

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Kanker Payudara adalah adalah kanker pada jaringan payudara dan merupakan jenis kanker paling umum yang diderita wanita. Data Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRK-IAPI) 1994 memperlihatkan bahwa persentase kanker payudara wanita menduduki urutan kedua tertinggi (11,77%) setelah kanker rahim (17,70%) dari semua kasus tumor di seluruh senter Patologi Anatomi di Indonesia, dan merupakan 17,11% dari keseluruhan insiden kanker pada wanita setelah kanker leher rahim (24,14%)^{1,2}. Di Semarang pada tahun 2001, ditemukan kasus kanker payudara sebanyak 769 kasus dan insiden ini berada pada urutan tertinggi kedua setelah kanker mulut rahim. Insiden puncak pada kelompok umur 45-54 tahun^{2,3}.

Setiap tahun didiagnosis sekitar 600.000 kasus kanker payudara baru dan 250.000 kasus diantaranya ditemukan di negara berkembang, sedangkan 350.000 kasus lainnya ditemukan di negara maju, dan merupakan keganasan yang paling sering ditemui di seluruh dunia, dengan insidens relatif tinggi yaitu sebesar 20% dari seluruh keganasan³⁻⁵. Di Amerika pada tahun 1993 angka kejadian kanker payudara adalah 28 per 100.000 populasi Di negara-negara Asia, insiden kanker payudara mencapai 20 orang per 100.000 penduduk⁶⁻⁸. Di Indonesia sendiri, kanker payudara menduduki peringkat kedua setelah kanker leher rahim di antara kanker yang menyerang wanita Indonesia^{9,10}.

Penatalaksanaan pengobatan kanker payudara saat ini adalah dengan pembedahan, radioterapi dan sitostatika. Pembedahan dan radioterapi bersifat terapi definitif lokal, sedangkan secara sistemik, di mana sel kanker menyebar/metastasis dilakukan dengan kemoterapi^{11,12}. Kemoterapi pada kanker payudara dilakukan dalam bentuk regimen. Regimen lini pertama yang saat ini masih direkomendasikan adalah regimen yang menggunakan adriamycin/doxorubicin (*adriamycin based chemotherapy*), yang mempunyai angka *objective response rate* paska kemoterapi (Respon parsial dan Response komplit- CR/PR) hanya sekitar 22% - 40%¹³⁻¹⁵. Respon terapi juga dipengaruhi oleh derajat histopatologi selnya. Terapi kanker sering dikombinasikan dengan terapi hormonal, serta adjuvant terapi dengan harapan meningkatkan efikasi terapi utama¹⁴⁻¹⁶. Untuk keperluan tindakan operasi, sering dipergunakan regimen yang merupakan gabungan antara adriamycin dengan cyclophosphamide yang ditujukan sebagai ajuvan terapi untuk mengecilkan massa tumor (Neoadjuvant therapy), sebelum operasi. Setelah dilakukan operasi dilanjutkan dengan regimen gabungan antara Adriamycin dengan derivat Taxane^{15,16}

Phaleria macrocarpa (Mahkota Dewa) merupakan salah satu tanaman obat tradisional Indonesia yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker / sitostatika yang mempunyai efek dapat menghambat pertumbuhan massa tumor payudara. *Phaleria macrocarpa* telah banyak digunakan dan dijual di pasaran bebas sebagai pengobatan anti kanker dengan dosis 5 gram sehari dalam bentuk sediaan kering kulit dan daging buahnya¹⁷⁻¹⁹.

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*). 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. 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. Jadi *Phaleria macrocarpa* tidak hanya bekerja secara spesifik pada saat sel mengalami mitosis¹⁸. Setelah mengalami metabolisme, *gallic acid* (GA : *3,4,5-trihydroxybenzoic acid*), dalam plasma akan ditemukan metabolitnya berupa *4-O-methylgallic acid* (4OMGA), *pyrogallol* (PY), *2-O-methylpyrogallol* (2OMPY) and *resorcinol* (RE). Sedangkan ekskresi pada urin berupa *pyrogallol*, *pyrogallol-1-O-β-D-glucuronide*, *4-O-methylgallic acid-3-O-sulfate*, *2-O-methylpyrogallol-1-O-β-D-glucuronide*, *2-O-methylpyrogallol*, *4-O-methylgallic acid*, serta *gallic acid*¹⁹.

Sebuah penelitian Gamaleya Institute of Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia dan Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India beberapa peneliti – yang meneliti efek kandungan polyphenol pada herbal medicine – mengemukakan 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 yang berperan besar dalam perondaan imun terhadap kanker. Setelah sel kanker dikenal sebagai sel asing, sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker ^{11,12}. Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksitas yang sama yaitu dengan mengeluarkan *perforin* dan *granzyme*, di mana perforin ini sebagai *pore forming* untuk memasukkan *granzyme* ke dalam sitosol melalui jalur eksositosis. Akibat aktifitas sel-sel efektor immune tersebut maka sel-sel target akan mengalami apoptosis yang dapat dinilai dengan suatu indeks apoptosis.¹⁹

Granzyme adalah serine proteinase eksogen dimana dilepaskan oleh granula sitoplasma dari *cytotoxic lymphocytes* (CTL) dan sel-NK. Granula ini mengeluarkan protein lainnya termasuk perforin. Dengan cara berikatan pada CTL menuju sel target (melalui reseptor-CTL dan molekul antigen-presenting MHC pada sel target). *Granzyme* masuk ke dalam sitosol melalui jalur eksositosis, perforins masuk kedalam sel target dengan polymerisasi membran dan membuat membran sel target perforasi dengan membentuk *pore transmembran*.²⁰⁻²⁵.

I.2. Rumusan Masalah

Dari uraian diatas, kami dapat simpulkan beberapa permasalahan yaitu:

1. Apakah terdapat pengaruh IL-12 pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* (0,0715 mg/hari, dan 0,14 mg/hari) dan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*?
2. Apakah terdapat pengaruh granzyme pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* (0,0715 mg/hari, dan 0,14 mg/hari) dan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*?
3. Apakah terdapat hubungan antara IL-12 dengan granzyme pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa*(0,0715 mg/hari, dan 0,14 mg/hari) ?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan umum :

Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* terhadap IL-12 dan granzyme pada adenokarsinoma mamma mencit C3H yang diberi neoadjuvan adriamycin dan cyclophosphamide secara in vivo.

I.3.2. Tujuan khusus :

- I.3.2.1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi IL-12 pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma

mammae yang diberi kemoterapi Adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*.

I.3.2.2. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi granzyme pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi Adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa* dan yang tidak ditambah *Phaleria macrocarpa*.

I.3.2.3. Menganalisis hubungan antara IL-12 dengan granzyme pada kelompok mencit C3H adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamycin dan Cyclophosphamide ditambah *Phaleria macrocarpa*.

I.4. Manfaat Penelitian

Penelitian diharapkan dapat memberikan sumbangan terhadap kemajuan ilmu pengetahuan di bidang onkologi dan imunologi.

Apabila obat Herbal ini memang aman dan bermanfaat untuk immunostimulator dan sitostatika, maka dapat dipikirkan untuk dipergunakan sebagai adjuvant terapi untuk penyakit kanker payudara.

Jika hasil penelitian tanaman obat ini terbukti, maka penelitian uji coba pra klinik ini dapat dikembangkan menjadi penelitian klinik fase I dan dapat memberikan sumbangan perkembangan ilmu pengetahuan terkait dengan pengobatan herbal pada pengobatan kanker payudara.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Amit KT, Madhumita R, Bhattacharya RK.	Natural products as inducers of apoptosis: Implication for cancer therapy and prevention. Current Science 2001;80(11):1387-96.	Poliphenol dari tanaman herbal dapat menstimulasi produksi Interferon- γ (IFN- γ) dan IL-12 dalam suatu populasi immunosit, yang sangat penting dalam memacu aktivasi makrofag (untuk mengekspresikan <i>Interferon</i> , CTL's dan sel NK. ¹⁶
Lisdawati V.	Mahkota Dewa, toksisitas, efek anti oksidan, dan efek anti-kanker berdasarkan uji penapisan farmakologi. Jakarta (INA): PT <i>Phaleria macrocarpa</i> ; 2002.	<i>Phaleria macrocarpa</i> mengandung beberapa zat berupa alkaloid, terpenoid, saponin, dan terdapat senyawa aktif polyphenol berupa <i>gallic acid</i> (GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid) ¹⁷ .
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. <i>Phaleria macrocarpa</i> mempunyai efek sitotoksik yang bermakna dibandingkan efek sitotoksik Doxorubicin sebagai kontrol positifnya. ¹⁹
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: 605-13.	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 <i>Phaleria macrocarpa</i> tidak mengganggu siklus sel serta akan meningkatkan apoptosis pada sub-populasi fase G1, dan diperkirakan bahwa <i>Phaleria</i>

<p>Budijito S, Issakh B, Handojo D, Purwanto D, Riwanto I.</p>	<p>Pengaruh ekstrak mahkota dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>) terhadap skor ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta indeks apoptosis pada adenokarsinoma mamma mencit C3H. M Med Indones J 2007;42(1): 13-20.</p>	<p><i>macrocarpa</i> tidak berbahaya bagi sel normal.²⁰</p> <p>Terjadi peningkatan ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta peningkatan indeks apoptosis sel tumor yang signifikan pada pemberian secara tunggal dosis bertingkat <i>Phaleria macrocarpa</i>.³¹</p>
<p>Budijito S, Issakh B, Handojo D, Purwanto D, Riwanto I.</p>	<p>Pengaruh ekstrak mahkota dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>) terhadap skor ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta perkembangan massa tumor adenokarsinoma mamma mencit C3H. M Med Indones J 2007;42(3): 37-40.</p>	<p>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>.³²</p>
<p>Budijito S, Issakh B, Handojo D, Purwanto D, Riwanto I.</p>	<p>Pengaruh kombinasi ekstrak mahkota dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>) dengan doxorubicin dan cyclophosphamide terhadap ekspresi VEGF dan indeks apoptosis tumor adenokarsinoma mamma mencit C3H. (in-press).</p>	<p>Terjadi penurunan ekspresi <i>Vascular Endothelial GrowthFactor (VEGF)</i> yang signifikan, pada kelompok yang diberikan <i>Phaleria macrocarpa</i> 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 <i>Phaleria macrocarpa</i>.³³</p>
