

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker Gastrointestinal (GI) merupakan salah satu jenis kanker yang berkembang pada sepanjang saluran pencernaan (esofagus - anus). Sampai saat ini, diperkirakan ada 4,8 juta kasus baru dan 3,4 juta kasus kematian yang disebabkan oleh kanker GI. Faktor lingkungan terutama diet mempunyai peran penting terhadap perkembangan dari kanker GI. (Arnold *et al.*, 2020). Salah satu senyawa polutan yang berperan dalam pembentukan kanker GI adalah *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs). Beberapa senyawa anggota PAH seperti *Naphthalene*, *anthracene* dan *Benzopyrene* dapat menyebabkan iritasi pada kulit baik secara langsung maupun tidak langsung (Patel *et al.*, 2020).

*Benzopyrene* (BAP) termasuk kedalam anggota PAH yang telah diketahui bersifat karsinogenik. Senyawa ini mampu membentuk tumor pada semua spesies hewan coba termasuk diantaranya adalah kadal air, mencit, tikus, hamster, new guinea pig, kelinci, bebek dan monyet. Oral administrasi menggunakan BAP terhadap hewan coba seperti mencit dan tikus dapat menyebabkan terbentuknya tumor pada limpa, paru - paru, forestmach liver, esofagus, lidah dan jaringan hematopoietic (Sampaio *et al.*, 2021).

Rute oral administrasi dari BAP dapat bertahan dalam peredaran darah selama 2 hari sebelum diuraikan dengan sempurna. Selain itu, paparan mampu bertahan hingga 3 hari di GI tract dan liver sebelum diuraikan (metabolisme BAP) dengan sempurna (Ramesh *et al.*, 2001). Penggunaan dosis subkronis pada hewan coba

dapat menyebabkan kerusakan susunan DNA pada liver, *GI tract*, *spleen* dan *bone marrow* dalam 18 hari (Nebert *et al.*, 2013).

Secara lokal, BAP bersama dengan *cytochrome P450 (CYP) dependent monooxygenases* dan *epoxide hydrolase (EH)* mampu membentuk senyawa yang bersifat karsinogenik yaitu *(7,8-dihydroxy-9,10-oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene (BaPDE)*. BaPDE mampu menyebabkan terjadinya mutasi pada kromosom yang berakibat pada terganggunya proses homeostasis dari sel. Exposure agen karsinogenik dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan terganggunya fungsi dari *tumor suppressor gene P53* (Sampaio *et al.*, 2021).

Terganggunya fungsi dari tumor supresor gen (p53) akan menyebabkan sel mengalami perubahan perilaku sebagai akibat dari ketidak seimbangan pengaturan pembelahan sel. Sel yang mengalami perubahan ini selanjutnya disebut sebagai sel transformasi. Paparan akut agen karsinogenik terhadap sel dapat menyebabkan sel terbut mengalami kerusakan secara permanen (Sampaio *et al.*, 2021).

Sel mampu menghindari kerusakan yang disebabkan oleh agen karsinogenik melalui mekanisme “DNA repair”. Mekanisme ini dapat digunakan untuk melindungi genom sel dengan menstimulasi proses apoptosis. Proses apoptosis dapat menyebabkan menurunnya proses pertumbuhan dari sel transformasi sekaligus mencegah terbentuknya tumor (Sampaio *et al.*, 2021)

Sinyal kematian sel melalui jalur apoptosis diatur oleh factor proapoptosis seperti BAX dan BAK. Aktivasi dari Bax/Bak ini akan menyebabkan terjadinya pembukaan pada membran mitokondria sehingga menyebabkan sitokrom C dikeluarkan ke sitoplasma. Sitokrom C kemudian akan berikatan dengan APAF1 membentuk apoptosome. Apoptosome selanjutnya berikatan dengan CARD dan

Caspase 9 untuk mengaktifkan caspase 3 sebagai caspase eksekutor (Huang *et al.*, 2016). Sel yang mengalami transformasi yang diakibatkan oleh paparan BAP mempunyai kemampuan dalam menekan mekanisme kematian sel dengan menekan aktivasi dari caspase 3.

Salah satu protein yang berperan penting dalam pembentukan sel transformasi adalah *heat shock protein 27* (HSP27). HSP27 berfungsi sebagai *chaperon's independent* yang terlibat dalam regulasi *oligomerization* dan *phosphorylation*. Overekspresi dari HSP27 dapat dikaitkan dengan berbagai macam kanker seperti halnya kanker payudara, kanker prostat, kanker ovarium (Dudeja *et al.*, 2009). Uniknya, fungsi dari HSP27 ini menjadi antagonis dari anti kanker sehingga bisa menekan efektifitas dari agen kemoterapi (Garrido *et al.*, 2006). Overekspresi dari HSP27 juga berkaitan erat dengan kanker yang terbentuk di saluran pencernaan. Huang *et al* (2010) menjelaskan bahwa peningkatan konsentrasi HSP27 pada serum darah berkaitan erat dengan proses pembentukan dan perburukan dari sel kanker.

Penggunaan agen karsinogenik menggunakan rute oral administrasi dapat membentuk kanker pada bagian tubuh yang tidak dapat diprediksi secara sempurna. Hal tersebut juga didukung dengan kemampuan dari BAP yang dapat merusak secara local dan juga sistemik. Secara sistemik, BaPDE mampu bertahan di peredaran darah dan limfa selama 2 hari sebelum diuraikan dengan sempurna. Hasil metabolisme dari BAP berupa BaPDE dapat menyebar keseluruh tubuh dan menyebabkan terbentuknya tumor di bagian yang sulit diprediksi. Dalam proses ini, HSP27 berperan menjaga kestabilan dan menahan sel dari kecaman apoptosis (Huang *et al.*, 2010).

HSP27 juga diketahui dilepaskan ke pembuluh darah oleh *hepatocellular carcinoma* (Eto *et al.*, 2016). Peningkatan ekspresi dari HSP27 dalam darah juga ditemukan pada ovarium kanker. Peningkatan kadar konsentrasi dari protein ini dalam darah kemungkinan besar berhubungan dengan metastasis dari sel kanker menuju ke jaringan maupun organ lainnya (Olejek *et al.*, 2009). Migrasi dari HSP27 melalui pembuluh darah diketahui juga dapat meningkatkan kemampuan angiogenesis dari sel melalui jalur vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF dapat mengaktifkan reseptornya pada kasus kanker payudara (Chatterjee *et al.*, 2017)

Capsaicin merupakan komponen utama yang diekstrak dari hasil metabolit sekunder genus *capsicum*. Fitokimia ini diketahui mempunyai aktivitas antiproliferasi pada berbagai sel line kanker manusia (Lin *et al.*, 2013). Studi in vitro menunjukkan bahwa Capsaicin dapat menghambat pertumbuhan dan menginduksi apoptosis pada sel line kanker paru - paru, kanker payudara, kanker *colorectal*, kanker lambung, kanker prostat dan kanker nasofaring (Kim *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2019).

Capsaicin mempunyai aktivitas sebagai antiproliferasi pada sel kanker dengan menginduksi sinyal kematian melalui jalur apoptosis. Senyawa ini mampu menginduksi kematian sel dengan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang mempengaruhi permeabilitas matriks mitokondria. Capsaicin diketahui mampu menginduksi kematian sel melalui peningkatan ROS khususnya *nitric oxide* (Kim *et al.*, 2009). Aktivitas ROS dapat mengganggu permeabilitas dari membran mitokondria dan juga faktor transkripsi seperti NF- $\kappa$ B and STATS (Díaz-Laviada *et al.*, 2014). Kondisi ini mengakibatkan mitokondria melepaskan faktor

proapoptosis seperti Bcl-2, bax, *cytochrome c*. Tahap akhir dari apoptosis melalui jalur ini ditandai dengan kehadiran dari caspase 3 (Wang *et al.*, 2009).

Capsaicin mampu menginduksi ekspresi dari caspase dan *JNK-MAPK Pathway* yang menginduksi apoptosis pada sel kanker. Senyawa capsaicin diketahui sebagai ligan utama dari *transient receptor potential vanilloid type 1* (TRPV1). Ikatan antara ligan dan reseptornya ini dapat menghambat tumorigenesis pada berbagai macam kanker (Liu *et al.*, 2016). Perlakuan capsaicin pada sel line kanker kolon (HT-29) dapat mengaktifkan *Adenosine monophosphate* (AMP)-*activated protein kinase* (AMPK). Aktivasi AMPK menginduksi apoptosis pada sel kanker kolon dengan menghambat aktivitas dari heat shock protein (Kim *et al.*, 2007).

Capsaicin dapat meningkatkan ekspresi dari caspase 3 pada jaringan usus halus tikus sehingga dapat mencegah terbentuknya sel transformasi. Selain itu, turunnya kadar HSP27 pada plasma darah dapat menurunkan kesempatan pembentukan sel transformasi pada jaringan selain pada usus halus akibat paparan dari agen karsinogenik.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian capsaicin dapat meningkatkan ekspresi caspase 3 pada jaringan usus halus dan menurunkan kadar HSP27 pada plasma darah tikus yang diinduksi BAP

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan bahwa pemberian capsaicin dapat meningkatkan ekspresi caspase 3 dan menurunkan kadar HSP27 pada tikus yang diinduksi BAP.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis effect capsaicin terhadap ekspresi dari caspase 3 pada jaringan usus halus tikus yang diinduksi BAP
2. Menganalisis effect capsaicin terhadap kadar dari HSP27 pada plasma darah tikus yang diinduksi BAP

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan penjelasan ilmiah mengenai efek pemberian capsaicin terhadap peningkatan ekspresi caspase 3 dan penurunan kadar HSP27 pada tikus *Rattus norvegicus* yang diinduksi dengan menggunakan BAP

#### **1.4.2 Manfaat Aplikatif**

Capsaicin dapat digunakan sebagai bahan alternative dalam mencegah terbentuknya sel transformasional yang mengarah kepada pembentukan kanker *gastrointestinal*