

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

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.³ Karsinoma kolorektal adalah tumor ganas yang tersusun sebagai struktur kelenjar pada epitel kolorektal. Pertumbuhan dan metastasis karsinoma kolorektal diperlukan proses angiogenesis. Angiogenesis merupakan proses terbentuknya pembuluh darah baru. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan salah satu faktor penting dalam proses angiogenesis terutama pada karsinoma. VEGF berkontribusi dalam neovaskularisasi tumor yang berespon

untuk meningkatkan kebutuhan pengiriman nutrisi dan oksigen, hal ini dibutuhkan untuk keberlangsungan hidup sel tumor.^{4,5}

Penatalaksanaan kanker secara konvensional melalui pembedahan, radiasi, kemoterapi selain menghabiskan biaya yang tinggi juga dapat menimbulkan efek yang tidak ringan dan hasilnya pun masih kurang efektif untuk membunuh sel kanker. Pembedahan merupakan modalitas utama pada penatalaksanaan kanker kolon yang terlokalisasi. Modalitas lainnya dapat 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 memberikan rekomendasi regimen kemoterapi kombinasi yang dapat digunakan seperti FLOX, CapeOx, mFOLFOX 6, dan 5FU-Leucovorin ataupun dalam bentuk monoterapi seperti Bevacizumab, Capecitabine, Panitumumab, Cetuximab, 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.⁶

Preparat 5 Fluorourasil (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.^{6,7} Penelitian yang dilakukan di Inggris membuktikan bahwa pemberian kombinasi 5FU-

Leucovorin memiliki toksisitas yang rendah dengan aktivitas yang tetap baik pada terapi kanker kolon.⁸

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.⁹ Salah satu tanaman obat tradisional yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker / sitostatika di Indonesia 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.¹⁰

Penelitian mengenai analisis pendahuluan metabolit sekunder dari Mahkota 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).^{11,12,13} Senyawa *polifenol* yang terkandung dalam *herbal medicine* juga mempunyai efek memblokir reseptor *growth factor*, dan menghambat *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), pada jalur sinyal *Receptor Tyrosin Kinase* (RTKs).^{11,12} 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 memblokir berbagai RTKs, seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Platelet-Derived Growth*

Factor Receptor (PDGF), *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGR.) yang sangat berperan dalam mitosis sel.¹⁵

Studi *in vivo* berupa pengaruh pemberian ekstrak buah *Phaleriamacrocarpa* terhadap kanker kolon khususnya pengaruhnya pada ekspresi VEGF dan perubahan diameter massa tumor belum pernah dilakukan. Peneliti berusaha membuktikan efek pemberian ekstrak buah *Phaleriamacrocarpa* terhadap ekspresi VEGF dan perubahan diameter massa tumor. Penelitian ini akan melihat pengaruh ekstrak buah *Phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi VEGF 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 *Phaleriamacrocarpa* terhadap ekspresi VEGF dan diameter massa tumor pada kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi 5FU-Leucovorin.

Tujuan penelitian ini untuk melihat pengaruh pemberian terapi kombinasi 5 FU *Leucovorin* dan *Phaleria Macrocarpa* terhadap ekspresi VEGF dan perubahan diameter massa pada kanker kolon tikus *Sprague Dawley*.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Masalah Umum :

Apakah *Phaleria macrocarpa* yang dikombinasikan dengan 5FU-Leucovorin dapat menurunkan ekspresi VEGF dan mengecilkan diameter massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Membuktikan pemberian kombinasi 5 FU leukovorin dan neoadjuvant *Phaleria macrocarpa* dapat menurunkan ekspresi VEGF dan mengecilkan diameter massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley*.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Membuktikan adanya penurunan ekspresi VEGF 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. Membuktikan adanya korelasi antara jumlah ekspresi VEGF dengan perubahan 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 penderita 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 ekspresi VEGF dan diameter tumor kanker kolon.

Setelah dilakukan penelusuran online pada berbagai sumber didapatkan beberapa penelitian terdahulu yang berkaitan atau berhubungan dengan topik penelitian ini seperti terlihat pada Tabel 1

Tabel 1. Penelitian yang relevan

PENULIS	JUDUL / PENERBIT	HASIL
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).
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. M M. ¹²	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> .
Faried A,	Anticancer effects of gallic acid isolated from	Penelitian sel kanker esofagus
Kurnia D,	Indonesian herbal medicine, <i>Phaleria</i>	(TE-1) bahwa gallic acid (GA :
Faried LS,	<i>macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl, on human cancer	3,4,5-trihydroxybenzoic acid)
Usman N,	cell lines . Int j oncol 2007;30: 605-13.	meningkatkan pro apoptosis
Miyazaki		Bax, menurunkan anti
T, Kato H.		apoptosis Bcl-2 yg akan
		meningkatkan inisiasi
		apoptosis. Tetapi pada sel non-
		kanker (CHEK-1) terjadi
		hambatan protein pro apoptosis
		& tidak terjadi penurunan
		ekspresi protein survival, jadi
		<i>Phaleria macrocarpa</i> tidak
		mengganggu
Pramito A	Pengaruh Ekstrak Buah Mahkota Dewa	Terdapat hambatan
	(<i>Phaleria macrocarpa</i>) terhadap mitosis dan	perkembangan massa tumor
	Pertumbuhan Massa Tumor Kanker Mamma	yang bermakna mulai
	Mencit C3H, Master Thesis, Universitas	pemberian dosis 0,035
	Diponegoro, 2008	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.
Lisdawati V	Mahkota dewa, toksitas, efek, anti oksidan, dan efek anti kanker berdasarkan uji penapisan farmokologi. Jakarta (INA): PT Phaleria macrocarpa; 2002. Diakses dari : http://www.indonetwork.phalerindofarma/347	Phaleria macrocarpa mengandung beberapa zat berupa alkaloid, terpenoid, saponin, dan terdapat senyawa aktif polifenol berupa gallic acid dan potensial sebagai antikanker yang toksisitasnya sangat tinggi
Syukri Y, Saepudin	Aktivitas anti karsinogenesis ekstrak etanol daging buah mahkota dewa pada mencit yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(a)antrasena. Diakses dari : http://repository.univpancasila.ac.id/index.php?option=com.docman	Dosis 25 mg ekstra ketanol daging buah mahkota dewa menurunkan kejadian tumor pada organ hati, ginjal, limfa, paru, lambung, dan usus dari pada dosis 6,25 mg/12,5 mg, sehingga potensial sebagai agen anti kanker.

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 ekspresi VEGF dan diameter tumor kanker kolon