

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian kedua tertinggi setelah penyakit kardiovaskuler di Indonesia. Jumlah penderita kanker cenderung meningkat seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup dan perubahan pola penyakit.^{1,2}

Kanker payudara merupakan keganasan yang insidennya tinggi yaitu sebesar 20% dari seluruh keganasan diseluruh dunia. Setiap tahunnya \pm 600.000 kasus kanker payudara baru didiagnosis dan 350.000 kasus diantaranya ditemukan di negara maju, sedangkan 250.000 kasus lainnya ditemukan di negara berkembang.¹ Kanker payudara wanita menduduki urutan kedua tertinggi (11,77%) setelah kanker rahim (17,70%) dari semua kasus tumor di seluruh pusat Patologi Anatomi di Indonesia, dan merupakan 17,11% dari keseluruhan insiden kanker pada wanita setelah kanker leher rahim (24,14%).² Di Semarang ditemukan sebanyak 769 kasus kanker payudara pada tahun 2001 dan insiden ini berada pada urutan tertinggi kedua setelah kanker mulut rahim. Insiden puncak pada kelompok umur 45-54 tahun. Angka kejadian kanker payudara di Amerika adalah 28 per 100.00 populasi pada tahun 1993.^{1,2,3,4}

Pengobatan kanker payudara membutuhkan penanganan yang terpadu, yang terdiri atas penanganan lokal yaitu pembedahan dan radioterapi, dan penanganan sistemik yaitu kemoterapi, terapi hormonal, imunoterapi dan

biogenetik terapi. Strategi pemberian kemoterapi pada kanker payudara dilakukan dengan regimen kombinasi dengan tujuan untuk mendapat efek yang maksimal dan mengurangi keresistensi sel kanker pada jenis pengobatan tunggal.. Regimen first line yang saat ini masih direkomendasikan adalah regimen yang menggunakan adriamycin/doxorubicin (adriamycin based chemotherapy), yang mempunyai angka objective response rate pasca kemoterapi (Partial Response dan Complete Response – CR/PR) hanya sekitar 22% - 40% .^{5,6}

Saat ini terapi imunologi untuk kanker banyak dieksplorasi. Selama ini immunoteapi telah digunakan untuk pengobatan melanoma maligna, kanker nasofaring, dan kanker cervix, tetapi kurang dipelajari secara mendalam untuk kanker payudara. Respon imun humoral dipandang kurang efektif untuk modalitas terapi kanker, tetapi berlawanan dengan respon imun sellular khususnya respon imun innate (bawaan) (macrofag dan sel NK) dan respon imun adaptif (sel T limfosit /CTL) dibantu dengan sitokin merupakan modalitas terapi yang penting untuk kanker. Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksisitas yang sama yaitu dengan mengeluarkan perforin dan granzyme, di mana perforin ini sebagai pore forming untuk memasukkan granzyme ke dalam sitosol. Akibat aktifitas sel-sel efektor immune tersebut maka sel-sel target akan mengalami apoptosis.⁶

Salah satu tanaman obat Indonesia, *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) (Mahkota Dewa) merupakan tanaman yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker. *Phaleria macrocarpa* telah banyak dijual di pasaran bebas sebagai pengobatan anti kanker dengan dosis 5 gram perhari. *Phaleria*

macrocarpa mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol berupa *gallic acid* (GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid)., resin, tanin, dan lain-lain yang berkhasiat sebagai antihistamin, antioksidan, obat rematik, kencing manis, darah tinggi, hingga kanker (sitotoksik).^{7,8,9}

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. Penelitian lain yang menggunakan kultur sel payudara T47D ekstrak biji Mahkota Dewa bersifat sitotoksik dan menghambat proliferasi sel kanker payudara melalui penghambatan ekspresi protein COX-2.^{7,8,9,10}

Beberapa peneliti di Gamaleya Institute of Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia dan Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India– yang meneliti efek kandungan polyphenol pada herbal medicine – mendapatkan bahwa poliphenol alamiah dapat menstimulasi produksi Interferon- γ (IFN- γ) dan IL-12 dalam suatu populasi immunosit, yang sangat penting dalam memacu aktivasi makrofag (untuk mengekspresikan *Tumor Necrosis Factor(TNF)*), CTL's dan sel NK. Penelitian yang dilakukan oleh Selamat B dkk pada mencit C3H yang menderita adenokarsinoma mamma, yang diberik ekstrak Mahkota Dewa mendapatkan hasil bahwa ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta indeks apoptosis sel tumor mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol, dan terjadi hambatan pertumbuhan diameter tumor yang signifikan.^{10,11,12,13}

Penggunaan obat-obatan yang bersifat sitotoksik berpotensi menimbulkan efek samping terhadap sel normal. Obat-obatan kemoterapi golongan anthrasiklin mempunyai efek samping berupa mielosupresi, utamanya neutropeni dan leukopeni. Anthrasiklin dapat menginduksi myelosupresi ditandai dengan menurunnya lekosit setelah hari ke 7 sampai 10 setelah pemberian, dan terjadi pemulihan setelah hari ke 21. Selain memiliki khasiat sebagai obat, ternyata *Phaleria macrocarpa* memiliki racun yang apabila dikonsumsi secara langsung dapat menyebabkan bengkak, sariawan, mati rasa pada lidah, kaku, demam, dan pingsan. Berdasarkan uji aktifitas terhadap kanker sel darah (leukemia L1210) Mahkota Dewa memberikan reaksi positif sebagai antioksidan. Penelitian sebelumnya dengan menggunakan dosis 170 mg/kg BB ekstrak butanol buah Mahkota Dewa menyebabkan nekrosis tubular proksimal ringan pada ginjal namun reatif tidak mengganggu fungsi ginjal.^{8,9,10} Penelitian mengenai efek samping penggunaan Mahkota Dewa terhadap sumsum tulang saat ini belum didapatkan. Jika dikombinasikan dengan obat kemoterapi dari golongan anthrasiklin kemungkinan berpotensi meningkatkan efek sitotoksik sel tumor, namun juga perlu diwaspadai efek samping keduanya jika digunakan bersamaan.

1.2. Perumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IFN- γ pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi Adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dibanding yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa* ?

2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi perforin pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi Adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dibanding yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa* ?
3. Apakah terdapat perbedaan gambaran netrofil pada sumsum tulang mencit pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi Adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dibanding yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa* ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan manfaat pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* sebagai immunostimulator terhadap aktifitas sitostatika Adriamycin dan Cyclophosphamide dan pengaruhnya pada netrofil di sumsum tulang pada adenokarsinoma mammae.

1.3.2. Tujuan khusus :

1. Menganalisa perbedaan ekspresi IFN- γ pada kelompok mencit C3H Adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dibanding yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*.
2. Menganalisa perbedaan ekspresi perforin pada kelompok mencit C3H Adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan

Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dibanding yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*..

3. Menganalisa perbedaan gambaran netrofil pada sumsum tulang mencit pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi Adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dibanding yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa* ?

1.4. Manfaat Penelitian

Apabila pada penelitian ini terdapat kenaikan ekspresi IFN- γ , perforin, dan netrofil pada sumsum tulang pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi Adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* yang bermakna, maka penggunaan *Phaleria macrocarpa* sebagai anti kanker perlu dipertimbangkan.

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lanjutan.

1.5 Orisinalitas

Penelitian yang kami lakukan berbeda dari sebelumnya karena pada penelitian ini kami melakukan penambahan kelompok perlakuan yaitu kombinasi pemberian dosis 0,14 mg/hari *Phaleria Macrocarpa* dan kemoterapi neoadjuvant serta variabel yang diteliti yaitu ekspresi IFN- γ , perforin dan gambaran netrofil pada sumsum tulang.

Tabel 1.1. Orisinalitas penelitian

PT. Sidomuncul	Aneka resep mahkota dewa. Nutrend Mahkota Dewa. Jakarta (INA): PT. Sidomuncul; 2007 http://smallcrab.com/index.php?option=com_content&task=view&id=67&Itemid=2	Phaleria Macrocarpa telah diproduksi sebagai jamu dengan dosis 5 gram crude per hari. Banyak pengakuan terjadi pengecilan ukuran tumor. ¹⁵
Lisdawati V.	Mahkota Dewa, toksisitas, efek anti oksidan, dan efek anti-kanker berdasarkan uji penapisan farmakologi. Jakarta (INA): PT Phaleria macrocarpa; 2002. http://www.indonetwork.phalerindofarma/34716.htm	Phaleria macrocarpa mengandung beberapa zat berupa alkaloid, terpenoid, saponin, dan terdapat senyawa aktif polyphenol berupa <i>gallic acid</i> (GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid). ³⁷
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. Phaleria macrocarpa mempunyai efek sitotoksik yang bermakna dibandingkan efek sitotoksik Doxorubicin sebagai kontrol positifnya. ³⁹
Faried A, Kurnia D, Faried L.S, Usman N, T. Miyazaki, Kato H.	Anticancer effects of gallic acid isolated from Indonesian herbal medicine, <i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl, on human cancer cell lines . Int j oncol 2007;30: 605-613.	Pada penelitian dengan menggunakan sel kanker esofagus (TE-1) terlihat bahwa <i>gallic acid</i> (GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid) akan meningkatkan protein pro apoptosis Bax dan menurunkan protein anti apoptosis Bcl-2 serta Xiap. GA juga akan mengurangi <i>survival</i> dari <i>pathway</i> Akt/mTOR yang akan meningkatkan inisiasi apoptosis. Tetapi sebaliknya pada sel non-kanker (CHEK-1) terjadi hambatan protein pro apoptosis dan tidak terjadi penurunan ekspresi protein <i>survival</i> . Sehingga Phaleria macrocarpa tidak mengganggu siklus sel serta akan meningkatkan apoptosis pada sub-populasi fase G1, dan diperkirakan bahwa Phaleria macrocarpa tidak berbahaya bagi sel normal. ¹⁷
Selamat B,	Pengaruh kombinasi ekstrak mahkota dewa	Terjadi penurunan ekspresi <i>Vascular</i>

<p>Benny I, Dwi P, Riwanto I, Djoko H.</p>	<p>(phaleria macrocarpa) dengan doxorubicin dan cyclophosphamide terhadap ekspresi VEGF dan indeks apoptosis tumor adenokarsinoma mamma mencit C3H. (in-press).</p>	<p><i>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.¹⁹</p>
--	---	---