

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Insidensi kanker kolon di seluruh dunia tahun 2008 sebanyak 1.233.700 jiwa, paling banyak terdiagnosis ketiga pada jenis kelamin pria dan terbanyak kedua pada jenis kelamin wanita dengan angka kematian sebanyak 608.700 jiwa, penyebab kematian terbanyak keempat pada pria dan ketiga pada wanita. Berdasarkan data dari *United States Cancer Statistic* sebanyak 142.950 penduduk di US terdiagnosis menderita kanker kolon baik pada pria maupun wanita, dan sebanyak 52.857 kematian terjadi akibat kanker kolon.¹ Profil Kesehatan Indonesia tahun 2008 menunjukkan bahwa kanker kolon menempati urutan ke 8 dari seluruh kejadian kanker yang dirawat inap dan jumlahnya makin meningkat setiap tahunnya.² Berdasarkan laporan program yang berasal dari Rumah Sakit dan Puskesmas di kota Semarang tahun 2009, kasus penyakit kanker yang ditemukan sebanyak 11.862 kasus dan menjadi penyebab kematian terbanyak kedua setelah penyakit jantung dan pembuluh darah pada kategori penyakit tidak menular.³ Kanker kolorektal menempati peringkat kedua dari seluruh kanker terbanyak pada pria setelah kanker paru, sedangkan pada wanita merupakan nomor tiga setelah kanker serviks dan payudara di kota Semarang.⁴

Kunci utama keberhasilan penanganan kanker kolon adalah ditemukannya kasus dalam stadium dini, sehingga terapi dapat dilakukan operasi kuratif.

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini memungkinkan penanganan kanker kolon yang lebih komprehensif. Pembedahan tetap merupakan pilihan utama pada penatalaksanaan kanker kolon yang terlokalisasi. Modalitas lainnya berupa terapi *adjuvant* dalam bentuk kemoterapi, dan radiasi terutama bila terdapat reseksi yang tidak adekuat maupun adanya metastasis. Berdasarkan rekomendasi *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2013 regimen kemoterapi pada kanker kolon yang sering digunakan bisa dalam bentuk kombinasi seperti mFOLFOX 6, FLOX, CapeOx, dan 5FU-Leucovorin (*Rosswell Park Regiment*) ataupun dalam bentuk monoterapi seperti Capecitabine, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, dan Irinotecan. Regimen *first line* yang saat ini direkomendasikan adalah kombinasi 5FU-Leucovorin yang dapat dipertimbangkan diberikan mulai stadium IIA dengan resiko tinggi, dan dapat digunakan sebagai terapi intensif inisial pada penyakit *advanced* atau metastasis.⁵

5FU merupakan analog *fluoropyrimidine* yang bekerja secara spesifik pada siklus sel fase-S dan menginduksi kematian sel. Leucovorin merupakan folat tereduksi yang dapat meningkatkan aktivitas antitumor 5FU dengan cara memperkuat inhibisi enzim *thymidylate synthase*. Berbagai penelitian *clinical trials* membuktikan efektivitas kombinasi 5FU-Leucovorin dalam hal *Disease Free Survival* maupun *Overall Survival*, dan menurunkan angka mortalitas serta rekurensi.⁶ Penelitian yang dilakukan di Inggris membuktikan bahwa pemberian kombinasi 5FU-Leucovorin memiliki toksisitas yang rendah dengan aktivitas yang tetap baik pada terapi kanker kolon.⁷

Modalitas terapi kanker kolon lainnya yang sedang banyak dikembangkan saat ini adalah 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. Penggunaan terapi alternatif terhadap kanker menjadi kecenderungan umum di dunia, menurut data yang didapat dari negara Amerika Serikat sebanyak 74,3% dari total responden 31.044 masyarakat di Amerika Serikat menggunakan minimal satu macam terapi alternatif.⁸ Di Indonesia, salah satu tanaman obat tradisional yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker / sitostatika yaitu *Phaleria macrocarpa* (Mahkota Dewa) yang mempunyai efek dapat menghambat pertumbuhan sel tumor. *Phaleria macrocarpa* telah banyak digunakan dan dijual di pasaran sebagai pengobatan anti kanker dengan dosis 5 gram sehari dalam bentuk sediaan kering kulit dan daging buahnya.⁹ Pada penelitian ini kami menggunakan *crude* ekstrak buah *Phaleria macrocarpa*.

Penelitian mengenai analisis pendahuluan metabolit sekunder dari mahkota dewa membuktikan bahwa pada daun dan kalus mahkota dewa mengandung metabolit sekunder yang sama yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, dan steroid/triterpenoid, dan terdapat senyawa aktif *polifenol* berupa *gallic acid* (GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid).^{10,11,12} Pada penelitian dengan menggunakan sel kanker esofagus (TE-1) terlihat bahwa *gallic acid* 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. Tetapi sebaliknya pada sel non-kanker (CHEK-1) terjadi

hambatan protein pro apoptosis dan tidak terjadi penurunan ekspresi protein *survival*. *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.¹³ Penelitian sebelumnya juga telah membuktikan bahwa tidak terdapat kerusakan organ hepar, jantung, lien, dan ginjal secara histopatologis pada pemberian *Phaleria macrocarpa*.

Senyawa *polifenol* yang terkandung dalam *herbal medicine* juga mempunyai efek memblok reseptor *growth factor*, dan menginhibisi *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), pada jalur sinyal *Receptor Tirosin Kinase* (RTKs).^{12,13} Pada penelitian terhadap kanker payudara ditemukan bahwa senyawa *polifenol* yang terkandung dalam *herbal medicine* (teh hijau) mempunyai efek inhibisi pada MAPK.¹⁴ *Polifenol* juga akan memblok berbagai RTKs, seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Platelet-Derived Growth Factor Receptor* (PDGF), *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGR.) yang sangat berperan dalam mitosis sel.¹⁵

Proliferasi sel dihitung dengan indeks mitosis yang merupakan suatu indikator yang signifikan dalam mengukur aktivitas sel yang sedang berproliferasi. Indeks mitosis adalah perbandingan jumlah sel-sel yang mengalami mitosis dengan jumlah keseluruhan sel dalam suatu populasi sel. Massa tumor merupakan kumpulan sel-sel yang sangat aktif melakukan mitosis atau pembelahan sel. Dalam suatu ukuran atau volume tertentu tumor, kepadatan atau densitas pembelahan selnya dapat dilihat dari mitosisnya.¹⁶ Pertumbuhan jaringan

normal maupun jaringan tumor ditentukan oleh keseimbangan antara proliferasi sel atau mitosis, dan kematian sel yang terdiri dari apoptosis dan nekrosis. Ki-67 *Labelling Index* dapat digunakan untuk mengukur proliferasi sel. Antigen Ki-67 adalah protein yang dikode oleh gen MKI67 pada manusia dan merupakan marker seluler terjadinya proliferasi pada populasi sel. Pemeriksaan immunohistokimia Ki-67 dapat mengenali antigen proliferasi spesifik.¹⁷

Studi *in vivo* berupa pengaruh pemberian ekstrak buah *Phaleria macrocarpa* terhadap kanker kolon khususnya pengaruhnya pada proliferasi sel dan perubahan diameter massa tumor belum pernah dilakukan. Peneliti berusaha membuktikan efek pemberian ekstrak buah *Phaleria macrocarpa* terhadap proliferasi sel dan perubahan diameter massa tumor. Penelitian ini akan melihat pengaruh *crude* ekstrak buah *Phaleria macrocarpa* terhadap proliferasi sel dan perubahan diameter massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley*. Dosis yang diberikan adalah 0,495 mg/hr. Dosis yang diberikan berdasarkan penyesuaian dosis yang telah digunakan pada manusia dan dikalikan konstanta uji terapi pada hewan tikus. Penelitian ini juga ingin melihat pengaruh pemberian ekstrak buah *Phaleria macrocarpa* terhadap proliferasi sel dan diameter massa tumor pada kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi 5FU-Leucovorin.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Masalah Umum :

Apakah *Phaleria macrocarpa* dapat menurunkan proliferasi sel dan menurunkan diameter massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley*?

1.2.2 Masalah Khusus :

1. Apakah terdapat penurunan proliferasi sel jaringan tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi 5FU-Leucovorin, ekstrak *Phaleria macrocarpa* atau kombinasi keduanya dibanding dengan yang tidak mendapat terapi?
2. Apakah terdapat penurunan diameter massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi 5FU-Leucovorin, ekstrak *Phaleria macrocarpa* atau kombinasi keduanya dibanding dengan yang tidak mendapat terapi?
3. Apakah terdapat korelasi antara proliferasi sel dengan penurunan diameter massa tumor kanker kolon pada tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi 5FU-Leucovorin / ekstrak *Phaleria macrocarpa*, atau kombinasi keduanya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Membuktikan *Phaleria macrocarpa* dapat menurunkan proliferasi sel dan menurunkan diameter massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley*.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Membuktikan adanya penurunan proliferasi sel jaringan massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang mendapat kemoterapi 5FU-Leucovorin / ekstrak *Phaleria macrocarpa*, atau kombinasi keduanya dibanding dengan yang tidak mendapat terapi
2. Membuktikan adanya penurunan diameter massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang mendapat kemoterapi 5FU-Leucovorin / ekstrak *Phaleria macrocarpa*, atau kombinasi keduanya dibanding dengan yang tidak mendapat terapi.
3. Menganalisis korelasi antara proliferasi sel dengan diameter ukuran massa tumor kanker kolon pada tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi 5FU-Leucovorin / ekstrak *Phaleria macrocarpa*, atau kombinasi keduanya

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi mengenai manfaat penggunaan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dalam terapi penderita kanker kolon.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengelolaan pada pasien kanker kolon.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi keilmuan tentang pemanfaatan obat herbal, khususnya *Phaleria macrocarpa* dalam pengobatan kanker, terutama kanker kolon.

1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian ini berbeda dari sebelumnya karena pada penelitian ini dilakukan pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* terhadap kanker kolon disertai pemberian kemoterapi 5FU-Leucovorin. Variabel yang diteliti yaitu proliferasi sel dan diameter tumor kanker kolon.

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Tim Editorial PT. Sidomuncul.	Aneka resep mahkota dewa. Nutrend Mahkota Dewa. Jakarta (INA): PT. Sidomuncul; 2007 http://smallerab.com/index.php?option=com_content&task=view&id=67&Itemid=2	Daging buah <i>Phaleria macrocarpa</i> telah diproduksi sebagai jamu dengan dosis 5 gram crude per hari.
Gangga E, Asriani H, Novita L	Analisis Pendahuluan Metabolit Sekunder dari Kalus Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i> [Scheff.] Boerl.). Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, vol 3, no 1; April, 2007; 17-22	Daun dan kalus mahkota dewa mengandung metabolit sekunder yang sama yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, dan steroid/triterpenoid, dan terdapat senyawa aktif <i>polifenol</i> berupa gallic acid (GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid).

Kusmardiyani S, Nawawi A, Rahmi K,	Isolasi benzofenon dari daun Mahkota Dewa [<i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl.]. <i>Acta Pharmaceutica Indonesia</i> 29, 2004; 150-152.	Polifenol pada <i>Phaleria macrocarpa</i> memblok berbagai RTKs, seperti <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR), <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i> (PDGF), <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> (FGR.) yang sangat berperan dalam mitosis sel.
Faried A, Kurnia D, Faried LS, Usman N, Miyazaki T, Kato H.	Anticancer effects of gallic acid isolated from Indonesian herbal medicine, <i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl, on human cancer cell lines . <i>Int j oncol</i> 2007;30: 605-13.	Penelitian sel kanker esofagus (TE-1) bahwa <i>gallic acid</i> (<i>GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid</i>) meningkatkan pro apoptosis Bax, menurunkan anti apoptosis Bcl-2 yg akan meningkatkan inisiasi apoptosis. Tetapi pada sel non-kanker (CHEK-1) terjadi hambatan protein pro apoptosis & tdk terjadi penurunan ekspresi
Selamat B, Benny I, Dwi P, Djoko H, Riwanto I.	Pengaruh ekstrak mahkota dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>) terhadap perkembangan massa tumor kanker mamma mencit C3H. <i>M Med Indones J</i> 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> .
Pramito A	Pengaruh Ekstrak Buah Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>) terhadap mitosis dan Pertumbuhan Massa Tumor Kanker Mamma Mencit C3H, Master Thesis, Universitas Diponegoro, 2008	Terdapat hambatan perkembangan massa tumor yang bermakna mulai pemberian dosis 0,035 mg/hari, peningkatan dosis tidak mempunyai efek yang bermakna, dan terdapat korelasi asimetrik positif bermakna ($p < 0,001$, $r = 0,872$) antara peningkatan indeks mitosis dengan perkembangan massa tumor.