

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan dengan insidensi cukup tinggi, yaitu 20% dari seluruh keganasan. Setiap tahun ditemukan sekitar 600.000 kasus baru dan 250.000 kasus ditemukan di negara berkembang, sedangkan sisanya ditemukan di negara maju. Insiden kanker payudara di Amerika adalah 100 per 100.000 penduduk per tahun. Tahun 2009 diperkirakan ditemukan kasus baru 197.370 wanita dengan kematian 40.170 kasus. Tahun 2010 diperkirakan terdapat kasus baru 207.090 wanita dan 1.970 laki-laki dengan kematian 39.480 wanita dan 390 laki-laki di Amerika.¹⁻⁵

Insiden kanker payudara di Asia secara keseluruhan 20 per 100.000 penduduk per tahun. Di Indonesia, insiden kanker payudara adalah 100 per 100.000 penduduk, dan menempati urutan kedua dari seluruh jumlah tumor ganas terbanyak (11% dari jumlah seluruh tumor ganas di Indonesia), kanker leher rahim adalah urutan pertama.⁶⁻⁸ Di Propinsi Jawa Tengah, berdasarkan laporan program Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota, ditemukan sebanyak 10.546 kasus kanker pada tahun 2005 dan terdapat 3.884 kasus kanker payudara. Jumlah kasus kanker payudara tersebut adalah yang terbanyak di seluruh propinsi. Di Semarang pada tahun yang sama, ditemukan kanker payudara sebanyak 749 kasus atau 19,62% dari keseluruhan kasus kanker payudara di kabupaten/kota lain di Propinsi Jawa Tengah, dan insiden ini

juga berada pada urutan tertinggi.⁹ Insiden puncak pada kelompok umur 45-54 tahun.¹⁰ Data dari Departemen Kesehatan RI hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) menunjukkan bahwa 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%.¹¹

Modalitas pengobatan kanker payudara yang dilakukan saat ini adalah dengan pembedahan, radioterapi dan sitostatika. Pembedahan dan radioterapi bersifat terapi definitif lokal, bila penderita kanker telah memasuki stadium lanjut dan atau telah terdapat metastasis akan dilakukan kemoterapi. Respon terapi juga dipengaruhi oleh derajat histopatologi selnya. Kemoterapi mempunyai berbagai rejimen dengan *complete respon / partial respon* (CR/PR) antara 22-40%.¹² Terapi selanjutnya untuk kanker payudara adalah dengan terapi hormonal, tetapi hal ini akan tidak memuaskan bila reseptor hormon pada sel kankernya negatif atau bersifat *hormonal independent*.¹³ Oleh karena itu saat ini sedang dikembangkan terapi baru pada kanker. Salah satunya yaitu dengan mengembangkan terapi *herbal medicine*, di mana dalam tanaman obat tersebut sudah diketahui adanya zat-zat anti kanker berupa fitokemikal polifenol.

Kanker terjadi karena pertumbuhan berlebih sel-sel tertentu yang tidak dapat dihentikan karena terjadi mutasi. Pertumbuhan sel-sel tersebut sangat tergantung adanya proses angiogenesis untuk menjamin kebutuhan nutrisi sel-sel kanker yang tumbuh cepat. Angiogenesis sebagai usaha agar kanker dapat tumbuh, berinvasi dan bermigrasi ini memerlukan suatu *growth*

factor (GF) yaitu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang diproduksi oleh sel-sel kanker tersebut. Produksi VEGF bertambah dan ekspresi reseptor VEGF meningkat saat faktor nuklear- κ B (NF κ B) teraktivasi oleh *tumor necrosis factor* (TNF). VEGF mempunyai peran yang sangat penting pada pertumbuhan massa tumor.¹⁵⁻²⁰

Inhibisi angiogenesis tumor dengan menghambat aksi VEGF merupakan strategi terapi yang rasional serta target yang penting pada pengobatan kanker pada saat ini.¹⁵⁻¹⁹

Efek anti kanker terlihat dalam beberapa penelitian yang menguraikan bahwa fitokemikal polifenol yang berasal dari bermacam-macam tanaman menginduksi apoptosis dan atau antiangiogenesis pada sel-sel kanker, dengan menghambat aktivasi *activator protein 1* (AP-1), NF- κ B dan TNF- α , akhirnya menghambat sinyal reseptor VEGF. Beberapa tanaman yang mengandung fitokemikal aktif tersebut adalah *Curcumin longa*, jamur Chaga, teh hijau, anggur merah, buah berry, seperti strawberry dan raspberry serta *Phaleria macrocarpa*.¹⁸⁻³⁵

Phaleria macrocarpa merupakan tanaman obat tradisional asli Papua Indonesia. Suatu penelitian awal terhadap ekstrak buah dan kulit biji *Phaleria macrocarpa* menunjukkan terdapat kandungan zat aktif berupa alkaloid, terpenoid, saponin, dan senyawa polifenol. Tanaman obat ini dikatakan mempunyai kegunaan dalam kesehatan dengan dosis 5 gram satu kali sehari pada manusia, namun masih belum memiliki acuan informasi yang lengkap baik dari segi farmakologi maupun fitokemikal. Polifenol

dalam tanaman obat ini mempunyai efek dapat mengecilkan massa tumor dengan cara menghambat reseptor dan akhirnya menurunkan ekspresi VEGF, tetapi hal ini masih memerlukan suatu pembuktian.²³⁻²⁹

Penelitian-penelitian oleh Lisdawati, Amit dkk, Widyasari dkk, Budijitno dkk, Syukri, serta Tandrasasmita sebelumnya membuktikan bahwa polifenol dalam *herbal medicine* berefek antikanker, dengan cara menginduksi terjadinya apoptosis melalui jalur Fas *ligand* dengan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan atau jalur caspase dengan perforin-granzymes.^{26,36-41} Sumastuti dan Sonlimar serta Sukemti juga menemukan bahwa *Phaleria macrocarpa* berkemampuan sitotoksik yang cukup kuat.^{43,44} Keamanan tanaman ini telah dibuktikan dengan penelitian oleh Budijitno dkk. Penelitian tersebut memaparkan bahwa tidak ada kerusakan organ hepar, jantung, lien dan ginjal pada kelompok yang diberikan secara tunggal dosis bertingkat *Phaleria macrocarpa*.³⁸

Penelitian-penelitian terdahulu dan keinginan untuk mencari terapi kanker berupa *herbal medicine* yang mudah didapat di Indonesia serta tidak merusak organ merupakan dasar dilakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak *Phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi VEGF sel tumor dan pengaruhnya terhadap perkembangan massa tumor pada adenokarsinoma mamma mencit C3H ini. Pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* kepada mencit C3H dibagi menjadi tiga dosis yang makin meningkat. Buah *Phaleria macrocarpa* dibuat menjadi ekstrak terlebih dahulu dengan cara sokletasi.²¹ Ketiga dosis tersebut adalah 0,035 mg /hari (0,175 mL /hari),

0,0715 mg /hari (0,36 mL /hari), dan 0,14 mg /hari (0,7 mL /hari). Hal ini dilakukan untuk mempelajari dosis ekstrak *Phaleria macrocarpa* yang mana yang berpengaruh.

1.2. Rumusan masalah

- 1.2.1. Apakah terdapat penurunan ekspresi VEGF sel-sel adenokarsinoma mamma antara kelompok yang diberi dosis bertingkat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan yang tidak ?
- 1.2.2. Apakah terdapat penurunan perkembangan massa tumor antara kelompok adenokarsinoma mamma yang diberi dosis bertingkat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan yang tidak ?
- 1.2.3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi VEGF sel-sel adenokarsinoma mamma dengan perkembangan massa tumor yang diberi dosis bertingkat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan yang tidak ?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum :

Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* terhadap penurunan ekspresi VEGF tumor dan perkembangan massa tumor adenokarsinoma mamma serta hubungan antara ekspresi VEGF tersebut dengan perkembangan massa tumor pada mencit C3H yang diberi dosis bertingkat dengan yang tidak secara *in vivo*.

1.3.2. Tujuan khusus :

1.3.2.1. Membuktikan penurunan ekspresi VEGF sel-sel adeno-

karsinoma mamma antara kelompok yang diberi dosis bertingkat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan yang tidak.

1.3.2.2. Membuktikan penurunan perkembangan massa tumor antara kelompok adenokarsinoma mamma yang diberi dosis bertingkat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan yang tidak.

1.3.2.3. Menganalisis hubungan antara perkembangan massa tumor dengan ekspresi VEGF sel-sel adenokarsinoma mamma yang diberi dosis bertingkat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan yang tidak.

1.4. Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan akan menambah khasanah berbagai ilmu. Ilmu di bidang bedah onkologi, medikal onkologi, imunologi, serta di bidang *herbal medicine* akan semakin maju dengan kehadiran profil *herbal medicine* antikanker baru yaitu *Phaleria macrocarpa*.

Penelitian uji coba pra klinik ini dapat dikembangkan menjadi pengujian klinik pada manusia di masa yang akan datang.

1.5. Orisinalitas penelitian

Penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya:

Penulis	Judul / penerbit	Hasil
Lisdawati V	Mahkota dewa, toksisitas, efek anti oksidan, dan efek anti-kanker berdasarkan uji penapisan farmakologi. Jakarta (INA): PT <i>Phaleria macrocarpa</i> ; 2002. Diakses dari: http://www.indonetwork.phaleri ndofarma/34716.htm .	<i>Phaleria macrocarpa</i> mengandung beberapa zat berupa alkaloid, terpenoid, saponin, dan terdapat senyawa aktif polifenol berupa <i>gallic acid</i> (<i>GA</i> :3,4,5- <i>trihydroxybenzoic acid</i>) dan potensial sebagai antikanker yang toksisitasnya sangat tinggi. ²⁶
Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, Merrit WM, Han LY, Armaiz-Pena GN et al.	Curcumin inhibit tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor- κ B pathway. Clin Cancer Res. 2007;13(11).	Curcumin baik sendiri atau bersama agen sitotoksik menghambat perkembangan tumor, angiogenesis dan meningkatkan apoptosis sel di kanker ovarium pada <i>athymic mice</i> melalui target jalur NF- κ B. ²⁸
Aggarwal S, Ichikawa H, Takada Y, Sandur SK, Shishodia S, Aggarwal BB	Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of I κ B α kinase and Akt activation. Mol Pharmacol. 2006;69:195-206.	Polifenol curcumin sebagai kemoterapi pada kanker karena zat tersebut diketahui menurunkan regulasi gen NF- κ B yang terinduksi oleh TNF di <i>cell lines</i> leukemia myeloid manusia, yang terlibat pada proliferasi sel tumor serta angiogenesis dengan cara menurunkan <i>IκBα kinase complex</i> (IKK) dan Akt. ²⁹
Li J, Zhang D, Stoner GD, Huang C	Differential effects of black raspberry and strawberry extracts on BaPDE-induced activation of transcription factors and their target genes. Mol Carcinogen. 2008;47(4):286-94.	Beri merupakan penghasil polifenol yang menghambat benzoapyrene (BaP) di sel-sel embrio hamster Syria. Raspberry hitam menghambat aktivasi AP-1, NF- κ B, nuclear factor of activated T cells (NFAT) dan TNF- α oleh benzoapyrene dial-epoxide (BaPDE) serta menekan ekspresi VEGF. ³⁵

Penulis	Judul / penerbit	Hasil
Budijitno S, Issakh B, Handojo D, Pudjonarko D, Riwanto I	Pengaruh ekstrak mahkota dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>) terhadap skor ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta perkembangan massa tumor adenokarsinoma mamma mencit C3H. M Med Indones J 2007;42(3):37-40.	Terjadi hambatan pertumbuhan diameter tumor yang signifikan, pada kelompok yang diberikan secara tunggal dosis bertingkat <i>Phaleria macrocarpa</i> . Tidak ada kerusakan organ secara histologis yang ditimbulkan di hepar, jantung, lien dan ginjal pada kelompok yang diberikan secara tunggal dosis bertingkat <i>Phaleria macrocarpa</i> . ³⁸
Syukri Y, Saepudin	Aktivitas antikarsinogenesis ekstrak etanol daging buah mahkota dewa pada mencit yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(a)antrasena. Diakses dari: http://repository.univpancasila.ac.id/index.php?option=com_docman	Dosis 25 mg ekstrak etanol daging buah mahkota dewa menurunkan kejadian tumor pada organ hati, ginjal, limfa, paru, lambung, dan usus daripada dosis 6,25 mg / 12,5 mg, sehingga potensial sebagai agen antikanker. ⁴⁰
Sumastuti R, Sonlimar M	Efek sitotoksik ekstrak buah dan daun mahkota dewa terhadap sel hela. Yogyakarta: Farmakologi FK UGM; 2003. p. 1-12.	Penelitian yang dilakukan terhadap sel Hela, menunjukkan kemampuan efek sitotoksik yang cukup kuat. <i>Phaleria macrocarpa</i> mempunyai efek sitotoksik yang bermakna dibandingkan efek sitotoksik Doxorubicin sebagai kontrol positifnya. ⁴²

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian ini meneliti pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi VEGF tumor adenokarsinoma dan perkembangan ukuran massa tumor tersebut. Penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya.