

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Setiap tahun didiagnosa sekitar 600.000 kasus kanker payudara baru dan 250.000 kasus diantaranya ditemukan di negara berkembang, sedangkan 350.000 kasus lainnya ditemukan dinegara maju¹, dan merupakan keganasan yang sering ditemukan diseluruh dunia, dengan insidensi relatif tinggi yaitu sebesar 20% dari seluruh keganasan. Data BRK-IAPI (Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia) 1994 menunjukkan bahwa persentase kanker payudara wanita menduduki urutan kedua tertinggi (11,77%) setelah kanker rahim (17,70%) dari semua kasus tumor di seluruh senter Patologi Anatomi di Indonesia². Di Semarang pada tahun 2001, ditemukan kasus kanker payudara sebanyak 769 kasus dan insiden ini berada pada urutan tertinggi kedua setelah kanker mulut rahim. Insiden puncak pada kelompok umur 45-54 tahun³. Di Amerika pada tahun 1993 angka kejadian kanker payudara adalah 28 per 100.00 populasi⁴.

Hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) Departemen Kesehatan RI menunjukkan angka kematian karena kanker payudara meningkat yaitu pada tahun 1972: 1,4%, tahun 1980:3,4% tahun 1986: 4,3%, dan tahun 1992:4,4%^{5,6}. Cara pengobatan kanker payudara yang berlaku selama ini adalah dengan pembedahan, radioterapi dan sitostatika. Pembedahan dan radioterapi bersifat terapi definitif lokal, sedangkan secara sistemik, di mana sel kanker

menyebar/metastasis dilakukan dengan kemoterapi. Kemoterapi pada kanker payudara dilakukan dalam bentuk regimen yang mempunyai angka keberhasilan didasarkan evaluasi pada *objective response rate* pasca kemoterapi (Partial Response dan Complete Response – CR/PR) , diberikan dalam berbagai regimen dengan CR/PR antara 22% - 70%⁷. Terapi lain kanker adalah dengan terapi hormonal, tetapi hal ini akan tidak berhasil bila reseptor hormon pada sel tumornya negatif atau sel kankernya bersifat *hormonal independent*. Saat ini sedang dikembangkan terapi baru pada kanker yaitu Imunoterapi, yaitu dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh terhadap tumor, yang diharapkan dapat membunuh sel-sel kanker yang tersebar secara sistemik setelah terapi definitif lokal dilakukan. Zat-zat immunomodulator banyak terdapat pada tanaman obat. Oleh karena itu saat ini sedang dicari terapi alternatif dari tanaman obat yang dapat memodulasi sistem imun terhadap sel kanker, bahkan bila ada, dicari tanaman obat yang dapat bersifat sitostatika.

Phaleria macrocarpa (Mahkota Dewa) merupakan salah satu tanaman obat tradisional Indonesia yang masih belum memiliki acuan informasi yang lengkap baik dari segi farmakologi maupun fitokimia. Pemanfaatan *Phaleria macrocarpa* ini antara lain adalah sebagai tanaman obat anti kanker / sitostatika yang mempunyai efek dapat mengecilkan massa tumor, tetapi hal ini masih memerlukan suatu pembuktian⁸.

Suatu penelitian awal terhadap ekstrak daging dan kulit biji *Phaleria macrocarpa* menunjukkan adanya kandungan zat aktif berupa alkaloid, terpenoid, saponin, dan senyawa polyphenol. Dan pengujian terhadap kadar

toksisitas ekstrak tanaman juga telah dilakukan terhadap larva udang *Artemia Salina* Leach setelah diinkubasi selama 24 jam^{8,9}.

Telah dilakukan pengujian aktifitas antikanker ekstrak tanaman *Phaleria macrocarpa* dengan menguji daya hambat pertumbuhan sel Leukimia L1210 secara invitro⁸. Golongan senyawa kimia dalam *herbal medicine* yang berkaitan dengan aktifitas anti kanker salah satunya adalah Polyphenol, di mana senyawa ini akan menghambat pertumbuhan dan menginduksi proses apoptosis pada target sel-sel kanker^{8,9}.

Di Gamaleya Institute of Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia dan Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India beberapa peneliti – yang meneliti efek kandungan polyphenol pada salah satu herbal medicine – mengemukakan bahwa poliphenol alamiah dapat menstimulasi produksi Interferon- γ (IFN- γ) dalam suatu populasi immunosit, yang sangat penting dalam memacu aktivasi CTL's dan sel NK pada sistem perondaan imun terhadap sel-sel kanker^{10,11,12}. Belum ditemukan studi invivo yang membuktikan efek ekstrak *Phaleria macrocarpa* pada respon imunologis seluler terhadap sel-sel kanker.

Respon imun merupakan hasil interaksi antara antigen dengan sel-sel imunokompeten, termasuk mediator-mediator yang dihasilkannya. Respon Imun terdiri dari 3 fase : kognitif, aktivasi, efektor, dan terutama tergantung pada tiga tipe sel yaitu makrofag, limfosit T dan limfosit B.¹³

Polyphenol dalam Herbal medicine dilaporkan mempunyai kemampuan untuk menghambat aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B), suatu

transcription factor yang berperan penting dalam pertumbuhan sel.^{13,14}

Dalam penelitian ini akan dilihat pengaruh ekstrak *Phaleria macrocarpa* pada apoptosis sel dan pengaruhnya terhadap pertumbuhan tumor kelenjar susu pada mencit C3H.

1.2. Rumusan masalah

Dari uraian di atas timbul permasalahan sbb :

- 1.2.1. Apakah terdapat perbedaan indeks apoptosis sel adenokarsinoma mamma antara kelompok yang diberi *Phaleria macrocarpa* dengan yang tidak ?
- 1.2.2. Apakah terdapat perbedaan perkembangan massa tumor antara kelompok adenokarsinoma mamma yang diberi *Phaleria macrocarpa* dengan yang tidak ?
- 1.2.3. Apakah ada hubungan antara indeks apoptosis sel adenokarsinoma mamma dengan perkembangan massa tumor?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum :

Membuktikan efek sitostatika *Phaleria macrocarpa* terhadap sel adenokarsinoma payudara mencit C3H, dan membuktikan adanya perbedaan perkembangan massa tumor adenokarsinoma payudara sebagai respon pemberian *Phaleria macrocarpa* pada mencit C3H secara *in vivo*.

1.3.2. Tujuan khusus :

- 1.3.2.1. Membuktikan terdapatnya perbedaan indeks apoptosis sel adenokarsinoma mamma antara kelompok yang diberi Phaleria macrocarpa dengan yang tidak
- 1.3.2.2. Membuktikan terdapatnya perbedaan perkembangan massa tumor antara kelompok adenokarsinoma mamma yang diberi Phaleria macrocarpa dengan yang tidak
- 1.3.2.3. Menganalisis hubungan antara perkembangan massa tumor dengan indeks apoptosis sel adenokarsinoma mamma.

1.4. Manfaat penelitian

Apabila Phaleria macrocarpa pada penelitian ini terbukti terdapat perbedaan pada indeks apoptosis dan perkembangan massa tumor antara kelompok yang diberi Phaleria macrocarpa dan kelompok yang tidak diberi Phaleria macrocarpa, maka penggunaan Phaleria macrocarpa sebagai anti kanker perlu dipertimbangkan.

Dengan adanya penelitian ini akan menambah khasanah ilmu baik di bidang onkologi, imunologi, dan akan menambah khasanah baru di bidang *herbal medicine*, dengan kehadiran profil *herbal medicine* baru Phaleria macrocarpa.

Bila hasil penelitian ini terbukti manfaat tanaman obat ini lebih banyak daripada kerugian yang ditimbulkan, maka penelitian uji coba pra klinik ini dapat dikembangkan menjadi penelitian klinik fase I.