

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Angka kejadian kanker setiap tahunnya mengalami peningkatan, di Indonesia *carcinoma mammae* merupakan kanker terbanyak kedua setelah *carcinoma servix* dan lebih dari 50% penderita *carcinoma mammae* ditemukan pada stadium lanjut (Kurnia *et al.*, 2008). Berdasarkan data peringkat angka kejadian penyakit keganasan adalah kanker payudara (sekitar 2.762.000), kanker kolorektal (1.140.000), kanker endometrium (590.000), dan kanker serviks (248.000) (SEER, 2012). Berdasarkan data tersebut, kanker payudara menduduki peringkat paling tinggi. Saat ini metode yang digunakan untuk menanggulangi kanker adalah pembedahan, pemberian radioterapi, dan kemoterapi. Namun, metode tersebut belum memberikan hasil yang memuaskan malah sering kali memberikan efek samping yang sangat merugikan bagi penderita. Oleh karena itu, perlu dipikirkan cara penanggulangan dengan memberikan bahan obat yang dapat membunuh sel kanker dan memberikan efek samping sekecil mungkin. Salah satu upaya untuk menanggulangi kanker adalah dengan memanfaatkan jenis tanaman yang berkasiat obat sebagai contoh tanaman galing (*Cayratia trifolia*).

Bahan kimia yang dikandung oleh *Cayratia trifolia* adalah stilbenes (seperti: piceid, resveratrol, viniferin, dan ampelopsin), kaempferol, quercetin (Kumar, 2011). Beberapa peneliti melaporkan bahwa kaempferol merupakan

bahan kimia yang digunakan sebagai anti angiogenesis pada terapi kanker ovarium (Luo, 2009).

Pada kanker yang ganas tersusun sebagai struktur kelenjar pada epitel kolorektal untuk pertumbuhan dan metastasis diperlukan proses angiogenesis. VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) disebut juga VPF (*vascular permeability factor*) merupakan faktor proangiogenik paling penting dan paling banyak diekspresikan pada berbagai tipe kanker. VEGF berasal dari famili faktor pertumbuhan secara khusus ditargetkan sel endotel untuk meningkatkan permeabilitas sel endotel melalui kaskade transduksi sinyal MAPk (*mitogenactivated protein kinase*) dengan melonggarkan sambungan antara sel endotel dalam kompleks *cadherin*. Pemutusan vaskularisasi tersebut penting untuk memulai angiogenesis karena menyebabkan beberapa protein seperti MMPs (*matriks metalloproteinase*) dideposit dalam cairan ekstraseluler.

MMPs memecah matriks ekstraseluler untuk memungkinkan sel endotel migrasi dan menginvasi daerah yang berdekatan dengan kanker. Angiogenesis merupakan proses terbentuknya pembuluh darah baru. VEGF berkontribusi dalam neovaskularisasi tumor yang berespon untuk meningkatkan kebutuhan pengiriman nutrisi dan oksigen, hal ini dibutuhkan untuk kelangsungan hidup sel tumor. VEGF dapat dihasilkan oleh kanker itu sendiri, oleh jaringan sekitar atau oleh makrofag dan fibroblast.

*Matrix Metalloproteinase-9* (gelatinase B) merupakan anggota famili metaloproteinase yang berperan dalam mendegradasi komponen membrana

basalis, barier penting pertama yang diterobos oleh sel kanker ketika memulai invasi ke jaringan lain. Enzim ini berperan secara spesifik dalam perkembangan dan invasi dari beberapa kanker. Kadar MMP-9 yang tinggi akan menyebabkan proses degradasi jaringan menjadi lebih cepat dan dengan demikian proses invasi sel kanker akan berlangsung lebih mudah (Hemati *et al.*, 2010).

Sel kanker memicu aktivitas makrofag, dengan adanya MAF (*Macrophage Activating Factor*) makrofag memicu aktivitas TAM dan CTL (*Cytotoxic T - Lymphocyte*) / sel NK, serta sel NK (*Natural Killer Cell*) mengeluarkan sitokin INF- $\gamma$  dan IL-10. TAM (*tumor associated magrophage*) memicu sekresi MMP – 9. Serta sel kanker juga mengeluarkan MMP-9 dan TAM juga mengeluarkan VEGF, angiopoitin, dan FGF. Sel kanker memerlukan nutrisi dan sel kanker keluar maka terjadi degradasi matrix ekstraseluler dan migrasi sel malignant. Sel kanker memproduksi VEGF yang berkontribusi dalam neovaskularisasi tumor yang berespon untuk meningkatkan kebutuhan pengiriman nutrisi dan oksigen, hal ini dibutuhkan untuk kelangsungan hidup sel kanker, sehingga terjadi metastasis pada sel kanker.

Pada penelitian Bergers *et. al.*, (2000) menunjukkan bahwa MMP-9 mempunyai peranan sebagai komponen angiogenik saat terjadi kanker dan mempunyai fungsi untuk meningkatkan kemampuan angiogenesis VEGF, serta MMP-2, dan MMP-7 terekspresi pada sel endotel vaskular tumor. Saat berlangsungnya proses degradasi matriks ekstraseluler, MMP juga dapat

mengaktivasi beberapa faktor pro-angiogenik seperti VEGF, bFGF (*basic fibroblast growth factor*) atau TGF- $\beta$  yang berperan dalam memfasilitasi angiogenesis tumor (Amalinei *et. al.* 2010; Chen, 2011).

Pada penelitian Irianiwati,dkk tentang korelasi antara TAM, MVD, ekspresi VEGF dan MMP-9 antara lesi fibrokistik, lesi atipi dengan karsinoma payudara, serta korelasinya dengan derajat histologis dan stadium menunjukkan bahwa TAM, MVD dan MMP - 9 terekspresi lebih tinggi secara signifikan pada kanker payudara dibandingkan dengan fibrokistik dan atipikal lesi. Hal ini menunjukkan bahwa protein tersebut terekspresi, pada tingkatan kanker yang diamati, menunjukkan bahwa hasil ekspresi TAM, MVD, VEGF dan MMP - 9 memiliki peran penting dalam perkembangan histologis, dan grading histologis. Pellikainen et al menemukan bahwa MMP - 9 terekspresi tinggi dalam sel karsinoma, sedangkan MMP - 9 pada stroma terekspresi positif yang berhubungan dengan faktor agresif. Angiogenesis pada karsinoma payudara berhubungan dengan derajat histology serta stadium maka perlu diteliti agar terapi dan prognosis karsinoma dapat ditentukan lebih tepat.

Penemuan terapi anti - angiogenesis sangat diperlukan untuk menghambat pertumbuhan dan metastasis dari sel kanker, untuk menurunkan metastasis pada sel kanker bisa dilakukan dengan pemberian suatu senyawa seperti senyawa flavonoid, senyawa kimia tersebut terkandung dalam tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin), mengandung senyawa aktif *Resveratrol*, *Delphinidin / Malvidin* dan *Quercetin*. (Tapas *et al.*, 2008; Road *et al.*, 2008; Singh *et al.*, 2012).

Flavonoid memiliki kecenderungan untuk mengubah atau memodulasi aktivitas sejumlah sistem enzim yang terlibat dalam transduksi sinyal pada permukaan sel, fungsi kekebalan tubuh, transformasi sel, pertumbuhan tumor dan metastasis. Dan tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) sebagai bahan uji mengandung senyawa aktif *Resveratrol*, *Delphinidin* / *Malvidin* dan *Quercetin*. Kandungan senyawa kimia dari tumbuhan ini memiliki efek imunomodulator, yang berpotensi menghambat angiopoitin dan FGF serta angiogenesis menurun, neovaskularisasi menurun sehingga metastasis pada sel kanker dapat dihambat. Dari hasil penelitian ilyas yusuf tahun 2014, dengan pemberian ekstrak etanol *Cayratia trifolia* L (Domin) dapat meningkatkan makrofag dan CTL/NK sel sehingga metastasis pada sel kanker juga dapat dihambat. Sampai saat ini pengaruh *Cayratia trifolia* L (Domin) terhadap ekspresi VEGF dan MMP - 9 terutama dalam mekanisme angiogenesis dan metastasis pada sel kanker masih belum diketahui. Maka perlu dilakukan penelitian tentang ‘‘Pengaruh ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) terhadap penurunan ekspresi MMP- 9 dan VEGF pada sel kanker’’. Penelitian dilakukan pada model hewan coba tikus putih yang mengalami kanker dengan menginduksi bahan karsinogen DMBA (7,12 – *Dimethylbenz(a) anthracene*) dosis 20 mg/kg berat badan 2 kali seminggu secara oral (intragastrik) selama 5 minggu (Pratiwi, 2009). Berdasarkan latar belakang diatas maka muncul suatu permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domain) terhadap penurunan ekspresi *Matrixmetalloproteinase-9* (MMP - 9) pada tikus putih model kanker payudara ?
2. Apakah ada pengaruh ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domain) terhadap penurunan ekspresi *Vascular endothelial growth factor - A* (VEGF-A) pada tikus putih model kanker payudara ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menjelaskan pengaruh ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) terhadap ekspresi MMP-9 dan VEGF pada proses angiogenesis dan metastasis pada sel kanker.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) terhadap penurunan ekspresi *Matrixmetalloproteinase - 9* (MMP - 9) pada tikus model kanker payudara.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) terhadap penurunan ekspresi *Vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A) pada tikus model kanker payudara.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Sebagai bahan informasi ilmiah tentang pengaruh tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) terhadap penurunan ekspresi *Matrixmetalloproteinase - 9* (MMP - 9) dan *Vascular endothelial growth factor -A* (VEGF -A) pada tikus model kanker payudara.

### **1.4.2 Manfaat Klinik**

Manfaat klinik yang diharapkan dari penelitian ini adalah untuk dasar pengembangan dari tumbuhan *Cayratia trifolia* L (Domin) sebagai terapi anti-angiogenesis dan dapat menghambat proses metastasis dengan melihat ekspresi *Matrixmetalloproteinase - 9* (MMP - 9) dan *Vascular endothelial growth factor -A* (VEGF -A) pada tikus model kanker payudara.