

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan dengan memakai 20 ekor hewan coba mencit C3H. Seluruh *sample* tersebut tidak ada yang mengalami *drop out*. Penurunan ekspresi VEGF terlihat pada semua kelompok perlakuan (P) dibanding kelompok kontrol (K). Pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* sebanyak 0,035 mg/hari pada kelompok P1 memperlihatkan penurunan ekspresi VEGF yang bermakna dibanding kelompok K. Pada pemberian ekstrak dengan dosis 0,0715 mg/hari juga terjadi penurunan ekspresi VEGF yang bermakna dibanding kelompok K. Pemberian ekstrak yang berlipat dua kali atau 0,14 mg/hari tetap menurunkan ekspresi VEGF secara bermakna dibanding kelompok K, namun tidak berbeda secara bermakna dibandingkan dengan pemberian dosis 0,0715 mg/hari pada kelompok P2.

Rerata perkembangan massa tumor pada kelompok K adalah $1,3 \pm 0,02$ cm, pada kelompok P1 adalah $0,5 \pm 0,09$ cm, pada kelompok P2 adalah $0,3 \pm 0,08$ cm, dan pada kelompok P3 adalah $0,3 \pm 0,05$ cm. Perkembangan massa tumor setelah perlakuan menunjukkan penurunan yang bermakna. Perkembangan yang tidak cukup bermakna ditemui pada kelompok P2 dan kelompok P3. Terjadi hambatan perkembangan massa tumor yang bermakna sejak dosis awal pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa*. Namun pemberian dosis ekstrak sebanyak 0,14 mg/hari tidak menghambat perkembangan massa tumor secara bermakna dibanding dosis 0,0715 mg/hari.

Ekstrak *Phaleria macrocarpa* mempunyai efek sitotoksik yang bermakna serta menghambat perkembangan massa tumor melalui jalur angiogenesis dimana ekspresi VEGF yang diaktifkan NFκB berkurang karena pemberian dosis ekstrak sebanyak 0,035 mg/hari dan 0,0715 mg/hari. Dosis ekstrak 0,14 mg/hari tetap mempunyai efek menurunkan ekspresi VEGF dan perkembangan massa tumor namun tidak sebaik kedua dosis sebelumnya. Hal ini memperlihatkan bahwa dosis 0,0715 mg/hari adalah dosis maksimal. Setiap tanaman obat mempunyai dosis tertentu yang berefek terapi namun bila dosis ditingkatkan lagi tidak akan membuat perubahan besar dalam efek terapi karena secara farmakodinamik hal ini tergantung dari interaksi antara konsentrasi tanaman obat dan reseptor sel. Intensitas efek tanaman obat mencapai maksimal bila seluruh reseptor telah diduduki.⁸⁹

Sebagaimana telah dijabarkan di tinjauan pustaka, sel-sel tumor dan sel-sel induk bersama-sama memicu pertumbuhan dan metastasis dengan cara mengaktifasi jalur GF, melancarkan invasi dan angiogenesis.^{13,15,27-30} Kemampuan tersebut berjalan bersama dengan adanya sinyal antipertumbuhan serta resistensi terhadap apoptosis. Bcl-2 antiapoptotik dan juga mutasi gen p53 merupakan komponen kunci yang menghambat induksi kaskade apoptotik serta memicu VEGF membuat neoangiogenesis.^{13,16,25,26,43,51,60} NF-κB sangat penting dalam terbentuknya keganasan karena memicu terjadi mutasi gen antiapoptosis, gen proangiogenesis, dan proinvasi. NF-κB teraktivasi bila ada sitokin proinflamasi (TNF), virus, radiasi γ , LPS, atau agen-agen kemoterapi. TNF berperan penting untuk terbentuknya keganasan. TNF mengatur keseimbangan

angiogenesis. Sewaktu TNF mengaktifkan NFκB, produksi VEGF bertambah dan meningkatkan ekspresi reseptor VEGF yang akhirnya memicu angiogenesis. VEGF dikeluarkan oleh sel tumor solid yang sedang tumbuh.^{13,17-20,24-26,43,45,36-40,49,51,52,53,58,60,68,70,80} Peneliti Lin YG dkk, Aggarwal S dkk, Kunnumakkara dkk melakukan percobaan menggunakan mencit dengan menggunakan polifenol curcumin sendiri atau ditambah kemoterapi. Curcumin tersebut baik sendiri atau bersama agen sitotoksik menghambat perkembangan tumor, angiogenesis dan meningkatkan apoptosis sel di kanker melalui cara menurunkan IKK dan Akt ke target jalur NF-κB.^{28,29,42} Sung B dkk memberikan jamur Chaga pada *human cell lines* leukemia myeloid kronis, embrio karsinoma ginjal, myeloma multiple manusia, dan limfosit T manusia. 3,4-Dihydroxybenzalacetone, salah satu polifenol dari jamur Chaga menghambat aktivasi NF-κB dan menurunkan ekspresi TNF, sehingga antiproliferasi, proapoptosis, antiinvasif dan efek antiangiogenik dapat dimediasi.³¹

Hasil uji korelasi Pearson antara ekspresi VEGF dan perkembangan massa tumor didapatkan hubungan korelasi positif kuat yang bermakna ($p=0,000$) dengan korelasi 0,983 artinya bila ekspresi VEGF menurun maka terjadi perkembangan massa tumor yang menurun pula. Hubungan ini dijelaskan pada teori serta penelitian-penelitian sebelumnya, dimana pertumbuhan sel-sel tumor sangat tergantung adanya proses angiogenesis untuk memberi makan dan menjamin kebutuhan nutrisi sel-sel tumor yang tumbuh cepat. Angiogenesis sebagai usaha agar tumor dapat berkembang, berinvasi dan bermigrasi ini memerlukan suatu GF yaitu VEGF yang diproduksi oleh sel-sel tumor tersebut.

Ekspresi VEGF sel tumor menurun menyebabkan angiogenesis tidak terjadi sehingga terjadi hambatan perkembangan massa tumor, hambatan dalam berinvasi ataupun bermigrasi. ^{15-17,58,68}