

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Keganasan payudara merupakan keganasan yang sering ditemukan di seluruh dunia, dengan insidensi relatif tinggi yaitu sebesar 20% dari seluruh keganasan.¹ International Agency for Research on Cancer, pada tahun 2006 mendapatkan sebanyak 429.000 kasus baru kanker payudara, menempati urutan pertama diatas kanker kolorektal dan kanker paru. Sedangkan kematian yang diakibatkan oleh kanker payudara pada tahun 2006 sebanyak 131.900 kasus, menempati urutan ketiga (3) setelah kanker paru dan kanker kolorektal.² Data yang dikeluarkan oleh World Health Organisation (WHO) menunjukkan bahwa pada tahun 1998 insiden kanker payudara pada wanita berusia sekitar 50 tahun adalah 2 dari 1000 wanita pertahun.³ WHO menyatakan bahwa hanya sepertiga kasus kanker yang dapat diobati, sepertiga lagi tidak dapat disembuhkan dan sepertiga sisanya dapat dicegah timbulnya.⁴ Di Amerika Serikat, selama 30 tahun (1971 – 2002), didapatkan insidensi dan mortalitas akibat kanker semakin meningkat.^{5,6} Bahkan ditahun 2006 terdapat sekitar 212.920 kasus baru kanker payudara invasif, 61.980 kasus kanker payudara in situ, dan 40.970 kematian akibat kanker payudara.⁷ Penelitian epidemiologi kanker payudara yang diselenggarakan oleh Jepang dan Indonesia antara tahun 1988 – 1994 menunjukkan bahwa penderita kanker payudara di Indonesia terbanyak pada umur 40 – 50 tahun, lebih muda daripada wanita di negara barat yaitu antara umur 50 –

70 tahun.⁸ Sensus demografi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia September 1995) kanker payudara menduduki urutan ke-5 dari jenis morbiditas penyakit menahun dan urutan ketiga penyebab kematian.⁹ Pada tahun 2001 di Semarang, ditemukan kasus kanker payudara sebanyak 769 kasus dan menempati urutan tertinggi kedua setelah kanker mulut rahim. Insiden puncak pada kelompok umur 45 – 54 tahun.¹⁰

Hasil Survey Kesehatan Rumah Tangga Departemen Kesehatan RI menunjukkan peningkatan angka kematian karena kanker payudara yaitu tahun 1972 : 1,4 %, tahun 1980 : 3,4%, tahun 1986: 4,3%, dan tahun 1992 : 4,4%.¹¹ Modalitas pengobatan kanker payudara meliputi : pembedahan, radioterapi, sitostatika, imunoterapi, biologi terapi.¹²⁻¹⁴ Pembedahan dan radioterapi bersifat terapi definitif lokal, sedangkan sitostatika bersifat sistemik. Modalitas terapi ini merupakan suatu kesatuan. Keberhasilan kemoterapi pada kanker payudara didasarkan pada evaluasi secara objektif terhadap respon rate pasca kemoterapi (Parsial Respon dan Komplit Respon). Respon terapi juga dipengaruhi oleh derajat histopatologi sel.¹⁵ Kemoterapi diberikan dalam berbagai regimen / protokol dengan Complete Respon / Partial Respon (CR / PR) antara 22% - 70% .¹⁶ Pada umumnya kemoterapi dilakukan dengan memberikan *adriamycin dan cyclophosphamide*. Kandungan bahan aktif dalam Adriamicyn adalah *Doxorubicin Hydrochloride* yang secara kimia adalah *5,12-Naphthacenedione, 10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxylacetyl)-1-methoxy-, hydrochloride*, yang mempunyai efek sitotoksik pada sel malignan.¹⁷ Interaksi doxorubicin dengan

topoisomerase II untuk membentuk complex DNA yang dapat membelah merupakan sebuah mekanisme yang penting dalam aktivitas apoptosis dari sel kanker. *Cyclophosphamide* berstruktur kimia 1-bis(2-chloroethyl)-amino-1-oxo-2-aza-5-oxaphosphoridin monohydrate¹⁸⁻²⁰, efek utamanya bergantung pada mustard fosforamida metabolit yang akan mengakibatkan apoptosis pada sel kanker.

Selain karena pengaruh obat kemoterapi, inflamasi yang terjadi dari perkembangan tumor dapat menyebabkan pelepasan sitokin secara sistemik yang menstimulasi produksi berlebih dan mengaktifasi populasi sel myeloid imatur (*myeloid suppressor cells* (MSCs))²¹. Sel ini mempunyai potensi berfungsi sebagai immunosupresi yang dapat dilihat dari penurunan jumlah leukosit (leukopenia) dan jumlah trombosit (trombositopenia). Leukosit merupakan sel sistem imun tubuh yang diproduksi oleh sel multipotent di sumsum tulang yang dikenal dengan nama sel stem hematopoietik. Penurunan jumlah leukosit dapat menurunkan pertahanan tubuh terhadap tumor, infeksi virus, bakteri dan parasit.²² Trombosit merupakan sel anuklear berbentuk iregular dan berasal dari fragmentasi prekursor megakariosit. Penurunan jumlahnya dapat mengganggu fungsinya yaitu menyebabkan penggandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah, sel – sel otot polos pembuluh darah dan fibroblast, sehingga dapat menimbulkan pertumbuhan sel – sel untuk memperbaiki dinding pembuluh yang rusak.^{23,24}

Berdasarkan penelitian, penggunaan zat – zat ajuvant sitostatika yang banyak dijumpai pada tanaman obat yang sudah dimanfaatkan sebagai terapi alternatif anti kanker, jika dikombinasikan pada penerapan kemoterapi, dapat memberikan hasil yang maksimal pada efek apoptosis sel kanker.^{25,26} Sejumlah

91% dari 2386 responden peserta *pooling* di Amerika Serikat yang dilakukan pada tahun 2005, setuju untuk mendesak Partai Kongres dan FDA (*Food and Drug Association*) untuk melakukan penelitian di bidang terapi alternatif.²⁷ Di Indonesia, salah satu tanaman obat tradisional yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker / sitostatika yang mempunyai efek dapat menghambat pertumbuhan massa tumor payudara adalah tumbuhan genus *Phaleria macrocarpa* (Mahkota Dewa). Di pasaran bebas *Phaleria macrocarpa* (Mahkota Dewa) dapat diperoleh dalam bentuk sediaan kering kulit dan daging buahnya, dan digunakan sebagai pengobatan anti kanker dengan dosis 5 gram sehari.²⁸

Suatu penelitian terhadap ekstrak daging dan kulit buah *Phaleria macrocarpa* menunjukkan adanya kandungan beberapa zat berupa alkaloid, terpenoid, saponin, dan terdapat senyawa aktif polyphenol berupa *gallic acid* (*GA* : *3,4,5-trihydroxybenzoic acid*).²⁹ Pada penelitian dengan menggunakan sel kanker esofagus (TE-1) terlihat bahwa GA akan meningkatkan protein pro apoptosis Bax dan menurunkan protein anti apoptosis Bcl-2 serta Xiap. GA juga akan mengurangi *survival* dari *pathway* Akt/mTOR yang akan meningkatkan inisiasi apoptosis. *Phaleria macrocarpa* juga tidak mengganggu siklus sel serta akan meningkatkan apoptosis pada sub-populasi fase G1, sehingga diperkirakan bahwa *Phaleria macrocarpa* tidak berbahaya bagi sel normal. Jadi *phaleria macrocarpa* tidak hanya bekerja secara spesifik pada saat sel mengalami mitosis.²⁹

Senyawa aktif polyphenol yang terdapat pada *phaleria macrocarpa* mempunyai efek induksi terjadinya apoptosis melalui jalur TNF- α . Penelitian di Gamaleya Institute of Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia dan Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India juga menunjukkan bahwa polyphenol alamiah dari herbal medicine dapat menstimulasi produksi interferon- γ (IFN- γ) dalam suatu populasi immunosit, yang sangat penting dalam memacu aktivitas CTL dan sel NK (Natural Killer) pada *immunosurveillance* terhadap sel kanker.^{30,31} CTL, sel NK dan makrofag merupakan sel imun yang berperan dalam perondaan imun terhadap sel kanker, yang akan segera menghancurkannya segera setelah mengenalinya sebagai sel asing. Baik CTL maupun sel NK mengeluarkan perforin dan granzym pada proses sitotoksitasnya. Perforin bertindak sebagai *pore forming* untuk memasukan granzyme ke dalam sitosol.³² Ekspresi perforin pada jaringan sekitar tumor dapat diukur dengan pengecatan immunohistokimia, sehingga perforin dapat digunakan sebagai marker dari aktifitas CTL dan sel NK yang bersifat sitotoksik.³³⁻³⁵

Indeks apoptosis merupakan jumlah peristiwa apoptosis atau kematian sel yang dinyatakan sebagai rasio dari semua sel yang dihitung. Jadi semakin tinggi nilai index apoptosis, semakin banyak pula sel kanker yang mengalami apoptosis.³⁶

1.2. RUMUSAN MASALAH :

1. Apakah indeks apoptosis pada kelompok mencit C3H adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* lebih tinggi dibandingkan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*?
2. Apakah penurunan perkembangan massa tumor pada kelompok mencit C3H adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* lebih besar dibandingkan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*?
3. Apakah terdapat korelasi antara indeks apoptosis dengan perkembangan massa tumor pada kelompok mencit C3H adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa*?
4. Apakah penurunan jumlah leukosit dan trombosit pada kelompok mencit C3H adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dengan dosis bertingkat lebih kecil dibandingkan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. TUJUAN UMUM

Membuktikan perubahan indeks apoptosis, perkembangan masa tumor serta jumlah leukosit dan trombosit adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah pemberian ekstrak *phaleria macrocarpa*.

1.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Membuktikan indeks apoptosis pada kelompok mencit C3H adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* lebih tinggi dibandingkan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*.
2. Membuktikan penurunan perkembangan massa tumor pada kelompok mencit C3H adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* lebih besar dibandingkan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*.
3. Membuktikan terdapat korelasi antara indeks apoptosis dengan perkembangan massa tumor pada kelompok mencit C3H adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa*.
4. Membuktikan penurunan jumlah leukosit dan trombosit pada kelompok mencit C3H adenocarcinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria*

macrocarpa dengan dosis bertingkat lebih kecil dibandingkan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Masyarakat

Apabila dalam penelitian ini terbukti bahwa terjadi peningkatan indeks apoptosis, penurunan perkembangan massa tumor serta penurunan minimal jumlah leukosit dan trombosit maka pada penderita keganasan payudara yang menjalani pengobatan kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide dapat diberikan suplemen ekstrak *phaleria macrocarpa*.

2. Ilmu

- a. Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan sumbangan perkembangan pengetahuan ilmu terkait dengan pengobatan herbal terhadap kanker payudara.
- b. Dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengelolaan kanker payudara pada manusia.

1.5. ORIGINALITAS PENELITIAN :

Penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak phaleria macrocarpa terhadap adenocarcinoma mamma telah banyak dilakukan, tetapi belum ada yang meneliti mengenai korelasi antara indeks apoptosis dengan perkembangan massa tumor dan perbedaan jumlah leukosit dan trombosit.

Penulis	Judul / Publikasi	Hasil
Mohammad B	Pengaruh Ekstrak Etanol Biji Mahkota Dewa Pada Sel anker T47D: Kajian Aktivitas Sitotoksik, Antiproliferasi dan Penghambatan Ekspresi Siklooksigenase-2. Tesis, UGM, Yogyakarta, 2004	Ekstrak etanol biji mahkota dewa memiliki aktivitas sitotoksik dan menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D melalui penghambatan ekspresi protein COX-2. Aktivitas sitotoksik ini mempunyai nilai IC50 sebesar $15,12 \pm 3,21 \mu\text{g/ml}$ dan menghambat aktivitas proliferasi sel kanker payudara T47D sehingga nilai <i>doubling time</i> -nya memanjang dari $27,89 \pm 0,46$ jam menjadi $53,62 \pm 1,14$ jam pada konsentrasi $3,125 \mu\text{g/ml}$ dan menjadi $37,73 \pm 2,65$ jam pada konsentrasi $1,5625 \mu\text{g/ml}$. Ekstrak etanol biji mahkota dewa juga menghambat ekspresi COX-2 dengan nilai IC50 sebesar $17,07 \pm 0,77 \mu\text{g/ml}$, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji mahkota dewa (<i>P. macrocarpa</i>) bersifat sitotoksik dan menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D melalui penghambatan ekspresi protein COX-2 ³⁷
Budijitno S, Issakh B, Handojo D, Riwanto I	Pengaruh ekstrak mahkota dewa (<i>phaleria macrocarpa</i>) terhadap skor ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta indeks apoptosis pada adenocarcinoma mamma mencit C3H. M Med Indones J 2007;42(1): 13-20.	Terjadi peningkatan ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta peningkatan indeks apoptosis sel tumor yang signifikan pada pemberian secara tunggal dosis bertingkat Phaleria macrocarpa. ³⁸
Budijitno S, Issakh B, Handojo D, Riwanto I	Pengaruh ekstrak mahkota dewa (<i>phaleria macrocarpa</i>) terhadap skor ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta perkembangan massa tumor adenocarcinoma 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 Phaleria macrocarpa. Tidak ada kerusakan organ secara histologis yang ditimbulkan di hepar, jantung, lien dan ginjal pada kelompok yang diberikan secara tunggal dosis bertingkat Phaleria macrocarpa ³⁹
Budijitno S, Issakh B, Handojo D, Riwanto I	Pengaruh kombinasi ekstrak mahkota dewa (<i>phaleria macrocarpa</i>) dengan doxorubicin dan cyclophosphamide terhadap ekspresi VEGF dan indeks apoptosis tumor adenocarcinoma mamma mencit C3H. (in-press).	Terjadi penurunan ekspresi <i>Vascular Endithelial GrowthFactor (VEGF)</i> yang signifikan, pada kelompok yang diberikan Phaleria macrocarpa dengan kombinasi Adriamycin serta Cyclophosphamide. Tidak ada kerusakan organ secara histologis yang ditimbulkan di hepar, jantung, paru-paru, lien dan ginjal pada kelompok yang diberikan secara tunggal dosis bertingkat Phaleria macrocarpa ⁴⁰