, Bandung
Telepon/faksimile: (022) 4321213
E-mail: gmhc.unisba@gmail.com

Terakreditasi Kemristekdikti SK Nomor: 2/E/KPT/2015, Tanggal 1 Desember 2015

Terindeks di:



Diterbitkan oleh:

Pusat Penerbitan Universitas-Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (P2U-LPPM)
Universitas Islam Bandung

Terbit Setiap 4 Bulan

April, Agustus, Desember
Biaya Langganan
Rp200.000,00/tahun

Rekening

BNI Cabang Bandung
No. Rekening: 0262592430
Atas Nama: Yuktiana Kharisma

Global Medical & Health Communication

pISSN 2301-9123 | eISSN 2460-5441

Volume 5 Nomor 2, Agustus 2017

DAFTAR ISI

EDITORIAL

- Mendukung Bangkitnya Kesehatan dan Sains Bangsa Indonesia Menuju Era Global
Titik Respati 77

ARTIKEL PENELITIAN

- Efektivitas Penurunan *Malondialdehyde* dengan Kombinasi Suplemen Antioksidan *Superoxide Dismutase* Melon dan Gliadin Akibat Paparan Rokok
Rivan Virlando Suryadinata, Bambang Wirjatmadi, Merryana Adriani 79
- Peningkatan Kompetensi Dokter Pasca-Program *Internship* Dokter Indonesia (PIDI) Tahun 2013
Siti Nur Hasanah, Mieska Despitarsi, Harimat Hendarwan 84
- Akurasi Kriteria Voltase Elektrokardiografi Hipertrofi Ventrikel Kiri untuk Membedakan Jenis Geometri Hipertrofi Ventrikel Kiri
Octo Tumbur, Zainal Safri, Refli Hassan 91
- Deteksi Aktivitas Fibrinolitik Isolat Bakteri WU 021055* Asal Perairan Pantai Papuma Jember Menggunakan Zimografi
Evi Umayah Ulfa, Esti Utarti, Izzay Afkarina, Sattya Arimurti, Kartika Senjarini 97
- Efek Larvasida Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) terhadap Larva Nyamuk *Culex* sp
Regina Putri, Teresa Liliana Wargasetia, Susy Tjahjani 103
- Pengembangan Instrumen Pengukur Kualitas Pelayanan Kesehatan berdasar atas Harapan Peserta Jaminan Kesehatan Nasional di Rumah Sakit
Ida Hadiyati, Nanan Sekarwana, Deni Kurniadi Sunjaya, Elsa Pudji Setiawati 108
- Peningkatan Ekspresi Gen *NKG2D* Sel-sel NK oleh Brokoli untuk Mencegah Kanker
Diana Krisanti Jasaputra, Khie Khiong, Ervi Afifah, Hanna Sari W. Kusuma 117
- Kesiapan Masyarakat dalam Melaksanakan dan Memanfaatkan Posyandu Penyakit Tidak Menular di Desa Cilayung dan Cipacing, Kecamatan Jatininggor
Yulia Sofiatin, Rully M.A. Roesli 123
- Pengaruh Penerapan Aplikasi Sayang ke Buah Hati (SEHATI) terhadap Pengetahuan Ibu dan Aktivitas Fisik pada Anak Sekolah Dasar
Nurul Auliya Kamila, Hadi Susiarno, Dida Akhmad Gurnida, Irvan Afriandi, Herry Garna, Tono Djuwantono 132
- Merokok dan Penuaan Dini berupa *Wrinkles* Seputar Wajah Sekuriti Universitas Islam Bandung
Deis Hikmawati, Diany Maedasari, Panji Ramdhani Prasetya 140
- Photokeratoconjunctivitis Symptoms among Informal Welding Operators in North Samarinda, Indonesia
Iwan Muhamad Ramdan, Siti Badriatul Mursyidah, Siti Jubaedah 144
- Toksisitas Akut Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Muda terhadap Morfologi Eritrosit
Yuktiana Kharisma, Eka Hendryanny, Astari P. Riani 152

PEDOMAN BAGI PENULIS

Jurnal *Global Medical and Health Communication* (GMHC) adalah jurnal yang memublikasikan artikel ilmiah kedokteran dan juga kesehatan yang terbit setiap empat bulan. Artikel berupa penelitian asli yang perlu disebarluaskan dan ditulis dalam bahasa Indonesia dengan memperhatikan Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.

Naskah yang dikirim adalah artikel yang belum pernah dipublikasikan dan penulis harus memastikan bahwa semua penulis pembantu sudah menyetujui dengan menandatangani surat pernyataan di atas meterai. Naskah itu merupakan artikel asli terbebas dari masalah plagiarisme. Bilamana diketahui artikel tersebut sudah dimuat pada jurnal yang lain maka pada jurnal berikutnya artikel tersebut akan dianulir. Semua artikel akan dibahas oleh pakar dalam bidang keilmuan yang bersangkutan (*peer reviewer*) dan akan diedit oleh editor. Editor berhak menambah atau mengurangi kalimat, baik pada abstrak dan naskah tanpa mengubah arti. Naskah yang diterima untuk dipublikasikan menjadi hak milik penerbit dan tidak diperkenankan dipublikasikan di media lain. Naskah yang perlu untuk diperbaiki akan dikembalikan kepada penulis. Artikel penelitian harus disetujui oleh komite etik atau mempertimbangkan aspek etika penelitian yang dapat dipertanggungjawabkan.

Penulisan Artikel

Artikel harus diketik pada kertas HVS putih 80 gram dengan ukuran A4 (21,0×29,7 cm) dengan sembir (margin) kiri dan atas 4 cm; bawah dan kanan 3 cm, tidak bolak-balik. Panjang naskah maksimum 20 halaman (termasuk gambar, tabel, dan foto). Setiap halaman diberi nomor yang diketik di halaman bawah kanan, berurutan dimulai dari halaman judul sampai halaman terakhir. Huruf adalah *Georgia* hitam dengan fon 12, diketik *justified* kecuali judul dengan jarak 2 spasi dengan format *Microsoft Word 2007*. Pengetikan paragraf baru 6 ketuk dari tepi kiri baris, kecuali paragraf pertama tidak diketik menjorok ke dalam. Dalam satu naskah hanya dipergunakan satu bahasa (kecuali abstrak bahasa Indonesia ditulis juga judul dan abstrak dalam bahasa Inggris) secara ajeg tidak ada campuran antara bahasa Indonesia dan bahasa Inggris ataupun bahasa lainnya. Istilah dalam bahasa asing atau bahasa daerah yang tidak dapat diterjemahkan ke bahasa Indonesia diketik miring.

Judul tabel diketik *center*, fon 10, *bold*, huruf awal setiap kata ditulis dengan huruf kapital, kecuali kata penyambung. Judul diberi nomor urut dan ditulis di atas tabel. Contoh: Tabel 3 Resistensi *Neisseria gonorrhoeae* terhadap 8 Jenis Antimikrob pada 20 Spesimen. Tabel, garis pembatas vertikal tidak ada, dan garis pembatas horizontal 3 buah. Tabel dibuat berurutan dan diketik dengan jarak 2 spasi dari teks. Penjelasan dan singkatan tabel ditempatkan pada keterangan tabel, bukan pada judul tabel.

Judul gambar diketik *center*, fon 10, *bold* diberi nomor urut sesuai pemunculan dalam teks dan diketik di bawah gambar. Sumber gambar dan atau tabel yang dikutip harus dicantumkan apabila bukan merupakan hasil karya penulis sendiri.

Gambar (grafik, diagram, dan foto) serta tabel selain dicantumkan pada tempatnya, juga dibuat terpisah di halaman lain dari teks dengan kualitas ketajaman dan kehitaman yang memadai. Jumlah tabel dan atau gambar maksimal 6 buah. Foto dikirimkan dalam format hitam putih kilat (*glossy*) atau berwarna bila diperlukan, ukuran minimum 3R (9×13,5 cm). Gambar dan foto dapat pula dikirim dalam CD.

Alamat korespondensi ditulis sebagai *footnote* di halaman pertama yang berisi nama lengkap dengan gelar/sebutan profesi, institusi, alamat penulis, nomor telepon atau HP, dan alamat *e-mail*.

Isi dan Format Artikel

Artikel berisi hasil dari penelitian asli dalam bidang kedokteran dasar atau terapan dan kesehatan. Format artikel terdiri atas Judul, Abstrak (bahasa Indonesia) dan *Abstract* (bahasa Inggris), Pendahuluan, Metode, Hasil, Pembahasan, Simpulan, Ucapan Terima Kasih, Pertimbangan Masalah Etik, dan Daftar Pustaka.

Judul Artikel

Judul artikel maksimal terdiri atas 12 kata (pilih kata dan istilah yang padat makna dan mampu mencirikan keseluruhan isi naskah). Diketik dengan huruf *bold*, fon 12 pt, satu spasi, huruf awal setiap kata ditulis dengan huruf kapital (kecuali kata penyambung), dan *center*. Baris kepemilikan terdiri atas 2 unsur, nama pengarang dan institusi asal. Nama penulis ditulis dengan huruf awal kapital *bold*, fon 11 pt, satu spasi, dan *center*. Nama lembaga ditulis dengan huruf awal kapital, fon 10 pt, satu spasi, dan *center*.

Abstrak

Abstrak diketik menggunakan fon 12 pt dan satu spasi. Abstrak ditulis dalam bahasa Indonesia (maksimal 200 kata) dan bahasa Inggris (maksimal 250 kata) harus menggambarkan seluruh isi artikel dan sesuai dengan format IMRAD (*Introduction, Methods, Results, and Discussion*). Abstrak dilengkapi dengan kata kunci yang terdiri atas 3–5 kata.

Pendahuluan

Pendahuluan ditulis secara ringkas untuk merangsang minat pembaca mencakup seluruh informasi yang diperlukan. Pada akhir pendahuluan ditulis tujuan penelitian.

Metode

Metode memuat bahan yang diteliti dan cara diuraikan singkat sesuai dengan urutan pengoperasiannya serta lokasi dan waktu penelitian. Jelaskan metode

statistik secara rinci. Pertimbangan masalah etik dicantumkan dan bila protokol telah disetujui oleh komisi etik maka nomor surat persetujuan penelitian kesehatan (*ethical clearance/approval*) dan komisi etik tersebut dicantumkan.

Hasil

Hasil merupakan intinya tulisan ilmiah. Bagian ini menyuguhkan data dan informasi yang ditemukan yang akan dipakai sebagai dasar penyimpulan bahkan diharapkan didapatkan teori baru. Pada hasil dicantumkan tabel dan atau gambar, grafik, foto untuk memperjelas dan mempersingkat uraian yang harus diberikan; diberi nomor sesuai dengan pemunculannya dalam teks. Hasil penelitian dan pembahasan harus ditulis secara terpisah.

Pembahasan

Pembahasan artikel mengungkapkan, menjelaskan, dan membahas hasil penelitian dengan analisis yang sesuai dengan rancangan penelitian, penafsiran, serta penjelasan sintesisnya. Dibandingkan juga hasil yang didapat dengan hasil penelitian orang lain sebelumnya.

Simpulan

Simpulan disampaikan sesuai dengan hasil yang diperoleh peneliti dan ditulis secara singkat dan jelas dalam dua atau tiga kalimat.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih bila perlu dapat diberikan kepada kontributor penelitian tanpa menuliskan gelar.

Daftar Pustaka

Daftar pustaka ditulis sesuai dengan aturan penulisan sistem Vancouver, diberikan nomor urut yang sesuai dengan pemunculan dalam artikel. Cantumkan semua nama penulis bila tidak lebih dari 6 orang; bila lebih dari 6 penulis, tulis 6 penulis pertama diikuti dengan dkk. Rujukan yang dicantumkan dalam artikel adalah rujukan yang dianggap paling penting. Jumlah rujukan maksimal 25 (dua puluh lima) buah dari penerbitan jurnal/buku paling lama 10 (sepuluh) tahun terakhir dan dianjurkan merujuk artikel dari GMHC. Rujukan harus diupayakan dari kepustakaan primer 75% dan kepustakaan sekunder sebanyak 25% saja. Hindarkan rujukan berupa komunikasi secara pribadi (*personal communication*) kecuali untuk informasi yang tidak mungkin diperoleh dari sumber umum. Cantumkan nama sumber, tanggal komunikasi, izin tertulis, dan konfirmasi ketepatan sumber komunikasi.

Contoh Cara Menulis Daftar Pustaka (Rujukan) Jurnal

Theodoridou K, Vasilopoulou VA, Katsiaflaka A, Theodoridou MN, Roka V, Rachiotis G, dkk. Association of treatment for bacterial meningitis

with the development of sequelae. *Intern J Infect Dis.* 2013;17(9):e707–13.

Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics.* 2002 Okt;110(4):712–9.

Buku dan Monograf Lain Penyunting sebagai Penulis

Nriagu J, penyunting. *Encyclopedia of environmental health.* Michigan: Elsevier BV; 2011.

Organisasi sebagai Penulis

Kelompok Kerja Uji Klinik. Pedoman cara uji klinik yang baik (CUKB) di Indonesia. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2001.

Bab dalam Buku

Miller LG. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Dalam: Weber JT, penyunting. *Antimicrobial resistance. Beyond the breakpoint.* Basel: Karger; 2010. hlm. 1–20.

Prosiding Konferensi

Nicholai T. Homeopathy. *Proceedings of the Workshop Alternative Medicines;* 2011 November 30; Brussels Belgium. Belgium: ENVI; 2011.

Artikel Jurnal dari Internet

Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, dkk. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2008 July;14(7):1089–96 (diunduh 15 Agustus 2015). Tersedia dari: www.cdc.gov/eid.

Penulis

Dicantumkan lengkap dalam surat pengantar, berisi nama lengkap (boleh beserta gelar akademik), bidang keahlian, instansi asal, alamat, nomor telepon, nomor faksimile, dan alamat *e-mail*.

Pengiriman Naskah

Pengiriman naskah artikel dan korespondensi dengan dewan redaksi dilakukan secara *online*. Hal ini dapat dilihat dari <http://ejournal.unisba.ac.id/index.php/gmhc> dengan mengikuti langkah-langkah yang sudah disediakan.

Dewan Redaksi Jurnal

Global Medical and Health Communication
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung
Jalan Hariangbanga No. 2 Tamansari Bandung

Mendukung Bangkitnya Kesehatan dan Sains Bangsa Indonesia Menuju Era Global

Titik Respati

Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung

Sebuah perjalanan yang cukup panjang telah ditempuh oleh jurnal *Global Medical and Health Communication* (GMHC) yang berawal di tahun 2012 untuk memberikan ruang bagi para peneliti, dosen, dan pemerhati masalah kesehatan dalam menyampaikan hasil penelitian maupun ide dan metode terbarunya. Jurnal yang berkualitas menjadi salah satu dukungan untuk memastikan transfer pengetahuan melalui penyebarluasan hasil penelitian untuk dapat dimanfaatkan secara baik.

Jurnal GMHC yang diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung (Unisba) telah terakreditasi Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia dengan Nomor 2/E/KPT/2015 tanggal 1 Desember 2015. Selain itu, jurnal ini telah terdaftar pula dalam *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) tanggal 9 Mei 2017. Dengan telah terindeks dalam DOAJ maka jurnal GMHC dapat menjangkau pembaca yang lebih luas tidak saja di dalam negeri, tetapi juga di luar negeri. Keberhasilan ini tidak lepas dari kerja keras para pengurus terutama para mitra bestari dan dewan redaksi yang dipimpin oleh Prof. Herry Garna, dr., Sp.A(K), Ph.D.

Pencapaian ini telah mendapatkan respons positif dari para peneliti dan pemerhati masalah kesehatan terutama di Indonesia serta terbukti dengan semakin banyak artikel yang dikirimkan. Dibanding dengan awal pendiriannya pada tahun 2012 sampai tahun 2017 ini jumlah artikel yang dikirimkan menjadi 3 (tiga) kali lipat banyaknya. Artikel yang telah diterima oleh jurnal GMHC menunjukkan peningkatan kualitas artikel baik dari metodologi maupun penulisannya sehingga diharapkan akan sangat bermanfaat bagi pembaca. Informasi yang diperoleh dari hasil penelitian

sebaiknya segera tersampaikan sehingga dapat dimanfaatkan secara cepat. Sebagai dukungan penyebaran informasi terutama hasil penelitian maka penerbitan GMHC yang sejak tahun 2013 cukup 6 bulan dalam setahun pada tahun 2017 menjadi setiap 4 bulan dalam setahun.

Setelah menjadi jurnal terakreditasi nasional, jurnal GMHC berupaya mempersiapkan diri agar dapat lebih berperan di arena global. Dalam pentas global, saat ini nama Indonesia belum banyak dikenal. Menurut Richard Horton dalam *The Lancet* bahwa Indonesia memiliki potensi yang luar biasa dari berbagai segi baik dari segi kekayaan alam maupun dari ke-*bhinneka*-annya di bidang kebudayaan, bahasa, dan aspek lainnya. Dengan moto *Bhinneka Tunggal Ika*-nya Horton menyatakan:

“Indonesia’s message is that unity must always overcome the diversity that threatens to tear us apart. Indonesia’s values, its predicaments, and its attempted solutions have enormous global bearing.”

Masalah kesehatan di Indonesia tidak saja berhubungan dengan penyakit menular maupun tidak menular, tetapi juga berhubungan langsung dengan persoalan pelayanan kesehatan, akses, pembiayaan, kondisi lingkungan baik lingkungan lokal, nasional, maupun global. Tantangan untuk para peneliti dan pemerhati masalah kesehatan adalah bagaimana menjawab masalah tersebut. Suara dari bidang sains dan kesehatan mengenai persoalan dan juga tantangan di Indonesia masih sangat senyap sehingga jurnal GMHC bertekad dengan dukungan para penulis, pembaca, dan pemerhati berupaya mulai menjadi sarana bagi bangsa Indonesia agar dapat berkiprah di tingkat dunia terutama dalam bidang kesehatan.

Supporting the Rise of Health and Science for Indonesian People to Prepare for the Global Era

Global Medical and Health Communication (GMHC), which started in 2012, is developed to ensure there is room for researchers, lectures and other health practitioners to communicate either their research findings, newest methods or their ideas to others. A quality journal is one of the best ways to support the transfer of knowledge among them that can be used for good cause.

In not so long time, GMHC journal published by Faculty of Medicine, Universitas Islam Bandung have already accredited by Ministry of Research, Technology and Higher Education of the Republic of Indonesia Number 2/E/KPT/2015 since 1st December 2015. It's also indexed in Directory of Open Access Journals (DOAJ) on 9th May 2017. With DOAJ indexing this journal are able to reach international audiences. Those are achieved through hard work of editorial team lead by Prof. Herry Garna, dr., Sp.A(K), Ph.D.

This achievement received positive responses from researchers, lecturers and health observers alike showed by articles submitted which are triple compare to the number of articles received in its early time. The quality of the articles also show improvement both in methodology and written that will be beneficial for audiences. Research findings were best to disseminate as early as possible so they can be used properly. To support these GMHC publication which was every six months in a year will publish every four months in one year starting from 2017.

After accredited as National Journal, GMHC prepared to be involved in the global arena. In international arena, Indonesia is still not widely known. As Richard Norton stated in *The Lancet* that Indonesia has huge potential not only in natural resources but also because of its diversity in language, culture and other aspects. With *Bhinneka Tunggal Ika* he said that:

“Indonesia’s message is that unity must always overcome the diversity that threatens to tear us

apart. Indonesia’s values, its predicaments, and its attempted solutions have enormous global bearing.”

The challenges on the health of Indonesian people are not only for communicable and non-communicable disease but also on health services, access, health financing and the environment either local, national or global. Researcher and other interest parties need to find ways on how to address those issues. The news from science and health about challenges and opportunities in Indonesia is still very quiet that GMHC hopes to become the best means to support researchers, lecturers, and health practitioners to become the voice of Indonesia, especially in health.

Daftar Pustaka

1. Elsevier. Scopus content coverage guide. Update January 2016 [diunduh 31 Juli 2017]. Tersedia dari: https://www.elsevier.com/___data/assets/pdf_file/0007/69451/scopus_content_coverage_guide.pdf.
2. Hamid ARAH. The voice of Indonesian health scientists. *MJI*. 2017;26(1):1–2.
3. Horton R. Offline: Indonesia—unravelling the mystery of a nation. *Lancet*. 2016;387(1021): 830.
4. Respati T, Sufrie A. Socio cultural factors in the treatment of pulmonary tuberculosis: a case of Pare-Pare municipality South Sulawesi. *GMHC*. 2014;2(2):60–5.
5. Respati T, Ibnusantosa G, Rachmawati M. Knowledge about byssinosis and the use of face-masks. *GMHC*. 2013;1(1):3–8.
6. Respati T, Nurhayati E, Mahmudah, Feriandi Y, Budiman, Yulianto FA, Sakinah K. Pemanfaatan kalender 4M sebagai alat bantu meningkatkan peran serta masyarakat dalam pemberantasan dan pencegahan demam berdarah. *GMHC*. 2016;4(2):121–8.

ARTIKEL PENELITIAN

Peningkatan Ekspresi Gen *NKG2D* Sel-sel NK oleh Brokoli untuk Mencegah Kanker

Diana Krisanti Jasaputra,¹ Khie Khiong,² Ervi Afifah,³ Hanna Sari W. Kusuma³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung,

²Pascasarjana STIAB Smaratungga, Boyolali; White Rose Clinic, Surakarta,

³Aretha Medika Utama, Biomolecular and Biomedical Research Centre, Bandung

Abstrak

Kanker termasuk kelompok penyakit tidak menular (*non-communicable diseases* atau NCD) dan penyebab kematian terbesar di dunia. Salah satu faktor yang memengaruhi perkembangan kanker adalah reseptor *NKG2D* (*natural-killer group 2, member D*) merupakan kompleks reseptor yang mengaktifasi sel NK dan penting dalam *immunosurveillance* kanker. Brokoli, sayuran golongan *Cruciferae*, mengandung glukosinolat dan isotiosianat. Glukosinolat akan dihidrolisis oleh mirosinase (*thioglucodase β*) dan membentuk senyawa isotiosianat. Senyawa isotiosianat penting untuk mencegah kanker adalah senyawa sulforafan. Tujuan penelitian adalah menilai efek brokoli dalam meningkatkan ekspresi reseptor *NKG2D* dalam rangka memperbaiki aktivitas sel NK untuk mencegah kanker. Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorium bersifat komparatif yang dilakukan di Laboratorium Aretha Medika Utama pada Februari–Juli 2016. Brokoli di-*freeze dryer* dan dibuat tepung dua konsentrasi, yaitu 50 µg/mL dan 25 µg/mL. Penelitian diawali dengan perbanyakan sel NK (*cell line*), kemudian dilanjutkan dengan perlakuan selama 24 jam dan penilaian ekspresi gen *NKG2D* menggunakan qPCR. Data penelitian ekspresi gen *NKG2D* dihitung dengan rumus Livak dan dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah dan uji lanjutan Tukey (SPSS 16). Pemberian brokoli konsentrasi 50 µg/mL dan 25 µg/mL meningkatkan level ekspresi gen *NKG2D* yang mengindikasikan peningkatan aktivitas sel-sel NK. Simpulan penelitian ini adalah pemberian brokoli meningkatkan aktivitas sel-sel NK dalam mencegah dan melawan sel-sel kanker.

Kata kunci: Brokoli, ekspresi *NKG2D*, sel kanker

Increased *NKG2D* Gene Expression of *NKG* Cells by Broccoli to Prevent Cancer

Abstract

Cancer is the non-communicable diseases (NCD) and the biggest cause of death in the world. One of the factors that affect cancer development is *NKG2D* receptors (*natural-killer group 2, member D*) is a receptor complex that activates NK cells and is important in cancer *immunosurveillance*. Broccoli, *Cruciferae* vegetable, contains glucosinolate and isothiocyanate. Glucosinolate will be hydrolysed by the mirosinase (*thioglucodase β*) and form the isothiocyanate compound. Isothiocyanate compounds essential to prevent cancer are sulforafan compounds. The objective of the study was to assess the effect of broccoli in enhancing *NKG2D* receptor expression in order to improve NK cell activity to prevent cancer. This experimental study is a comparative true experimental laboratory, conducted in the Aretha Medika Utama in February to July 2016. Broccoli was freeze dryer and made two concentrations of flour, 50 µg/mL and 25 µg/mL. The study begins with multiplication of NK cells (*cell line*), then continued with treatment for 24 hours and assessment of *NKG2D* gene expression using qPCR. *NKG2D* gene expression research data was calculated by Livak formula and analyzed using one-way ANOVA test and Tukey's advanced test (SPSS 16). The administration of broccoli concentrations of 50 µg/mL and 25 µg/mL increased the level of *NKG2D* gene expression, indicating an increase in NK cell activity. The conclusion of this study is the provision of broccoli increases the activity of NK cells in preventing and fighting cancer cells.

Key words: Broccoli, cancer cells, *NKG2D* expression

Korespondensi: Dr. Diana Krisanti Jasaputra, dr., M.Kes. Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha. Jln. Prof. drg. Suria Sumantri MPH No. 65, Bandung, 40164, Jawa Barat, Indonesia. Telepon: +62 22-201 2186. Faksimile: +6222 2015154. HP: +6287822417890. *E-mail:* dianakjasaputra@yahoo.com

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyakit yang termasuk ke dalam kelompok penyakit tidak menular (*non-communicable diseases* atau NCD) dan merupakan penyebab kematian terbesar di dunia. Pada tahun 2008 terdapat 63% (36 juta) kematian disebabkan oleh NCD, terutama penyakit pada kardiovaskular (17 juta kematian), kanker (7,6 juta kematian), penyakit paru kronik (4,2 juta kematian), dan diabetes melitus (1,3 juta kematian). Angka kematian akibat NCD lebih tinggi dibanding dengan jumlah seluruh kematian karena penyebab lainnya. Berbeda dengan pendapat secara umum, 80% kematian akibat NCD justru terdapat di negara-negara dengan berpendapatan rendah dan menengah. NCD merupakan penyebab kematian tertinggi di sebagian besar negara di Amerika, Mediterania Timur, Eropa, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat.¹

Data Riskesdas 2007–2008² menunjukkan bahwa prevalensi kanker berdasar atas provinsi terdapat 5 provinsi yang prevalensi kankernya melebihi prevalensi kanker nasional (>5,03%), yaitu Provinsi DIY sebesar 9,66%; Provinsi Jawa Tengah sebesar 8,06%; Provinsi DKI Jakarta sebesar 7,44%; Provinsi Banten sebesar 6,35%; dan Provinsi Sulawesi Utara sebesar 5,76%. Berdasar atas *odds ratio* dari 12 jenis tumor yang diteliti menunjukkan bahwa tumor ovarium dan serviks uteri mempunyai OR sebesar 19,3 dengan 95% IK 17,8–20,9, sedangkan *odds ratio* yang terendah adalah tumor saluran pernapasan yang mempunyai OR 0,6 dengan 95% CI 0,4–0,9.

Sel kanker/tumor memiliki enam perbedaan utama dengan sel normal, yaitu³ (1) mampu menyediakan sendiri faktor-faktor pertumbuhan yang dibutuhkan; (2) tidak sensitif terhadap penghambat faktor pertumbuhan; (3) mampu menghindari dari proses apoptosis; (4) memiliki potensi untuk replikasi yang tidak terbatas; (5) dapat membentuk pembuluh darah yang baru (angiogenesis); serta (6) memiliki kemampuan menginvasi jaringan dan metastasis.

Salah satu faktor yang mampu memengaruhi perkembangan sel-sel kanker adalah *receptor natural-killer group 2, member D* (*NKG2D*) yang merupakan kompleks reseptor yang dapat mengaktifasi sel NK yang sangat penting dalam *immunosurveillance* terhadap kanker. Bila sel NK teraktivasi maka reseptor *NKG2D* berinteraksi dengan ligannya dan berperan sebagai reseptor aktivasi primer yang dapat memicu sitotoksitas sel NK.⁴ Reseptor *NKG2D* manusia secara normal

diekspresikan pada sel NK, sel CD8 T, sel $\gamma\delta$ T, dan beberapa sel CD4 T yang berperan dalam proses autoimun dan immunosupresi.^{5,6}

Aktivasi reseptor *NKG2D* memiliki peranan proteksi terhadap sitolisis dan aktivasi respons sitokin baik melalui mekanisme secara langsung atau melalui kostimulasi sel-sel NK dan sel CD8 T.^{7,8} Aktivasi ini bergantung pada lingkungan sitokin dan induksi ligan normal maka reseptor kelainan *NKG2D* juga mampu berperan dalam eksaserbasi terhadap penyakit autoimun atau kanker.^{8–10} Ekspresinya ligan reseptor *NKG2D* pada tumor antara lain berhubungan dengan mekanisme mutasi genetik yang terkait dengan stres seluler, proliferasi, dan respons protein yang tidak melipat sesuai dengan konformasi 3 dimensi yang normal atau melalui mekanisme intermediat sinyal dan juga *checkpoint* yang berasosiasi dengan status onkogenik.^{11,12}

Brokoli ialah salah satu sayuran yang termasuk golongan *Cruciferae* yang kaya akan kandungan glukosinolat dan isotiosianat. Glukosinolat akan dihidrolisis oleh mirosinase (*thioglucodase β*) dan juga membentuk senyawa isotiosianat. Salah satu isotiosianat yang memiliki peranan penting terhadap kanker adalah senyawa sulforafan.^{13,14} Sulforafan mempunyai berbagai potensi sebagai bakterisida, bakteriostatik, antiviral, antikanker, dan antioksidan.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Li dkk.¹⁶ menyatakan brokoli dapat menghambat sel stem kanker payudara. Mekanisme brokoli menghambat kanker adalah dengan beberapa jalur antara lain dengan memodulasi jalur NF- κ B, WNT/ β -katenin atau *epithelial-mesenchymal transition* atau EMT pada sistem imun yang teraktivasi pada kanker. Tujuan penelitian ini adalah menilai efek brokoli dalam meningkatkan ekspresi gen reseptor *NKG2D* dengan memakai qPCR dan dihitung dengan rumus Livak yang berpotensi dalam mencegah dan melawan sel-sel kanker.

Metode

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorium yang bersifat komparatif. Brokoli diperoleh dari daerah Kopeng, Jawa Tengah. Brokoli di-*freeze dryer* dan dibuat tepung di PT “B” Semarang. Brokoli *powder* selanjutnya dibuat dengan dua konsentrasi, yaitu 50 μ g/mL dan 25 μ g/mL. Konsentrasi tersebut ditentukan berdasar atas uji pendahuluan dosis aktif yang diyakini mampu untuk meningkatkan proliferasi sel NK, yaitu konsentrasi 50 dan 25 μ g/mL.

Penelitian diawali dengan perbanyakan sel NK (*cell line*), kemudian dilanjutkan dengan perlakuan dengan menggunakan dua konsentrasi brokoli. Perlakuan dilakukan selama 24 jam yang kemudian dilanjutkan isolasi RNA, pembuatan cDNA, kemudian penilaian ekspresi gen *NKG2D* menggunakan qPCR, dengan rinciannya sebagai berikut: proliferasi sel-sel NK dilakukan secara aseptis menggunakan laminar dan alat-alat serta medium yang steril. Perbanyakan sel NK dilakukan dengan subkultur sel yang memenuhi substrat polistiren botol kultur sebanyak 80–90%. Medium untuk pertumbuhan pada kultur sel lalu dimasukkan ke dalam tabung Falcon 15 mL. Kemudian, disentrifugasi dengan kecepatan $500 \times g$ (Heraeus) selama 5 menit. Supernatan dibuang dan *pellet* diresuspensi dengan 1 mL medium pertumbuhan. Suspensi sel lalu dibagi ke dalam T-*flask* yang sebelumnya telah diisi dengan medium pertumbuhan dengan kepadatan 8.000 sel/cm². Selama perawatan sel, medium ditambah setiap dua hari. Inkubasi dilakukan pada kondisi suhu 37°C dan 5% CO₂.

Ekspresi reseptor *NKG2D* pada sel NK dievaluasi mempergunakan metode RT-PCR (kit qPCR, Bio-rad, 1708890) dengan menggunakan alat qPCR (Thermopico 96). Sel-sel NK dikultur dan diperbanyak untuk selanjutnya mendapat perlakuan. Sel-sel NK itu diperbanyak sampai 1.000 sel untuk setiap *well plate* dan diinkubasi selama 30 menit. Kemudian, perlakuan yang diberikan dengan brokoli dua konsentrasi 50 µg/mL dan 25 µg/mL serta diinkubasi selama 24 jam. Setelah inkubasi, setiap *well plate* ditambahkan 20 µg MTS masing-masing. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C dan 5% CO₂. Setelah isolasi RNA, dinilai ekspresinya dengan teknik PCR.

Primary NKG2D yang dipergunakan adalah sebagai berikut:

R 5'-GAC TTC ACC AGT TTA AGT AAA TC -3'
F 5'-CTG GGA GAT GAG TGA ATT TCA TA-3'.

Primary β-actin yang digunakan adalah sebagai berikut:

R 5'-AGC ACA GCC TGG ATA GCA ACG-3'
F 5'-TCT GGC ACC ACA CCT TCT ACA ATG-3'

Analisis statistik mempergunakan *software* statistik SPSS 16.0. Analisis data menggunakan uji ANOVA satu arah lalu dilanjutkan dengan uji Tukey *honestly significant difference* atau HSD *post-hoc* dan jika $p < 0,05$ menunjukkan perbedaan signifikansi data.

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Aretha Medika Utama, Bandung pada Februari sampai Juli 2016, dan mendapat persetujuan dari

Komisi Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha-Rumah Sakit Immanuel, Bandung dengan Nomor 010/KEP/III/2016.

Hasil

Hasil penelitian ekspresi gen *NKG2D* perlakuan brokoli dengan memakai perhitungan ekspresi gen dilakukan dengan rumus Livak, yaitu sebagai berikut:

$\Delta CT_1 \rightarrow$ ekspresi gen target
= CT gen target – CT gen *house keeping*

$\Delta CT_2 \rightarrow$ ΔCT kontrol
= CT kontrol – CT *house keeping*

$\Delta\Delta CT \rightarrow \Delta CT_1 - \Delta CT_2$
 $2 - \Delta\Delta CT \rightarrow$ perbandingan level ekspresi

Threshold cycle (CT) mengindikasikan jumlah siklus fraksional yang diamplifikasi itu dengan jumlah tertentu sampai mencapai ambang batas tetap. Tabel 1 memperlihatkan CT gen target, yaitu CT gen *NKG2D* dengan perlakuan brokoli dengan dua konsentrasi 50 µg/mL dan 25 µg/mL dengan kontrolnya. Sementara itu, Tabel 2 memperlihatkan CT gen *house keeping*, yaitu CT gen *β-actin* dengan perlakuan brokoli dengan dua konsentrasi 50 µg/mL dan 25 µg/mL dengan kontrolnya. Tabel 3 menunjukkan CT gen target – CT gen *house keeping* menghasilkan ΔCT_1 dan CT kontrol – CT *house keeping* yang menghasilkan ΔCT_2 .

Tabel 4 menunjukkan selisih dari $\Delta CT_1 - \Delta CT_2$. Tabel 5 memperlihatkan hasil perbandingan level ekspresi gen *NKG2D*, yaitu antara perlakuan brokoli dibanding dengan kontrolnya dengan penghitungan $2 - \Delta\Delta CT$ (2 pangkat $\Delta\Delta CT$). Berdasar atas Tabel 5, brokoli pada konsentrasi 25 µg/mL menunjukkan perbedaan signifikan dibanding dengan konsentrasi 50 µg/mL dan kontrol. Hal ini mengindikasikan pada konsentrasi 25 µg/mL

Tabel 1 Hasil Uji Tukey Post-Hoc CT Gen *NKG2D* dengan Perlakuan Brokoli

Perlakuan	CT Gen <i>NKG2D</i>			Rata-rata*
	1	2	3	
Kontrol	37,97	37,76	37,72	37,82 ^b
50 µg/mL	36,77	36,82	36,85	36,81 ^b
25 µg/mL	35,69	32,82	33,41	33,97 ^a

Keterangan: *rata-rata hasil dianalisis menggunakan uji Tukey *post-hoc*, $p < 0,05$. Perbedaan huruf kecil menunjukkan perbedaan signifikan antarperlakuan; CT = *threshold cycle*

Tabel 2 Hasil Uji Tukey Post-Hoc CT Gen *House Keeping* dengan Perlakuan Brokoli

Perlakuan	CT Gen <i>β-actin</i>			Rata-rata*
	1	2	3	
Kontrol	26,05	26,17	27,00	26,41 ^a
50 µg/mL	26,00	26,08	26,26	26,04 ^a
25 µg/mL	26,93	25,78	26,45	26,39 ^a

Keterangan: *rata-rata hasil dianalisis menggunakan uji Tukey *post-hoc*, $p < 0,05$. Perbedaan huruf kecil menunjukkan perbedaan signifikan antarperlakuan; CT = *threshold cycle*

merupakan konsentrasi yang paling efektif dalam mengekspresikan gen *NKG2D*. Akan tetapi, pada kedua konsentrasi tersebut mempunyai aktivitas dalam mengekspresikan gen *NKG2D*.

Pembahasan

NKG2D merupakan salah satu reseptor aktivasi yang diekspresikan oleh sel NK yang akan dikenali pada sel tumor atau kanker.^{17,18} Selain *NKG2D* terdapat jenis ligan lain seperti NKp46, NKp44, NKp30, DNAM1, dan SLAM yang juga memiliki peran penting sebagai reseptor aktivasi.¹⁹ Sel NK dapat melawan sel tumor serta sel yang terinfeksi oleh virus dan bakteri.²⁰ *NKG2D* merupakan ligan yang tidak diekspresikan pada sel normal, tetapi diekspresikan pada sejumlah sel tumor/kanker.²⁰ Oleh karena itu, *NKG2D* perlu ditingkatkan untuk meningkatkan aktivitas sitotoksik sel sehingga dapat membunuh sel kanker. Tanaman brokoli mempunyai senyawa sulforafan yang diketahui memiliki potensi untuk meningkatkan reseptor aktivator sehingga dapat meningkatkan aktivitas

Tabel 3 Hasil Uji Tukey Post-Hoc Gen Target-CT Gen *House Keeping* dengan Perlakuan Brokoli

Perlakuan	ΔCT			Rata-rata*
	1	2	3	
Kontrol	11,92	11,59	10,72	11,41 ^b
50 µg/mL	10,77	10,74	10,59	10,70 ^b
25 µg/mL	8,76	7,04	6,96	7,59 ^a

Keterangan: *rata-rata hasil dianalisis menggunakan uji Tukey *post-hoc*, $p < 0,05$. Perbedaan huruf kecil menunjukkan perbedaan signifikan antarperlakuan; ΔCT = CT gen target-CT gen *house keeping*

Tabel 4 Hasil Uji Tukey Post Hoc ΔΔCT (Selisih ΔCT₁-ΔCT₂) pada Perlakuan Brokoli

Perlakuan	ΔΔCT			Rata-rata*
	1	2	3	
Kontrol	0,00	0,00	0,00	0,00 ^b
50 µg/mL	-0,64	-0,67	-0,82	-0,71 ^b
25 µg/mL	-2,65	-4,37	-4,45	-3,82 ^a

Keterangan: *rata-rata hasil dianalisis menggunakan uji Tukey *post-hoc*, $p < 0,05$. Perbedaan huruf kecil menunjukkan perbedaan signifikan antarperlakuan; ΔΔCT = ΔCT₁ - ΔCT₂

sitotoksik. Sulforafan itu juga dapat menghambat progresi siklus sel, merangsang apoptosis, serta menghambat angiogenesis pada beberapa jenis sel kanker.²¹

Pemberian brokoli dengan konsentrasi 50 µg/mL dan 25 µg/mL ternyata meningkatkan ekspresi gen *NKG2D* sel-sel NK jika dibanding dengan kontrol. Hal ini menunjukkan pemberian brokoli meningkatkan aktivitas sel-sel NK dalam mencegah dan melawan sel-sel kanker. Ekspresi ligan *NKG2D* oleh sel target mampu memicu sekresi sitotoksitas sel NK dan ion interferon oleh sel NK serta pelepasan nitrogen oksida dan transkripsi faktor nekrosis tumor α (TNF-α) oleh makrofag.²⁰

Kandungan sulforafan yang terdapat dalam tanaman brokoli diketahui dapat meningkatkan aktivitas sel NK dan juga aktivitas sitotoksik sel yang bergantung pada antibodi.²² Penelitian lain memperlihatkan sulforafan menambah aktivitas sitotoksik sel-sel NK/sel-sel dendritik *co-cultures* melawan sel TRAMP pada mencit yang diinduksi sel-sel kanker. Hasil penelitian ini menunjukkan

Tabel 5 Hasil Uji Tukey Post-Hoc Perbandingan Level Ekspresi Gen *NKG2D* dengan Perlakuan Brokoli

Perlakuan	Ekspresi Gen <i>NKG2D</i>			Rata-rata*
	1	2	3	
Kontrol	0,00	0,00	0,00	0,00 ^b
50 µg/mL	-0,64	-0,67	-0,82	-0,71 ^b
25 µg/mL	-2,65	-4,37	-4,45	-3,82 ^a

Keterangan: *rata-rata hasil dianalisis menggunakan uji Tukey *post-hoc*, $p < 0,05$. Perbedaan huruf kecil menunjukkan perbedaan signifikan antarperlakuan; ΔΔCT = ΔCT₁ - ΔCT₂

bahwa sel-sel NK diisolasi dari limpa mencit yang mendapat perlakuan sulforafan memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih baik dibanding dengan sel NK yang diisolasi dari kontrol dengan perbedaan yang signifikan. Efek ini berkorelasi terhadap peningkatan yang signifikan dalam hal produksi IL-12 oleh sel-sel dendrit yang diisolasi dari sumsum tulang yang diinduksi sulforafan dibanding dengan kontrol.²³

Penelitian lain memperlihatkan sulforafan menginduksi *reactive oxygen species* atau ROS yang memperantarai induksi *NKG2D* ligan pada *cell line* kanker manusia dan juga meningkatkan kerentanan sel kanker terhadap lisis sel yang dimediasi oleh sel NK. Ekspresi *NKG2D* ligan *MHC class I polypeptide-related sequence A* atau MICA dan *MHC class I polypeptide-related sequence B* (MICB) ditemukan bervariasi dalam 4 macam *cell line* tumor yang diuji (MCF7 <A549 <MDA-MB-231 <U937). Paparan dari sulforafan pada *cell line* mengakibatkan induksi diferensial ligan tersebut dan mengakibatkan meningkatnya kerentanan sel-sel kanker yang memiliki antibodi MICA/MICB oleh sel-sel NK. Hasil penelitian yang memperlihatkan sulforafan menginduksi ROS yang memperantarai induksi *NKG2D* ligan pada *cell line* kanker manusia dan meningkatkan kerentanan sel kanker terhadap lisis sel yang dimediasi oleh sel NK menunjukkan bahwa sulforafan memiliki potensi imunoterapi untuk digunakan dalam terapi kanker.²⁴ Pemicu ekspresi *NKG2D* ini merupakan suatu metode baru untuk meningkatkan respons imun secara *in vivo*.²⁵

Simpulan

Brokoli meningkatkan aktivitas sel NK dengan ekspresi gen reseptor *NKG2D*. Dengan demikian, brokoli akan bermanfaat dalam mencegah dan melawan sel-sel kanker.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Direktur Riset dan Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi yang telah mendanai penelitian ini melalui skema Hibah Bersaing tahun 2016.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). Cancer.

- 2010 [diunduh 11 November 2016]. Tersedia dari: <http://www.who.int/cancer/en/>.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI). Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2007. Jakarta: Depkes RI; 2008.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57–70.
4. Raffaghello L, Prigione I, Sheen TS, Tsai CW, Golub TR, Thorley-Lawson DA. Epstein-barr virus encoded LPM2A induces primary epithelial cell migration and invasion possible role in nasopharyngeal metastasis. *J Virol*. 2005;79(24):1540–4.
5. Bartkova J, Horejsi Z, Koed K, Krämer A, Tort F, Zieger K, dkk. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature*. 2005; 434(7035):864–70.
6. Gorgoulis VG, Vassiliou LV, Karakaidos P, Zacharatos P, Kotsinas A, Liloglou T, dkk. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature*. 2005;434(7035):907–13.
7. Shikawa T, Zhang SS, Qin X, Takahashi Y, Oda H, Nakatsuru Y, dkk. DNA repair and cancer: lesson from mutant mouse models. *Cancer Sci*. 2004;95(2):112–7.
8. Attardi LD. The role of p53-mediated apoptosis as a crucial anti-tumor response to genomic instability; lesson from mutant mouse models. *Mutat Res*. 2005;569(1–2):145–7.
9. Raulet DH. Roles of the *NKG2D* immunoreceptor and its ligands. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(10):781–90.
10. El-Gazzar A, Groh V, Spies T. Immunobiology and conflicting roles of the human *NKG2D* lymphocyte receptor and its ligands in cancer. *J Immunol*. 2013;191(4):1509–15.
11. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kaçmaz, Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:39–85.
12. Gasser S, Orsulic S, Brown EJ, Raulet DH. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the *NKG2D* receptor. *Nature*. 2005;436(7054):1186–90.
13. Gasper AV, Al-Janobi A, Smith JA, Bacon JR, Fortun P, Atherton C, dkk. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and metabolism of sulforaphane from standard and high-glucosinolate broccoli. *Am J Clin*

- Nutr. 2005;82(6):1283–91.
14. Khiong K, Darsono L, Yolanda R. Sulforaphane prevents colitis-associated cancer by inducing phase II enzymes activity of liver detoxification. *JKM*. 2011;11(1):64–9.
 15. Shapiro TA, Fahey JW, Wade KL, Stephenson KK, Talalay P. Chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of broccoli sprouts: metabolism and excretion in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):501–8.
 16. Li Y, Zhang T, Korkaya H, Liu S, Lee HF, Newman B, dkk. Sulforaphane, a dietary component of broccoli/broccoli sprouts, inhibits breast cancer stem cells. *Clin Cancer Res*. 2010;16(9):2580–90.
 17. Raulet DH, Guerra N. Oncogenic stress sensed by the immune system: role of natural killer cell receptors. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(8):568–80.
 18. Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, dkk. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3): 367–77.
 19. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, dkk. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*. 2011;331(6013):44–9.
 20. Diefenbach A, Jamieson AM, Liu SD, Shastri N, Raulet DH. Ligands for the murine NKG2D receptor: expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages. *Nat Immunol*. 2000;1(2):119–26.
 21. Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane. *Cancer Lett*. 2008;269(2):291–304.
 22. Thejass P, Kuttan G. Augmentation of natural killer cell and antibody-dependent cellular cytotoxicity in BALB/c mice by sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate from broccoli through enhanced production of cytokines IL-2 and IFN-gamma. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2006; 28(3):443–57.
 23. Singh SV, Warin R, Xiao D, Powolny AA, Stan SD, Arlotti JA, dkk. Sulforaphane inhibits prostate carcinogenesis and pulmonary metastasis in TRAMP mice in association with increased cytotoxicity of natural killer cells. *Cancer Res*. 2009;69(5):2117–25.
 24. Amin PJ, Shankar BS. Sulforaphane induces ROS mediated induction of NKG2D ligands in human cancer cell lines and enhances susceptibility to NK cell mediated lysis. *Life Sci*. 2015;126:19–27.
 25. Raulet DH, Gasser S, Gowen BG, Deng W, Jung H. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:413–41.