

**BAB 1****PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Diet ketogenik telah dikenal luas di kalangan masyarakat dan digunakan untuk berbagai tujuan seperti terapi nonfarmakologis untuk kanker (Zick *et al.*, 2018), menurunkan berat badan (Paoli, 2014), diabetes melitus (DM) tipe 2 (Saslow *et al.*, 2017), terapi epilepsi dan status epileptikus pada anak-anak dan dewasa (Williams dan Cervenka, 2017), serta meningkatkan performa pada atlet kompetitif (Taylor *et al.*, 2019). Lettieri-Barbato dan Aquilano (2018) menyatakan jika diet ketogenik dapat memberikan lingkungan yang bermusuhan dengan sel kanker sehingga prognosinya menjadi lebih baik. Zick *et al.*, (2018) juga menyatakan jika diet ketogenik dapat menurunkan inisiasi, progresivitas, dan metastasis dari sel kanker. Tetapi penjelasan terkait mekanisme diet ketogenik terhadap pertumbuhan sel kanker masih belum diketahui secara pasti.

Diet ketogenik saat ini menjadi tren jenis diet baru di Indonesia dan dunia, walau sebenarnya masih terdapat banyak pro-kontra terhadap diet ini. Penelitian terkait mekanisme diet ketogenik masih belum banyak dilakukan sehingga dibutuhkan kejelasan untuk memantau manfaat, efek samping, dan komplikasi yang ditimbulkan. Saat ini penyakit kanker menjadi masalah kesehatan utama di dunia maupun di Indonesia. Data GLOBOCAN (2019) menyebutkan di tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian. Kanker menjadi penyebab kematian nomor 2 di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Di Indonesia, prevalensi penyakit kanker juga cukup tinggi. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi

tumor/kanker di Indonesia adalah 1,8 per 1000 penduduk, atau sekitar 480.000 orang. Jumlah ini meningkat dibandingkan tahun 2013 yang sebesar 1,4 per 1000 penduduk atau sekitar 330.000 orang. Menurut data GLOBOCAN angka kejadian penyakit kanker di Indonesia tahun 2018 (136,2/100.000 penduduk) berada pada urutan ke-8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia urutan ke-23. Angka kejadian kanker pada perempuan yang tertinggi di Indonesia adalah kanker payudara yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk yang diikuti kanker leher rahim sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk. Pada laki-laki angka tertinggi kejadian kanker diduduki oleh kanker paru yaitu sebesar 19,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 10,9 per 100.000 penduduk, yang diikuti dengan kanker hati sebesar 12,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 7,6 per 100.000 penduduk. Selain deteksi dan penanganan sejak dini dibutuhkan juga tatalaksana yang lebih optimal seperti terapi penunjang yang dapat meningkatkan hasil radioterapi dan kemoterapi.

Menurut postulat Warburg peningkatan glikolisis menginduksi karsinogenesis. Para ilmuwan saat ini juga memiliki hipotesis serupa yaitu mutasi genetik merupakan penyebab kanker dan sel kanker memetabolisme glukosa. Data penelitian preklinis menunjukkan bahwa jalur insulin memiliki keterkaitan dengan inisiasi dan perkembangan kanker. Jalur ini diregulasi melalui konsumsi karbohidrat (Erickson *et al.*, 2017). Kadar interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) dan *tumour necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) serum dapat berfungsi sebagai penanda biologis metastasis dan invasi tumor karena dari penelitian terlihat adanya korelasi dengan karsinoma stadium II atau III dan metastasis pada kelenjar getah bening (Ma *et al.*, 2017). Menurut Miles *et al.* (1994) dalam Wolczyk *et al.* (2016)

kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi adalah karakteristik dari banyak kanker ganas, termasuk kanker payudara, dan sering dikaitkan dengan agresivitas sel kanker dan prognosis yang buruk. Benzopiren adalah sejenis senyawa *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang terkandung dalam rokok. Senyawa ini akan mengalami metabolisme di hati oleh enzim sitokrom P4501A1 (CYP1A1) dan menghasilkan metabolit karsinogenik benzopiren-7,8-dihydrodiol 9,10-epoxide (BPDE) yang menyebabkan pembentukan sel mutan (Irmawati *et al.*, 2018b). Senyawa ini dapat masuk ke jaringan tubuh melalui kulit ataupun melalui mulut secara inhalasi. Induksi senyawa benzopiren dengan dosis kecil telah menimbulkan efek karsinogenik. Menurut beberapa penelitian, induksi minimal 0,24-0,3 mg benzopiren per 20 gram berat badan per hari selama 12-28 hari telah dapat menyebabkan timbulnya kanker pada tempat yang diinduksi (Irmawati *et al.*, 2018ab dan Nansi *et al.*, 2015). Diet ketogenik adalah diet yang menggunakan rasio sumber energi predominasi lemak dan rendah karbohidrat sehingga terjadi keadaan ketosis di mana tubuh akan menggunakan badan keton sebagai sumber energi utama (Berkel *et al.*, 2018).

Dengan asumsi bahwa diet ketogenik dapat menurunkan kadar glukosa darah, maka diharapkan akan terjadi penurunan pada pertumbuhan sel kanker. Progresivitas sel kanker bisa dilihat dari kadar TNF- $\alpha$  serum. Tetapi pengaruh diet ketogenik terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada *Mus musculus* yang diinduksi dengan benzopiren masih belum diketahui. Untuk menjawab permasalahan tersebut maka akan dilakukan penelitian pada *Mus musculus* melalui pemaparan diet ketogenik dengan beberapa rasio sumber energi pada *Mus musculus* yang diinduksi dengan benzopiren. Kemudian pada akhir penelitian akan dilakukan pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  sebagai penanda biologis progresivitas sel kanker.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah diet ketogenik menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada *Mus musculus* yang diinduksi dengan benzopiren?
2. Apakah terdapat perbedaan penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada pemberian diet ketogenik dengan komposisi yang berbeda pada *Mus musculus* yang diinduksi dengan benzopiren?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis pengaruh diet ketogenik dan dosis pemberiannya terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada *Mus musculus* yang diinduksi dengan benzopiren.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan diet ketogenik dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada *Mus musculus* yang diinduksi dengan benzopiren.
2. Membuktikan perbedaan penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada pemberian diet ketogenik dengan komposisi yang berbeda pada *Mus musculus* yang diinduksi dengan benzopiren.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkaya pengetahuan tentang mekanisme diet ketogenik sebagai supresor sel kanker dilihat dari kadar TNF- $\alpha$ .

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar teori mengenai mekanisme diet ketogenik sebagai supresor sel kanker untuk pengembangan terapi penunjang kanker pada penelitian-penelitian selanjutnya.