

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Insidensi kanker kolon di seluruh dunia tahun 2008 sebanyak 1.233.700. Di Amerika National cancer surveilliance melaporkan jumlah insidensi kanker colorectal sebesar 131,607 kasus pada tahun 2010 . Menempati urutan keempat setelah kanker payudara, kanker paru, dan kanker prostat. dan sekitar 49,380 meninggal karena penyakit ini, baik pada laki – laki maupun wanita.<sup>1,2</sup> Di Indonesia terdapat kenaikan jumlah kasus dari berbagai laporan tetapi belum ada angka yang pasti. Data yang diambil dari Departemen Kesehatan RI didapatkan angka insidensi 1,8 per 100.000 penduduk.<sup>3</sup>

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<sup>3</sup>. 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.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup>

Keberhasilan penanganan kanker kolon tergantung dari deteksi penyakit ini pada stadium dini, sehingga terapi dapat dilakukan operasi kuratif. Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini memungkinkan penanganan kanker kolon yang lebih komprehensif. Selain pembedahan yang 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. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2013 merekomendasikan regimen kemoterapi pada kanker kolon bisa dalam bentuk kombinasi seperti mFOLFOX 6, FLOX, CapeOx, dan 5FU-Leucovorin ataupun dalam bentuk monoterapi seperti Capecitabine, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, dan Irinotecan<sup>6</sup>.

Kombinasi 5FU-Leucovorin adalah regimen *lini pertama* yang saat ini direkomendasikan dapat dipertimbangkan diberikan mulai stadium IIA dengan resiko tinggi, dan dapat digunakan sebagai terapi intensif inisial pada penyakit *advanced* atau metastasis. 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.<sup>7</sup> Pemberian kombinasi 5FU-Leucovorin pada penelitian yang dilakukan di Inggris membuktikan bahwa kombinasi tersebut memiliki toksisitas yang rendah dengan aktivitas yang tetap baik pada terapi kanker kolon.<sup>8</sup>

Pengobatan kanker menggunakan kemoterapi dengan obat-obatan sitostatika seperti kombinasi 5FU - Lecovorin bersifat toksik dan memiliki efek samping berupa komplikasi berat dan jangka panjang yang membahayakan kualitas hidup. Salah satu efek toksik yang sering terjadi adalah immunosupresi yang tidak hanya membahayakan respon imun terhadap mikroba patogen namun juga terhadap kelangsungan hidup akibat metastasis jauh dari kanker tersebut. Cassidy dkk, melaporkan efek toksik myelosupresi berupa neutropenia grade 3 sampai 4 yang sering terjadi pada pemakaian kombinasi 5 FU-leukoforin serta penurunan fungsi aktivitas dari sel Natural Killer ( sel NK) yang signifikan<sup>9</sup>. Oleh karena itu dalam pemilihan rejimen anti tumor perlu dipertimbangkan beberapa modalitas terapi tanpa toksisitas yang memperberat namun bersifat sinergis. Salah satu dari beberapa modalitas terapi yang sudah diteliti dapat menghasilkan efek anti tumor yang potensial bila dikombinasi dengan kemoterapi adalah immunoterapi.

Tujuan dari terapi adjuvant dengan strategi yang berbasis imunitas yaitu merangsang sel –sel efektor imunitas untuk membunuh sel – sel maligna dengan hasil klinis yang mungkin lebih baik. Infiltrasi sel – sel inflamasi pada tumor solid merupakan fenomena yang sudah dikenal luas. Beberapa studi menunjukkan bahwa infiltrasi sel NK pada tumor ganas menghasilkan outcome klinis yang lebih baik<sup>10</sup>. Sel NK memainkan beberapa peranan penting dalam pertahanan lini pertahanan pertama terhadap mikroba intraseluler, sebagai mediator dalam membunuh sel tumor, dan membunuh segera setelah mengenali sel target. Secara fisiologis sel NK memiliki aktivitas sitotoksik langsung terhadap target sel, aktivitasnya dapat ditingkatkan oleh sitokin – sitokin yang dihasilkan sel- sel

imunosit seperti, interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  and - $\beta$ , and interleukin-12 (IL-12)<sup>11</sup>. Seperti halnya sel T – sitotoksik (CD8<sup>+</sup>) sel NK juga membunuh sel kanker melalui jalur *caspase dengan perforin-granzymes*. Perbedaan utamanya adalah sel NK melakukan sitotoksitas terhadap sel tumor tanpa melalui ekspresi antigen tumor yang mengekspresikan MHC kelas I. Beberapa sel tumor memiliki mekanisme yang mampu terhindar dari proses ini. Bicknel dkk melaporkan ekspresi permukaan MHC I yang cacat pada tumor kolorektal akibat mutasi  *$\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2m)* yang mengganggu transportasi MHC kelas I ke permukaan sel yang berdampak terhindarnya sel tumor dari sel T – sitotoksik (CTL).<sup>71</sup> Menon dkk. menunjukkan bahwa peningkatan level infiltrasi sel NK menyebabkan Disease Free Survival (DFS) yang lebih lama dibanding level yang rendah.<sup>72</sup> melalui produksi *perforin* yang menempel pada sel target, menyebabkan lubang (*pore*) yang menjadi jalan masuk *granzym* ke dalam sitoplasma sel kanker dan menginduksi apoptosis<sup>14,15</sup>. Granzym merupakan serin protease yang diekspresikan secara khusus oleh sel NK dan sel T – sitotoksik yang dapat masuk ke target sel –sel terinfeksi dan sel kanker melalui endositosis dan menginduksi apoptosis. Granzyme B merupakan proapoptosis yang paling kuat di antara anggota family granzyme lainnya, serta paling luas dipelajari tentang perannya dalam kematian sel target melalui induksi *caspase-dependent apoptosis*<sup>16,17</sup>.

Penggunaan obat –obatan yang berasal dari tumbuhan dalam kedokteran modern mengalami peningkatan tren yang dramatis dekade terakhir, dan sejumlah besar obat – obatan berasal dari tumbuhan telah ditemukan dalam kedokteran dan diakui dapat digunakan obat sebagai anti kanker<sup>12</sup>.

*Phaleria macrocarpa* merupakan tanaman obat tradisional yang populer dari Indonesia dan dikenal sebagai mahkota dewa. Potensi ekstrak buah, biji serta daunnya sebagai anti kanker sudah dikenal dan digunakan oleh masyarakat Indonesia secara luas. Ekstrak etanol *Phaleria macrocarpa* mengandung *gallic acid*, flavonoid, saponin, polyphenol, phalerin. *Gallic acid* dan Flavonoid sudah dikenal sebagai stimulator proliferasi sel NK, dan sebagai regulator respon imun inangnya, sehingga dapat digunakan sebagai antikanker<sup>12</sup>, sedangkan toksisitasnya terhadap organ seperti hepar, jantung lien dan ginjal terbukti aman<sup>13</sup>.

Kulit dan buah *Phaleria macrocarpa* kaya akan saponin, alkaloids, polyphenol, phenol, flavonoid, lignin dan tannin dibandingkan dengan bagian – bagian lainnya dari *Phaleria macrocarpa*. Terdapat penelitian yang melaporkan ekstrak methanol buah *Phaleria macrocarpa* ( yang diekstrak dengan petroleum ether, chloroform, methanol dan air secara berurutan) mengandung phalerin sampai 9.52 %. Kandungan *galic acid* dan flavonoid pada buah lebih tinggi dibanding bagian – bagian lainnya. Jumlah total kandungan ekstrak *galic acid* dari mesocarpium, pericarpium dan biji *Phaleria macrocarpa* berturut – berturut adalah  $60.5 \pm 0.17$ ,  $59.2 \pm 0.04$  dan  $47.7 \pm 1.04$  mg. Jumlah total kandungan flavonoid pericarpium paling tinggi ( $161.3 \pm 1.58$  mg) bila dibandingkan dengan mesocarpium dan biji ( $131.7 \pm 1.66$  and  $35.9 \pm 2.47$  mg). berdasarkan kandungan kandungan bagian – bagian tersebut maka bagian buah dari *Phaleria macrocarpa* merupakan pilihan untuk dijadikan ekstrak bahan penelitian ini<sup>14</sup>.

Studi *in vivo* pengaruh pemberian ekstrak buah *Phaleria macrocarpa* terhadap densitas sel NK dan granzym B sel kanker kolon belum pernah

dilakukan. Penelitian ini akan melihat pengaruh ekstrak buah *Phaleria macrocarpa* terhadap densitas sel NK dan granzym B pada kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi terapi dengan kemoterapi 5FU - Leucovorin.

### **Rumusan Masalah**

#### 1.2.1 Masalah Umum :

Apakah pemberian *Phaleria macrocarpa* dapat meningkatkan densitas sel NK dan *granzym B* pada sel kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diterapi dengan *5FU-Leucovorin*?

#### 1.2.2 Masalah Khusus :

1. Apakah *Phaleria macrocarpa* dapat meningkatkan densitas sel NK sel kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diterapi *5FU-Leucovorin*?
2. Apakah *Phaleria macrocarpa* dapat meningkatkan ekspresi *Granzym B* sel kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diterapi *5FU-Leucovorin*?
3. Apakah terdapat korelasi antara densitas sel NK dengan ekspresi *Granzym B* dengan pemberian *Phaleria macrocarpa* pada sel kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang terapi dengan *5FU-Leucovorin*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### 1.3.1 Tujuan Umum:

Membuktikan bahwa pemberian *Phaleria macrocarpa* dapat meningkatkan densitas sel NK dan *granzym B* sel kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diterapi dengan *5FU-Leucovorin*.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Membuktikan bahwa pemberian *Phaleria macrocarpa* dapat meningkatkan densitas sel NK sel kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diterapi *5FU-Leucovorin*.
2. Membuktikan bahwa pemberian *Phaleria macrocarpa* dapat meningkatkan ekspresi *granzym B* sel kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diterapi *5FU-Leucovorin*.
3. Menganalisa korelasi antara peningkatan densitas sel NK dengan peningkatan ekspresi *granzym B* sel kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diterapi *5FU-Leucovorin* dan *Phaleria macrocarpa*

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Dapat menjelaskan pada bagian mana terdapat sinergi antara pemberian *Phaleria macrocarpa* dan terapi utama 5 FU-Lecovorin pada kanker kolon tikus *Sprague dawley*.
2. Bila terdapat bukti sinergi maka *Phaleria macrocarpa* dapat digunakan sebagai adjuvant pada terapi utama 5 FU -Leucovorin pada kanker kolon tikus *Sprague dawley*.
- 3 Landasan penelitian lanjut *Phaleria macrocarpa* sebagai terapi adjuvant terapi utama 5 FU -Leucovorin sel kanker kolon pada manusia.
- 4 Menambah kontribusi keilmuan tentang pemanfaatan obat herbal, khususnya *Phaleria macrocarpa* dalam pengobatan 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 sel NK dan *granzym B* sel tumor kanker kolon.

Penulis	Judul/Penerbit	Hasil
Tim Editorial PT. Sidomuncul	Aneka resep mahkota dewa. Nutrend Mahkota Dewa. Jakarta (INA): PT. Sidomuncul; 2007 <a href="http://smallcrab.com/index.php?option=com_content&amp;task=view&amp;id=67&amp;Itemid=2">http://smallcrab.com/index.php?option=com_content&amp;task=view&amp;id=67&amp;Itemid=2</a>	<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).
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 . Int j oncol 2007;30: 605-13.	Penelitian sel kanker esofagus (TE-1) bahwa <i>gallic acid</i> (GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid) 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 protein <i>survival</i> , jadi <i>Phaleria macrocarpa</i> tdk mengganggu siklus sel & tdk berbahaya bagi sel normal. <sup>17</sup>
Selamat Benny Dwi Djoko Riwanto B, I, P, H, I.	Pengaruh ekstrak mahkota dewa ( <i>Phaleria macrocarpa</i> ) terhadap perkembangan massa tumor kanker 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> . <sup>51</sup>