

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang sering ditemukan di seluruh dunia dengan insidensi relatif tinggi, yaitu 20% dari seluruh keganasan.¹ Kanker payudara adalah penyebab umum kedua terbanyak kematian bagi wanita dan merupakan penyebab kematian paling umum pada wanita usia 45 sampai 55.² Sekitar 600.000 kasus baru ditemukan setiap tahunnya dan 250.000 kasus diantaranya terdapat di negara berkembang, sedangkan 350.000 kasus lainnya terdapat di negara maju.³ Data BRK-IAPI (Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia) 1994 menunjukkan bahwa persentase kanker payudara wanita menduduki urutan kedua tertinggi (11,77%) setelah kanker rahim (17,70%) dari semua kasus tumor.⁴ Di Semarang pada tahun 2011, ditemukan kasus kanker payudara sebanyak 4946 kasus berada pada urutan tertinggi kedua setelah kanker mulut rahim.⁵ Dari hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) Departemen Kesehatan RI menunjukkan angka kematian karena kanker payudara meningkat yaitu pada tahun 1972 : 1,4%, tahun 1980 : 3,4% tahun 1986 : 4,3%, dan tahun 1992 : 4,4%.^{6,7}

Cara pengobatan kanker payudara yang berlaku selama ini adalah dengan pembedahan, radioterapi sitostatika dan hormonal. Kemajuan terbaru dalam imunologi seluler menghasilkan perkembangan terapi berbasis imun. Imunoterapi adalah pengobatan yang merangsang kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk melawan penyakit. Saat ini sedang dikembangkan terapi baru pada kanker berupa imunoterapi, yaitu dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh terhadap tumor yang diharapkan dapat membunuh sel-sel kanker yang tersebar secara sistemik setelah terapi definitif lokal dilakukan.^{8,9}

Banyak obat-obatan herbal yang sudah dilaporkan memiliki efek imunomodulator. Senyawa seperti aucubin (iridoidan), fenolat dan flavonoid telah dilaporkan sebagai imunostimulan.¹⁰ Flavonoid adalah senyawa alami yang memiliki aktivitas reduktor terhadap radikal hydroxyl, superoxide, dan peroxy. Flavonoid (quercetin) memiliki fungsi antioksidan yang menghambat pelepasan ROS oleh netrofil manusia. Dilaporkan potensi antioksidan dari flavonoid (catechin) yang diisolasi dari teh hijau terhadap H₂O₂ dan O₂, antioksidan (flavone-3-hydroxyfarrerol) terhadap netrofil manusia dengan IC₅₀ sebesar 20 mM dan flavonoid (genistein) berpotensi menghambat pembentukan H₂O₂ pada lekosit PMN manusia.^{43,44}

Berbagai studi telah mengungkapkan aktifitas antikanker dari flavonoid, antara lain menghambat berbagai *protein kinase* yang diperlukan

untuk sintesis protein dalam siklus sel, sehingga terjadi penghambatan proliferasi sel. Berbagai flavonoid juga dapat menghambat aktifitas berbagai *growth factor* yang kemudian akan memicu apoptosis.^{44,45,46}

Menurut beberapa peneliti yang meneliti efek kandungan flavonoid pada salah satu herbal medicine. Flavonoid alamiah dapat menstimulasi produksi *Interferon-γ* (IFN- γ) dalam suatu populasi imunosit, yang sangat penting dalam memacu aktivasi CTL (*Citotoxic T Lymphocyte*) dan sel NK (*Natural Killer*) pada sistem perondaan imun terhadap sel-sel kanker yang berperan dalam terjadinya apoptosis dalam sel kanker tersebut.¹²⁻¹⁴

Penelitian awal terhadap ekstrak batang sarang semut menunjukkan adanya kandungan zat aktif berupa flavonoid dan tanin. Pengujian terhadap kadar toksisitas ekstrak tanaman sarang semut juga telah dilakukan dengan pemberian 3 kali 500 – 1000 mgr/hari masih aman sehingga sarang semut termasuk tanaman yang aman untuk dikonsumsi.¹¹

Proliferasi sel adalah pembelahan sel (*cell division*) dan pertumbuhan sel (*cell growth*). Mekanisme yang mendasari dan pengaturan proliferasi sel adalah siklus sel.¹⁵ Populasi sel atau homeostasis jaringan ditentukan oleh kecepatan proliferasi sel, differensiasi dan apoptosis. Tiap sel mempunyai mekanisme pengawasan supaya sel selalu konstan untuk menjaga kestabilan integritas dengan genomnya. Bila terjadi mutasi onkogen maka akan terjadi mekanisme untuk membatasi perluasan atau perbanyakkan sel, dengan penekanan proliferasi dan meningkatkan (*triggering*) apoptosis. Gangguan keseimbangan antara

apoptosis dan proliferasi adalah faktor penting untuk terjadinya perkembangan dari tumor (*tumorigenesis*) dan progresi tumor.¹⁴⁻¹⁷

Ukuran tumor sangat bermanfaat untuk menilai respon terapi dan merupakan variabel prognosis yang penting dalam kasus karsinoma payudara. Ukuran tumor secara langsung berhubungan dengan peningkatan probabilitas metastasis regional, keterlibatan kelenjar limfe, peningkatan rekurensi dan kematian.^{18,19}

Ki67 pertama kali dideskripsikan pada tahun 1983 oleh Johannes Gerdes dan rekan, digunakan sebagai penanda untuk proliferasi sel.²² Ki-67 terdeteksi pada semua fase siklus sel.²⁰ Ki-67 terletak pada lengan panjang kromosom 10 manusia. Protein isoform "besar" Ki-67 memiliki berat molekul 359 kD, dan isoform, "kecil" berat 320 kD. Waktu paruh protein Ki-67 sekitar 60 sampai 90 menit. Ki 67 yang tinggi berhubungan dengan perubahan respon kemoterapi, Ki 67 yang tinggi mempunyai prognosa yang buruk.²¹ Informasi tentang fraksi pertumbuhan tumor dapat digunakan dalam penilaian kelas tumor, dan dalam tumor yang telah dipelajari pada pewarnaan Ki67, korelasi yang sangat signifikan antara Ki67 pewarnaan dan derajat keganasan.²²

Berdasarkan uraian di atas perlu dilakukan penelitian uji laboratorik untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak batang tumbuhan sarang semut terhadap proliferasi sel dan diameter massa tumor payudara. Diharapkan dari penelitian ini didapatkan kajian – kajian anti kanker yang berasal dari tumbuhan sarang semut dan sebagai salah satu usaha mencari alternatif pengobatan

kanker dengan efek samping minimal dan murah selain modalitas yang sudah ada sekarang ini.

1.2. Perumusan masalah

Dari uraian di atas, dapat kami simpulkan permasalahan yaitu :

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan proliferasi sel adenocarcinoma mamma antara yang diberi ekstrak sarang semut dengan yang tidak ?
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan penurunan perkembangan massa tumor adenocarcinoma mama antara yang di beri ekstrak sarang semut dan yang tidak ?
- 1.2.3 Apakah terdapat hubungan antara aktifitas proliferasi sel adeno carcinoma mamma mencit C3H pada kelompok yang diberi ekstrak sarang semut dengan perkembangan massa tumor ?

1.3. Tujuan penelitian

- 1.3.1. Tujuan umum :

Menganalisa pengaruh pemberian ekstrak sarang semut terhadap proliferasi sel dan perkembangan massa tumor adenocarcinoma mama mencit C3H yang diberi sarang semut dosis bertingkat secara in vivo.

1.3.2. Tujuan khusus :

- 1.3.2.1. Membuktikan adanya perbedaan proliferasi sel adenokarsinoma mamma mencit C3H antara kelompok yang diberi ekstrak sarang semut dosis bertingkat dan yang tidak diberi ekstrak sarang semut.
- 1.3.2.2 Membuktikan terdapatnya perbedaan perkembangan massa tumor adenocarcinoma mamma mencit C3H antara kelompok yang diberi ekstrak sarang semut dosis bertingkat dengan yang tidak diberi sarang semut.
- 1.3.2.3 Menganalisis hubungan antara aktifitas proliferasi sel tumor adenocarcinoma mamma mencit C3H dengan perkembangan massa tumor pada kelompok yang diberi ekstrak sarang semut bertingkat dibandingkan dengan yang tidak.

1.4. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan :

- 1.4.1 Memberikan informasi ilmiah tentang pemakaian ekstrak sarang semut terhadap respon imunoselluler penderita kanker payudara.
- 1.4.2 Memberikan kontribusi terhadap ilmu di bidang imunologi, onkologi dan herbal medicine.

1.5. Keaslian penelitian

Tabel 1. Penelitian tentang tumbuhan sarang semut.

Penulis	Judul / penerbit	Hasil
Hertiani T, Sasmito E, Sumardi, Ulfah M.	Preliminary study on immunomodulatory effect of sarang-semut tubers <i>Myrmecodia tuberosa</i> and <i>Myrmecodia pendens</i> . OnLine Journal of Biological Sciences 2010; 10(3): 136 – 41.	Seluruh ekstrak meningkatkan aktifitas proliferasi limfosit dan fagositosis makrofag secara signifikan dibanding kontrol. Aktifitas proliferasi limfosit tertinggi ditunjukkan pada uji dengan fraksi ethyl acetate <i>M. pendens</i> (50 µg mL ⁻¹), aktifitas fagositosis makrofag tertinggi ditunjukkan pada uji dengan ekstrak ethanol <i>M.tuberosa</i> (50 µg mL ⁻¹).
Soeksmanto A, Subroto MA, Wijaya H, Simanjuntak P.	Anticancer activity test for extracts of sarang semut plant (<i>Myrmecodya pendens</i>) to HeLa and MCM-B2 cells. Pakistan Journal of Biological Sciences. 2010; 13: 148 – 51.	Ekstrak air, n-buthanol, dan ethylacetat tumbuhan sarang semut (<i>Myrmecodia pendens</i>) mampu menghambat pertumbuhan sel HeLa dan MCM-B2, yang diduga merupakan efek dari senyawa flavonoid dan tannin yang terkandung dalam ekstrak tersebut.
Sumarno, Kasno, Wijayahadi N	Pengaruh ekstrak sarang semut (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr. & Perry) terhadap aktifitas proliferasi sel dan indeks apoptosis kanker payudara mencit C3H [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2010.	Terdapat perbedaan bermakna (p< 0,05) aktifitas proliferasi sel kanker pada ketiga kelompok yang diberi ekstrak <i>M. pendens</i> (dosis 4; 8; 16 mg/hari) dibanding kontrol, peningkatan dosis tidak diikuti penurunan aktifitas proliferasi. Terdapat perbedaan bermakna indeks apoptosis (p< 0,05) pada ketiga kelompok yang diberi ekstrak <i>myrmecodia pendens</i> dibanding kontrol, peningkatan dosis tidak diikuti peningkatan indeks apoptosis.
Wibawa IMAY, Sukardiman	Uji toksisitas akut dan uji teratogenik ekstrak etanol 96% umbi sarang semut (<i>Myrmecodia armata</i> DC.) pada mencit [skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2010.	Ekstrak etanol umbi sarang semut (<i>Myrmecodia armata</i> DC.) dengan dosis 1,23; 3,68; dan 6,13 g/kg BB tidak menimbulkan efek toksik dan efek teratogenik pada mencit.
Balqianur T, Sukardiman,	Uji aktivitas antikanker fibrosarkoma ekstrak etanol umbi	Pemberian ekstrak etanol umbi sarang semut (<i>Myrmecodia armata</i> DC.) dengan

Rahman A	sarang semut (<i>Myrmecodia armata</i> DC.) pada mencit yang diinduksi benzo(a)pirena [skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2009.	dosis 2,73 mg/20 g BB menunjukkan aktivitas antikanker terhadap fibrosarkoma pada mencit yang diinduksi dengan benzo(a)pirena, yang hampir setara dengan kontrol positif menggunakan siklofosamid dengan dosis 0,45 mg/20 g BB.
Rufaidah NA, Sukardiman	Uji aktifitas kemopreventif kanker dari ekstrak etanol umbi sarang semut (<i>myrmecodia armata dc</i>) terhadap induksi kanker fibrosarcoma mencit secara in vivo [skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2009.	Ekstrak umbi sarang semut (<i>Myrmecodia armata DC</i>) dengan dosis 0,4053 g/kg BB dan 0,6755 g/kg BB memiliki aktivitas kemopreventif terhadap kanker fibrosarkoma mencit secara in vivo.
Agegen P, Sukardiman	Uji hepatotoksik ekstrak etanol umbi sarang semut (<i>Myrmecodia armata DC.</i>) pada mencit [skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2009.	Berdasarkan pengukuran aktivitas enzim SGOT dan SGPT serta pemeriksaan histopatologi hati mencit, diketahui bahwa ekstrak etanol umbi sarang semut (<i>Myrmecodia armata DC.</i>) pada dosis 2,702 mg/20 g BB, 8,106 mg/20 g BB, dan 13,51 mg/20 g BB tidak bersifat hepatotoksik.
Zahrah S, Astirin OP, Listyawati S.	Efek teratogenik ekstrak air (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr. & Perry) pada tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i> L.) galur wistar fase organogenesis [skripsi]. Solo: Universitas Sebelas Maret; 2008.	Pemberian ekstrak air sarang semut tidak menyebabkan perbedaan yang bermakna dalam kematian intrauterine, persentase hidupnya fetus, panjang badan, dan berat badan tikus dibanding kontrol.
Kristina D, Listyawati S, Sutarno.	Efek antiinflamasi ekstrak etanol umbi sarang semut (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr. & Perry) pada tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i> L.) [skripsi]. Solo: Univ. Sebelas Maret; 2008.	Inflamasi yang terjadi pada kelompok tikus yang mendapat ekstrak etanol sarang semut lebih kecil dibanding kelompok plasebo, namun masih lebih besar dibanding kelompok tikus yang mendapat natrium diklofenak.
Grahana NA, Astirin OP, Sutarno	Struktur sel dan indeks mitosis sel hepar dan uterus tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i> L) pasca organogenesis setelah pemberian ekstrak sarang semut (<i>Myrmecodia pendens</i> Merr.& Perry) [skripsi]. Solo: Univ. Sebelas Maret; 2008.	Pemberian ekstrak sarang semut menurunkan indeks mitosis sel hepar, namun tidak menurunkan indeks mitosis sel uterus. Ekstrak sarang semut menyebabkan perubahan sel hepar berupa kariolisis, karioreksis, piknosis, dan degenerasi sitoplasma.

Penelitian ini berbeda dari sebelumnya karena penelitian ini akan menganalisis pengaruh pemberian ekstrak tumbuhan sarang semut (*Myrmecodia pendens*, Merr & Perry) dalam dosis bertingkat terhadap proliferasi dan perubahan diameter massa adenocarcinoma mamma mencit C3H