

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker kolorektal merupakan jenis kanker ketiga terbanyak di Indonesia, dengan jumlah kasus 1,8 / 100.000 penduduk ( Depkes, 2006 ). Kanker ini merupakan keganasan yang menyerang usus besar (kolon) dan rektum ( bagian usus paling bawah sampai anus/dubur ). Di seluruh dunia pada pria merupakan kanker paling banyak ketiga dan pada wanita merupakan terbanyak kedua. 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>4</sup> Data dari Departemen Kesehatan RI mendapatkan angka insidensi 1,8 per 100.000 penduduk, sedangkan data tentang kanker gastrointestinal yang terbaru menunjukkan bahwa insidensi kanker kolon di Indonesia hampir sama pada setiap sentra diagnosis patologis .<sup>5,6</sup> Berdasarkan data tahun 2009 di kota Semarang , kasus penyakit kanker yang ditemukan sebanyak 11.862 kasus dan menjadi penyebab kematian terbanyak kedua<sup>7</sup>. Pada wanita merupakan pembunuh nomor tiga setelah kanker serviks dan payudara, Sedangkan pada pria Kanker kolorektal menempati peringkat kedua setelah kanker paru.

Deteksi dini merupakan kunci utama keberhasilan penanganan kanker kolon sehingga terapi dapat dilakukan operasi kuratif. Namun sebagian besar penderita di Indonesia datang dalam stadium lanjut sehingga angka survival rendah, terlepas

dari terapi yang diberikan.. Angka *5-year survival rate* kanker kolon stadium dini berkisar antara 67% sampai dengan 74%.<sup>9,10</sup> . Ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini memungkinkan penanganan kanker kolon yang lebih komprehensif. Pilihan utama terapi pada kanker kolon yang terlokalisasi adalah dengan pembedahan. Modalitas lainnya berupa *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 *first line* kemoterapi yang saat ini direkomendasikan adalah kombinasi 5FU-Leucovorin yang dapat dipertimbangkan mulai stadium IIA dengan resiko tinggi, dan dapat digunakan sebagai terapi intensif inisial pada penyakit *advanced* atau metastasis.<sup>11</sup>

Efek samping pemberian injeksi cepat 5FU berupa mielosupresi, mielosupresi terutama berupa leukositopenia tergantung dari status performa dan fungsi sumsum tulang sebelum pemberian 5FU.<sup>14,15</sup> . Toksisitas dapat dicegah dengan pemberian 5FU secara infus kontinyu. 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>17</sup> Penelitian yang dilakukan di Inggris membuktikan bahwa pemberian kombinasi 5FU-Leucovorin memiliki toksisitas yang rendah dengan aktivitas yang anti kanker yang tetap baik<sup>18</sup>

Terapi 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 dilakukan terapi definitif lokal. Penggunaan terapi komplementer terhadap kanker menjadi kecenderungan umum saat ini<sup>19</sup>.

Salah satu tanaman obat tradisional yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat yaitu *Phaleria macrocarpa* (Mahkota Dewa). Tanaman ini diyakini memiliki efek dapat menghambat pertumbuhan sel tumor. Dosis terapeutik 5 gram sehari dalam bentuk sediaan kering kulit dan daging buah.

Analisis pendahuluan metabolit sekunder mahkota dewa mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, resin, tanin dan lain-lain yang berkhasiat sebagai antihistamin, antioksidan, obat darah tinggi, rematik, kencing manis, hingga anti kanker. *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.<sup>20</sup> 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 menghambat *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), pada jalur sinyal *Receptor Tyrosin Kinase* (RTKs).<sup>23,24</sup> Pada penelitian terhadap kanker payudara ditemukan bahwa senyawa *polifenol* yang terkandung dalam *herbal medicine* (teh hijau) mempunyai efek

inhibisi pada MAPK.<sup>27</sup> Polifenol juga akan memblokir berbagai RTKs, seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Platelet-Derived Growth Factor Receptor* (PDGF), *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR) yang sangat berperan dalam mitosis sel.<sup>28</sup>

Sitokin adalah mediator yang dihasilkan oleh sel dalam reaksi radang atau imunologik yang berfungsi sebagai isyarat antara sel-sel untuk membentuk jaringan komunikasi dalam respon imun. Beberapa contoh sitokin adalah berbagai interleukin (IL1, IL2, dan seterusnya) interferon (IFN  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ ), faktor nekrosis tumor (tumour necrosis factor TNF), faktor perangsang koloni (colony stimulating factor, CSF), faktor pertumbuhan (growth factor), dan kemokin (sitokin khemotaktik), dll. Berbagai macam interaksi antar sitokin, adalah (1) sinergistik atau antagonistik, (2) induksi atau inhibisi,; (3) regulasi ekspresi reseptor,

Tumor Nekrosis Faktor, IL 1, dan IL6 adalah hasil dari gen-gen berbeda yang menyandikan protein-protein non homolog dan mengikat reseptor-reseptor berbeda walaupun ada tumpang tindih pada sumber seluler dan aktifitas biologi dari ketiga sitokin tersebut. Tumor Nekrosis Faktor dan IL1 dapat menginduksi biosintesis mereka sendiri, dan satu dengan yang lain serta IL6, dan ketiganya sering bekerja secara sinergistik. Misalnya IL1 dan IL6 bersinergi dalam induksi dari aktivasi sel T

Makrofag merupakan bagian dari leukosit mononuklear yang terletak di seluruh tubuh baik di dalam maupun di luar organ limfopoetik. Bentuk dan siklus hidupnya berbeda-beda tergantung dari asal dan lingkungan sekitarnya. Makrofag matur bersifat sangat fagositik. Fungsi Makrofag dalam jaringan yang

homeostatis adalah untuk mengatur lingkungan lokal dan sistemik melalui beragam reseptor membran plasma dan produk sekretori yang bervariasi. Makrofag, dengan atau tanpa sel dendritik, memproses dan menghadirkan antigen, yang selanjutnya menghasilkan kemokin dan sitokin seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF), dan IL-10,

### **Rumusan Masalah**

#### 1.2.1 Masalah Umum :

Apakah kombinasi *Phaleria macrocarpa* dengan 5FU-leucovorin dapat meningkatkan ekspresi Makrofag peritumoral dan kadar TNF alfa kanker kolon pada tikus *Sprague dawley*?

#### 1.2.2 Masalah Khusus :

1. Apakah terdapat peningkatan ekspresi Makrofag Peritumoral terhadap tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi 5FU-Leucovorin dan mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dibanding dengan yang tidak mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa*?
2. Apakah terdapat peningkatan kadar TNF alfa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi 5FU-Leucovorin dan mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dibanding dengan yang tidak mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa*?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi Makrofag Peritumoral dan kadar TNF alfa tumor kanker kolon pada tikus *Sprague dawley* yang mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dibanding dengan yang tidak mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### 1.3.1 Tujuan Umum:

Membuktikan bahwa makrofag peritumoral dan kadar TNF alfa pada kanker kolon tikus *Sprague dawley* lebih tinggi yang diberi kombinasi ekstrak 5FU- leucovorin dan *Phaleria macrocarpa* dibandingkan 5FU- leucovorin saja

#### 1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Membuktikan adanya peningkatan makrofag peritumoral pada jaringan massa tumor kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang mendapat kemoterapi 5FU-Leucovorin dan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dibanding dengan yang tidak mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa*
2. Membuktikan adanya peningkatan kadar TNF alfa kanker kolon tikus *Sprague dawley* yang mendapat kemoterapi 5FU-Leucovorin dan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dibanding dengan yang tidak mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa*.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi makrofag peritumoral dan kadar TNF alfa pada kanker kolon pada tikus *Sprague dawley* yang mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa* dibanding dengan yang tidak mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa*

### **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 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 indeks mitosis dan diameter tumor kanker kolon.

Penulis	Jurnal	Judul/Penerbit	Simpulan
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>	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 polifenol 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.]. Acta Pharmaceutica Indonesia	Polifenol pada <i>Phaleria macrocarpa</i> memblok berbagai RTKs, seperti <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR), <i>Platelet-</i>

		29, 2004; 150-152	<i>Derived Growth Factor Receptor (PDGF), Fibroblast Growth Factor Receptor (FGR.) yang sangat berperan dalam mitosis sel.</i>
Budijitno S., Handoyo D., Issakh B., Pudjonarko D, Riwanol.		Pengaruh Ekstrak mahkota dewa (Phaleria Macrocarpa) terhadap Skor Ekspresi Perforin CTL dan Sel-NK serta indeks Apoptosis pada Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H Media Medika Indonesiana : vol. 42, nomor : 1, Desember 2007.	Pemberian dosis bertingkat ekstrak phaleria macrocarpa meningkatkan ekspresi perforin dan indeks apoptosis.
Suryanto T.	Undip.ac.id 2007	Pengaruh Pemberian Ekstrak Phaleria Macrocarpa terhadap indeks apoptosis sel adenocarcinoma mamma dan Perkembangan Massa Tumor Payudara Mencit C3H	Pemberian Phaleria macrocarpa menyebabkan hambatan perkembangan massa tumor adenokarsinoma mamma pada mencit C3H dengan dosis 0,035 mg/hari
Riwanol I., Budijitno S., Dharmana E., Handoyo D., Prasetyo SA, Eko A, Suseno D	International surgery journal Pubmed.gov April – Juni 2011	Effect of phaleria macrocarpa supplementation on apoptosis and tumor growth of C3H mice with breast cancer under treatment with adriamycin-cyclophosphamide.	Suplementasi Phaleria macrocarpa memiliki efek yang sinergis terhadap terapi adriamycin-cyclophosphamide dalam mengurangi perkembangan massa tumor dengan meningkatkan apoptosis dan melindungi hati dan ginjal dari kerusakan akibat penggunaan adriamycin dan cyclophosphamide