

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Insidensi kanker kolon Pada tahun 2008 di seluruh dunia sudah mencapai 1.233.700 jiwa, merupakan terbanyak 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. *United States Cancer Statistic* mengeluarkan data bahwa sebanyak 142.950 penduduk di Amerika Serikat terdiagnosis menderita kanker kolon baik pada pria maupun wanita, dan sebanyak 52.857 kematian terjadi akibat kanker kolon.¹ Insidensi kanker kolon lebih rendah pada negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Insidensi kanker kolon di kawasan Asia Tenggara menduduki peringkat ke-10 dari seluruh kanker.^{2,3} Profil Kesehatan Indonesia tahun 2008 menunjukkan bahwa kanker kolon menempati urutan ke 8 dari seluruh kejadian kanker yang dirawat inap yang jumlahnya makin meningkat dalam setiap tahunnya.⁴

5FU merupakan analog *fluoropyrimidine* yang bekerja secara spesifik pada siklus sel fase-S dan menginduksi kematian sel. Efek samping pemberian 5FU berupa mielosupresi yang lebih sering terjadi bila diberikan secara injeksi cepat, mukositis, dan diare yang berpotensi terjadi dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit dan infeksi. Toksisitas mielosupresi terutama berupa leukositopenia tergantung dari status performa dan fungsi sumsum tulang sebelum pemberian 5FU.^{10,11} Selain itu, untuk mengurangi toksisitas dapat dilakukan dengan pemberian

5FU secara infus kontinyu, akan tetapi lebih sering terjadi komplikasi berupa *palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome)*.¹²

Leucovorin merupakan folat tereduksi yang dapat meningkatkan aktivitas antitumor 5FU dengan cara memperkuat inhibisi enzim *thymidylate synthase*. Berbagai penelitian clinical trials membuktikan efektivitas kombinasi Leucovorin-5FU dalam hal *Disease Free Survival* maupun *Overall Survival*, dan menurunkan angka mortalitas serta rekurensi.¹³ Penelitian yang dilakukan Johnson dkk membuktikan bahwa pemberian kombinasi Leucovorin-5FU memiliki toksisitas yang rendah dengan aktivitas yang tetap baik pada terapi adenokarsinoma kolon.¹⁴

Penggunaan terapi komplementari terhadap sel kanker menjadi kecenderungan umum di dunia, menurut data yang didapat dari Barnes (2004) sebanyak 74,3% dari total responden 31.044 masyarakat di Amerika Serikat menggunakan minimal satu macam terapi komplementari dan telah menghabiskan biaya total lebih dari \$27 miliar untuk pemakaian terapi komplementari.¹⁵ Salah satu tanaman obat tradisional di Indonesia yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker adalah *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. *Phaleria macrocarpa* mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, resin, tanin dan lain-lain yang berkhasiat sebagai antihistamin, antioksidan, obat darah tinggi, rematik, kencing manis, hingga anti kanker.¹⁶

Polifenol dalam tanaman obat dilaporkan mempunyai kemampuan untuk menghambat aktivasi *Nuclear Faktor Kappa B* (NFKB), suatu *transcription factor* yang berperan penting dalam regulasi molekul pembentukan protein anti apoptosis. Polifenol juga akan mempunyai

efek menginduksi terjadinya apoptosis melalui jalur $TNF-\alpha$, di mana apoptosis sel akan dimulai dari *Fas / TNF-RI receptor*.¹⁸

Senyawa polifenol yang terkandung dalam *Phaleria macrocarpa* juga mempunyai efek memblokir reseptor *growth factor* dan menghambat *Mitogen Activated Protein Kinase* selanjutnya disebut MAPK, pada jalur sinyal *Receptor Tyrosin kinase* selanjutnya disebut RTKs. Penelitian yang dilakukan yang dilakukan oleh Hiroko Deguchi dkk, menemukan bahwa senyawa polifenol mempunyai efek inhibisi pada MAPK. Polifenol juga akan memblokir berbagai RTKs, seperti *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*, *Platelet Derived Growth Factor receptor (PDGF)*, *fibroblast Growth factor Receptor (FGF)* yang sangat berperan dalam mitosis sel.^{18,28}

Nuclear factor kappa B (NFkB) merupakan suatu protein kompleks faktor transkripsi gen yang memiliki peranan penting dalam regulasi respon imun dan inflamasi. Regulasi yang salah terhadap NFkB berhubungan dengan kejadian keganasan.⁴⁵ Penelitian terdahulu, NFkB menjadi regulator proliferasi sel dan melindungi sel terhadap kondisi yang mengarahkan pada apoptosis. *Escarcega et al (2010)* menyatakan bahwa defek NFkB pada sel tumor menyebabkan peningkatan kematian sel tumor dan sel tumor menjadi lebih sensitif terhadap agen anti tumor.⁴⁶

Mutasi DNA pada sel kanker mengakibatkan terjadinya pertumbuhan berlebih sel tertentu yang tidak dapat dihentikan. Untuk menjamin kebutuhan nutrisi sel-sel kanker yang tumbuh cepat tersebut sangat tergantung adanya proses angiogenesis. Angiogenesis ini memerlukan suatu *growth factor (GF)* yaitu *vascular endotelial growth factor (VEGF)* yang diproduksi oleh sel-sel kanker tersebut. Produksi VEGF akan bertambah dan ekspresi reseptor VEGF akan meningkat saat *nuclear factor kappa B (NFkB)* teraktifasi oleh *tumor necrosis factor (TNF)*. VEGF ini mempunyai peranan yang sangat penting pada pertumbuhan massa tumor.^{5,7,8,9}

Inhibisi proses angiogenesis pada tumor dengan menghambat aksi VEGF merupakan strategi terapi yang rasional serta target yang penting pada pengobatan kanker. Tujuan penelitian ini untuk melihat pengaruh pemberian terapi kombinasi *5FU-Leucovorin* dan *Phaleria Macrocarpa* terhadap penurunan prosentase ekspresi NFKB dan VEGF pada tumor kolon tikus *Sprague Dawley*.^{7,8,9}

Perhitungan prosentase ekspresi NFKB dan VEGF dilakukan dengan pengecatan IHC dihitung semua sel tumor yang berwarna chrome (mengekspresikan NFKB) dan berwarna coklat (mengekspresikan VEGF) per 100 sel tumor dari area yang signifikan dengan pembesaran 400x pada 5 lapangan pandang dari tiap preparat, dalam satu blok parafin. Kemudian diambil rata-rata persentasenya. Penghitungan dengan melihat preparat berurutan dari kiri ke kanan sesuai metoda Takao Kato.²⁸

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1 Umum

Apakah pemberian terapi kombinasi *5FU-Leucovorin* dan *Phaleria macrocarpa* dapat menurunkan prosentase ekspresi NFKB dan VEGF pada tumor kolon tikus *Sprague dawley* ?

1.2.2 Khusus

1. Apakah terdapat penurunan prosentase ekspresi NFKB tumor kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi kombinasi *5FU-Leucovorin* dan *Phaleria macrocarpa* dibanding dengan yang mendapat terapi *5FU-Leucovorin* dan plasebo ?

2. Apakah terdapat penurunan prosentase ekspresi VEGF tumor kolon tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi kombinasi *5FU-Leucovorin* dan *Phaleria macrocarpa* dibanding dengan yang mendapat terapi *5FU-Leucovorin* dan plasebo ?
3. Apakah terdapat korelasi antara penurunan prosentase ekspresi NFkB dengan penurunan prosentase ekspresi VEGF tumor kolon pada tikus *Sprague dawley* yang diberi kemoterapi kombinasi *5FU-Leucovorin* dan *Phaleria macrocarpa* maupun *5FU-Leucovorin* dan plasebo ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan *Phaleria macrocarpa* dapat menurunkan prosentase ekspresi NFkB dan ekspresi VEGF tumor kolon tikus *Sprague dawley*.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya penurunan prosentase ekspresi NFkB pada kelompok kombinasi *Phaleria Macrocarpa* dan *5FU-Leucovorin* dibandingkan dengan kelompok yang diberikan *5FU-Leucovorin* dan plasebo.
2. Membuktikan adanya penurunan prosentase ekspresi VEGF pada kelompok kombinasi *Phaleria Macrocarpa* dan *5FU-Leucovorin* dibandingkan dengan kelompok yang diberikan *5FU-Leucovorin* dan plasebo.
3. Menganalisis hubungan antara penurunan prosentase ekspresi NFkB dengan penurunan prosentase ekspresi VEGF tumor kolon pada tikus *Sprague dawley* yang diberi

kemoterapi 5FU-Leucovorin dan ekstrak *Phaleria macrocarpa*, atau 5FU-Leucovorin dan plasebo.

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 pada pasien 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 sebelumnya yang telah dilakukan antara lain :

Tabel 1. Keaslian penelitian

Penulis	Jurnal	Judul/Penerbit	Simpulan
Tim Editorial PT. Sidomuncul.		Aneka resep mahkota dewa. Nutrend Mahkota Dewa. Jakarta (INA): PT. Sidomuncul;2007. http://smallcrab.com/index.php?option=com_content&task=view&id=67&Itemid=2	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	Daun dan kalus mahkota dewa mengandung metabolit sekunder yang sama yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, dan steroid/triterpenoid, dan terdapat senyawa aktif

		Indonesia, vol 3, no 1; April, 2007; 17-22	<i>polifenol</i> 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 29, 2004; 150-152	Polifenol pada <i>Phaleria macrocarpa</i> memblok berbagai RTKs, seperti <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR), <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i> (PDGF), <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> (FGR.) yang sangat berperan dalam mitosis sel.
Budijitno S., Handojo D., Issakh B., Pudjonarko D., Riwanto I.		Pengaruh Ekstrak mahkota dewa (<i>Phaleria Macrocarpa</i>) 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
Riwanto I., Budijitno S., Dharmana E., Handojo 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

