

# **BAB I**

## **PENDALUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Kanker merupakan satu dari sepuluh penyebab utama kematian. Kematian akibat kanker mengalami kenaikan setiap tahunnya dan diperkirakan memiliki angka kejadian 10 per 100.000 penduduk wanita.<sup>1, 2</sup>

Kementerian Kesehatan RI melaporkan bahwa pada tahun 2007 kanker payudara menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh RS di Indonesia (16,85%), disusul kanker leher rahim dengan 16 per 100.000 penduduk wanita. Pada negara maju, kanker payudara juga merupakan kanker solid yang mempunyai insiden tertinggi nomor satu. Di AS dilaporkan bahwa pada tahun 2004 diperkirakan ada 215.990 orang wanita didiagnosis menderita kanker payudara.<sup>4</sup>

Jawa Tengah pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 3.884 kasus (36,83%) dari seluruh kasus tumor ganas. Semarang pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 749 kasus atau 19,62% dari keseluruhan kasus tumor ganas payudara di Jawa Tengah.<sup>5</sup> Data dari Departemen Kesehatan RI hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan peningkatan angka kematian karena tumor ganas payudara.<sup>6</sup>

Telah diakui bahwa hubungan antara inflamasi kronik dan kanker melibatkan jalur sitokin dan mediator inflamasi, yang berkerja pada langkah yang berbeda dari tumorigenesis.

*Cyclooxygenase* (COX) adalah keluarga enzim, yang mengkatalisasi langkah yang dibatasi-jumlah dari biosintesis prostaglandin. Keluarga ini terdiri dari 3 anggota: *Cox-1* yang selalu diekspresikan, yang terlibat dalam homeostasis; isoform *Cox-2* yang dapat diinduksi, yang di upregulasi selama inflamasi dan kanker, dan *Cox-3*, diekspresikan pada otak dan medula spinalis, yang fungsinya masih belum diketahui. *Cox-2* dideskripsikan dapat memodulasi proliferasi dan apoptosis sel utamanya pada tumor solid, misalnya, kanker kolorektal, kanker payudara, dan kanker prostat, dan yang lebih baru, pada keganasan hematologi.<sup>7</sup> Proses stimulasi *Cox-2* adalah bidang yang menjanjikan yang diteliti oleh berbagai kelompok penelitian.

Cyclooxygenase-2 (COX-2) meningkatkan invasi sel kanker payudara. Ekspresi berbagai faktor proangiogenik dan proinvasif telah dihubungkan dengan ekspresi tinggi *Cox-2*. Namun, apakah faktor-faktor ini penting untuk invasi kanker payudara yang dimediasi oleh *Cox-2*, dan mekanisme yang meningkatkan ekspresi *Cox-2* dari faktor-faktor ini masih tidak diketahui.<sup>7</sup>

Sejumlah penelitian telah menunjukkan kadar tinggi protein cyclooxygenase-2 (COX-2) pada tumor padat. Pada kanker payudara, ekspresi *Cox-2* merupakan prediktor buruknya penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan sebagai penanda metastatik yang tinggi.<sup>7</sup>

Eksresi *Cox-2* lebih tinggi pada metastasis tumor dan berhubungan dengan penyebaran ke kelenjar getah bening dan metastasis jauh. *Cox-2* meningkatkan invasi sel-sel kanker payudara secara *in vitro* dan *in vivo*.

Kadar tinggi *Cox-2* telah dihubungkan dengan peningkatan ekspresi VEGF, *pro-urokinase type plasminogen activator* (Pro-uPA), interleukin-11, dan interleukin-8 (*IL-8*) pada sel kanker payudara. Namun, apakah faktor-faktor ini penting untuk invasi kanker payudara yang dimediasi *Cox-2*, dan mekanisme dimana *Cox-2* meningkatkan ekspresi faktor-faktor ini masih tidak diketahui. Hasil *microarray* penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekspresi *Cox-2* yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan kadar *IL-8*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Cox-2* menggunakan jalur PKC/*IL-8*/uPA untuk meningkatkan invasi sel kanker payudara.<sup>8</sup>

Dengan tujuan untuk mengidentifikasi faktor yang terlibat dalam progresi kanker payudara pada manusia, kami ingin mengidentifikasi interleukin (*IL*)-8 sebagai faktor kunci yang terlibat dalam invasi dan angiogenesis kanker payudara.

Terapi kanker payudara meliputi pembedahan, radiasi, hormonal dan kemoterapi.<sup>9</sup> Terapi tersebut seringkali tidak terjangkau oleh masyarakat, maka dicari obat tradisional untuk pengobatan kanker. Ada beberapa kelebihan penggunaan obat tradisional, harganya lebih murah karena dapat dibudidayakan, mudah didapat dan diharapkan efek samping lebih minimal dibanding obat antikanker sintetik.<sup>10</sup>

Dari berbagai penelitian dilaporkan bahwa banyak penderita kanker lebih memilih penggunaan tanaman obat sebagai alternatif untuk penyembuhan.<sup>11</sup> Berdasarkan penelitian J. O. Olayemi and E. O. Ajaiyeoba (2007), Gembili (*Dioscorea esculenta*) yang telah diambil ekstrak kasarnya berupa steroid saponin *dioscin* dan *diosgenin* diberikan secara oral ke mencit wistar dengan dosis 100-200 mg/Kg BB yang kemudian di induksi karagenan sebagai penginduksi oedema, menunjukkan penghambatan inflamasi yang signifikan. Penelitian untuk mengkaji aktivitas antikanker dari tanaman yang diduga mempunyai khasiat antikanker penting dilakukan dalam usaha mencari dasar ilmiah penggunaan tanaman tersebut untuk pengobatan kanker oleh masyarakat. Agar penggunaan obat atau tanaman obat menjadi rasional, harus didasarkan pada patofisiologi kanker serta mekanisme kerja obat dalam mengobati kanker.<sup>12</sup> Disamping itu mekanisme kematian sel kanker juga perlu diketahui, salah satunya dengan melihat pengaruh ekstrak gembili (*Dioscorea esculenta*) terhadap ekspresi enzim *Cox-2* dan *IL-8* pada adenokarsinoma mamma mencit C3H.

Penelitian akan dilakukan dengan menggunakan mencit betina *strain* C3H yang telah diinokulasi bubur tumor lalu tumbuh tumor yang kemudian disondekan ekstrak gembili dengan tiga dosis berbeda agar didapatkan hasil yang signifikan.

## **1.2. Perumusan Masalah**

1. Apakah terdapat penurunan ekspresi enzim *Cox-2* pada adenokarsinoma mammae mencit betina C3H yang diberi ekstrak gembili dengan yang tidak diberi ekstrak gembili ?
2. Apakah ada penurunan ekspresi *IL-8* pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi ekstrak gembili dengan yang tidak diberi ekstrak gembili ?
3. Apakah ada hubungan antara ekspresi enzim *Cox-2* dengan ekspresi *IL-8* pada sel adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi ekstrak gembili

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **Tujuan umum**

Membuktikan adanya penurunan ekspresi enzim *Cox-2* dan ekspresi *IL-8* pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi ekstrak gembili (*Dioscorea esculenta*), dengan yang tidak diberi ekstrak gembili

### **Tujuan khusus**

1. Membuktikan adanya penurunan ekspresi enzim *Cox-2* dan *IL-8* sel tumor pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang diberi ekstrak gembili (*Dioscorea esculenta*).
2. Membuktikan adanya penurunan ekspresi enzim *Cox-2* dan *IL-8* sel tumor pada adenokarsinoma mammae mencit C3H yang tidak diberi ekstrak gembili (*Dioscorea esculenta*).

3. Menganalisis penurunan ekspresi enzim Cox-2 dan IL-8 sel tumor pada adenokarsinoma mamma mencit C3H yang diberi ekstrak gembili (*Dioscorea esculenta*).

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan informasi tentang penggunaan ekstrak gembili dalam terapi kanker payudara.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia, tentang dapat tidaknya ekstrak gembili dipergunakan sebagai terapi.

## 1.5. Orisinalitas

Tabell.

Penulis	Judul / penerbit	Desain	Hasil
Ann-Marie Simeone, Rene Nieves-Alicea, Vanity C McMurtry, Stephen Colela, Ralf Krahe, Ana M. Tari	Cox-2 uses the protein kinase C/interleukin-8/urokinase-type plasminogen activator to increase the invasiveness of breast cancer cells	Eksperimental	Cox-2 menggunakan jalur protein kinase C/interleukin-8/urokinase-type plasminogen activator untuk meningkatkan kemampuan invasi sel kanker payudara <sup>8</sup>
Akihisa Harada, Nobuaki sekido, Tohru akahoshi, Takasi Wadha, Naofumi Mukaida, Kouji Matsushima	Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation	Eksperimental	IL-8 memainkan peran penyebab dalam inflamasi akut dengan merekrut dan mengaktifkan neutrofil <sup>22</sup>
Olayemi J.O, Ajaiyeoba E.O.	Anti-inflammatory studies of yam (Dioscorea esculenta) extract on wistar rats.	Eksperimental	Gembili adalah penghambat inflamasi yang signifikan dengan dosis 100-200 mg/KgBB pada tikus wistar <sup>10</sup> .
Wang LJ, Wang Y, Chen SW, Ma JS, Fu Q, Wang BX	The antitumor activity of Diosgenin in vivo and in vitro	Eksperimental	Diosgenin mempunyai aktivitas antitumor yang jelas pada sel S-180, Hep A, U14 in vivo dan sel L929, HeLa, MCF in vitro <sup>34</sup>
Matthew J. Kaskiw, Mary Lynn Tassotto, Mac Mok, Stacey L. Tokar, Roxanne Pycko, John Thing, Zi-Hua Jiang	Structural analogues of diosgenyl saponins : Synthesis and anticancer activity	Eksperimental	Pemberian diosgenin terjadi peningkatan aktivitas sitotoksik pada sel HeLa (cervical cancer) dan MCF-7 (breast cancer) <sup>35</sup>

Cryil Sobolewski, Claudia Cerella, Mario Dicato, Lina Ghibelli, and Marc Diederich	The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies	Eksperimental	Peran Cox-2 pada proliferasi sel dan kematian sel pada keganasan manusia <sup>7</sup>
Ying Lin, Ruochun Huang, Lipai Chen, Shiyong Li, Qian shi, Craigh Jordan, Ruo pan-Huang.	Identification of interleukin-8 as estrogen receptor-regulated factor involved in breast cancer invasion and angiogenesis by protein arrays	Eksperimental	Ekspresi IL-8 yang meningkat pada sel kanker payudara berhubungan dengan daya invasi dan angiogenesis dari kanker payudara <sup>23</sup> .

Penelitian ini akan meneliti pengaruh pemberian ekstrak *Dioscorea esculenta* (Gembili) terhadap ekspresi Cyclooxygenase-2 dan Interleukin-8 pada adenokarsinoma mamma mencit C3H.