

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kejadian kanker setiap tahun nampaknya mengalami peningkatan. 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 *et al.*, 2012), berdasarkan data ini kanker payudara menduduki peringkat paling tinggi. Saat ini metoda yang digunakan untuk menanggulangi kanker adalah: pembedahan, pemberian radioterapi dan kemoterapi, namun dari modalitas tersebut belum memberikan hasil yang memuaskan malah seringkali memberikan efek samping yang sangat merugikan pasien. Oleh karena itu perlu difikirkan cara penanggulangannya yaitu 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 diantaranya tanaman galing (*Cayratia trifolia*).

Mekanisme kerja pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) pada penanggulangan pertumbuhan sel kanker payudara sampai saat ini belum jelas. Beberapa penelitian pada obat herbal tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dapat digunakan sebagai obat kemoterapi kanker payudara dengan efek samping yang minimal. Pengobatan dengan obat tradisional tanaman galing (*Cayratia trifolia*) tidak banyak memakan biaya dan efek sampingnya minimal dibanding kemoterapi yang memerlukan banyak biaya serta mempunyai efek

samping yang menambah penderitaan pasien. Ide penelitian dilakukan berawal dari melihat pengobatan kanker dengan cara kemoterapi yang membuat banyak penderita penyakit kanker menghentikan terapi, karena mengalami efek samping. Harapannya dengan menggunakan obat herbal tanaman galing (*Cayratia trifolia*), dapat mengurangi efek samping dan menghambat pertumbuhan kanker. Apabila obat penanggulangan kanker yang ditemukan memiliki sifat seperti kemoterapi dan radioterapi maka semakin banyak penderita kanker yang mengalami kematian, oleh sebab itu peneliti berupaya untuk mendapatkan bahan tanaman yang dapat merusak sel kanker, namun memberikan efek minimal. Telah dilaporkan oleh Kumar *et al* tahun 2011 bahwa *Cayratia trifolia* mengandung komponen flavonoid yang disebut sebagai *stilben* seperti *piceid*, *kaempferol*, dan *resveratrol*. *Kaempferol* merupakan bahan kimia yang digunakan sebagai anti angiogenesis pada terapi kanker *ovarium* (Luo H *et al.*, 2009). Demikian juga halnya Kimura *et al* tahun 2000 melaporkan bahwa *piceid* merupakan senyawa yang kerjanya dapat menghambat sintesis DNA. Sedangkan pengobatan tradisional di Asia selama ribuan tahun. Pada penelitian *in vitro flavonoid* pada sel tumor, ditemukan berbagai efek anti kanker seperti pertumbuhan sel dan penghambatan aktivitas *kinase*, induksi *apoptosis*, penekanan sekresi matriks *metaloproteinase* dan perilaku invasif tumor. Selain itu, beberapa penelitian telah melaporkan hambatan angiogenesis secara *invivo* dengan diet *flavonoid*. Penelitian *invivo* menunjukkan bahwa makanan tertentu yang mengandung *flavonoid* memiliki aktivitas antitumor. Pola hidroksilasi pada cincin B dari *flavon* dan *flavonol*, seperti *luteolin* dan *quercetin*, tampaknya mempengaruhi kegiatan sel - sel kanker, terutama pada penghambatan aktivitas protein kinase dan anti

proliferasi. *Flavonol* dan *flavon* menargetkan sel enzim permukaan transduksi sinyal, seperti protein *tirosin* dan adhesi fokal *kinase*, dan proses hambatan angiogenesis tampaknya menjadi target penting yang menjanjikan sebagai agen anti kanker. Potensi anti karsinogenik dari *flavonoid* merupakan hal yang unik sebagai agen kemopreventif.

Selain hambatan COX-2, *flavonoid* juga menghambat protein lainnya seperti *Akt* dan *NF- κ B* (Kandaswani *et al.*, 2005). *Akt* mempunyai peranan penting dalam regulasi pertahanan siklus sel dan proliferasi sel kanker, dengan mempengaruhi status fosforilasi berlebihan dari *Akt*. Sehingga blokade signal tersebut menyebabkan hambatan pertumbuhan dengan peningkatan siklus sel dan hambatan apoptosis dari sel kanker (Kandaswani *et al.*, 2005). Protein *c-myc* (*proto-oncogene*) adalah protein yang disandi oleh gen *c-myc*, berfungsi sebagai protein inti sel untuk transkripsi dan replikasi sel dalam siklus sel, sehingga dikelompokkan dalam gen-gen pemicu terjadinya tumor.

C-myc memicu replikasi sel dalam menanggapi sinyal ekstra seluler, berkontribusi dalam metabolisme sel, diferensiasi dan apoptosis. Sifat tumorigenesis *c-myc* berasal dari rangsangan proliferasi sel dan hambatan apoptosis (Yoo *et al.*, 2004).

Diketahui juga bahwa p53 (*wild type*), *Bcl-2* dan *c-Myc* mengatur apoptosis (Yoo *et al.*, 2004). *NF- κ B* adalah faktor transkripsi yang terlibat dalam fungsi seluler yang luas, di antaranya apoptosis dan kontrol siklus sel. *NF- κ B* meregulasi ekspresi beberapa produk gen yang berhubungan dengan karsinogenesis (Kandaswani *et al.*, 2005).

Aktivitas anti invasi dan anti proliferasi berbagai penelitian mengenai penghambat proliferasi (pertumbuhan sel) tumor oleh *flavonoid*. *Quercetin*, *flavonol*, adalah *flavonoid* paling dikenal, sangat berlimpah dalam buah dan sayur, dengan perkiraan asupan harian sekitar 25-30 mg di Eropa. Menurut Kadaswani (2005) yang dikutip dari Suolinna *et al.*, menyatakan bahwa *quercetin flavonoid* memberikan efek penghambatan pertumbuhan *in vitro* pada baris sel tumor ganas, seperti sel *Ehrlich ascites*, L1210 dan P-388 sel-sel leukemia. Edwards *et al.*, mengamati sitotoksik dan aktivitas anti neoplastik secara *in vivo* pada *flavonol*, *flavon* dan *isoflavon*, dan menyatakan bahwa *quercetin* dan *flavonoid* yang lain mengandung *katekol* (5,7,3,4-tetrahidroksi-3-glycosyloxyflavone) memiliki aktivitas anti neoplastik terhadap Walker karsinoma 256. Molnar *et al.*, melaporkan aktivitas anti tumor dari *flavonoid polyhydroxylated* terhadap tumor NK asites / LY pada tikus. Castillo *et al.*, (1989), mengevaluasi aktivitas anti neoplastik dari *flavonol polyhydroxylated* dan melaporkan penghambatan secara *in vivo* pada pertumbuhan sel karsinoma kepala dan leher yang ditanamkan pada hewan model. (Caltagirone *et al.*, 2000).

Quercetin, selain *apigenin*, juga menghambat perkembangan tumor pada model binatang lain. Menurut Yoshida *et al.*, (1999) *Flavonoid polyhydroxylated*, *quercetin* memberikan efek penghambatan yang kuat pada pertumbuhan beberapa baris sel ganas tumor secara *in vitro*, sel-sel kanker payudara manusia (Hokosawa *et al.*, 1999), dan sel skuamosa *Angiogenesis* pada sel kanker sangat penting untuk pertumbuhan tumor, oleh karena itu proses angiogenesis bisa menjadi target penting untuk menekan pertumbuhan tumor dan metastasis. Angiogenesis diperlukan pada hampir setiap langkah perkembangan tumor, metastasis dan

vaskularisasi tumor telah diidentifikasi sebagai penanda prognostik yang kuat untuk grading tumor. Sel endotel adalah unsur utama dari proses angiogenesis dan menjadi target untuk terapi antiangiogenesis. Beberapa strategi antiangiogenesis telah dikembangkan untuk menghambat pertumbuhan tumor dengan menargetkan komponen yang berbeda dari tumor angiogenesis. Agen *chemopreventive* seperti *flavonoid* telah ditunjukkan untuk menargetkan dan menghambat aspek dan komponen dari proses angiogenesis. *Flavonoid* berperan penting sebagai agen kemopreventif dan terbukti dapat menghambat angiogenesis, proliferasi sel tumor dan sel endotel secara *in vitro*. Menurut Kim *et al.*, (2003) Angiogenesis membutuhkan degradasi matriks ekstra seluler yang dimediasi dan dikontrol secara ketat oleh enzim proteolitik ekstraseluler termasuk *matriks metalloproteinase* (MMP) dan *protease serin*, khususnya, *urokinase-type plasminogen activator* (UPA) plasmin sistem. Pada studi tentang mekanisme antiangiogenik dari *flavonoid*, *genistein*, *apigenin* dan *3-hydroxyflavone* dalam puser model sel endotel vaskuler manusia (HUVEC).

Stimulasi serum HUVECs dengan *vaskuler endothel growth factors/fibroblast growth factors* (VEGF/bFGF) ditandai dengan peningkatan produksi MMP-1 dan menyebabkan aktivasi pro MMP2 disertai dengan peningkatan ekspresi TIMP-1. Genistein memblok stimulasi VEGF / bFGF dengan merangsang peningkatan TIMP-1 yang ditandai dengan penurunan ekspresi TIMP-2. Studi ini juga menunjukkan bahwa *genistein*, *apigenin*, dan *3-hydroxyflavone* menghambat angiogenesis secara *invitro*, sebagian melalui hambatan stimulasi VEGF / bFGF 2 yang diinduksi MMP-1 dan ekspresi UPA dan aktivasi pro-MMP-2 dan yang lain melalui inhibitor modulasi TIMP-1 dan

TIMP-2. Pada sel kanker akan terjadi gangguan siklus pengendalian sel, hal ini terjadi karena ada mutasi protoonkogen dan tumor supresor gen (Sudiana *et al.*, 2008). Pada proses siklus pembelahan sel akan terjadi peningkatan aktivitas *siklin* dan *cyclin dependent protein kinase* (CDK) bila terjadi kompleks antara CDK dan *siklin* maka siklus sel mengalami hambatan (Sudiana *et al.*, 2008) selain itu sel kanker yang mengalami proliferasi yang berlebihan mengakibatkan terjadi akumulasi sel yang menginduksi peningkatan prostaglandin oleh *siklooksigenase-2* (Cox-2) (Sudiana, 2008), dimana sel akan dapat mengalami akumulasi bila oksigenasi dan nutrisi terpenuhi sehingga pada kondisi tersebut terbentuk sistem vaskuler atau angiogenesis.

Berdasarkan hal tersebut maka tanaman *Cayratia trifolia* diharapkan selain dapat menghambat sintesis DNA sehingga sel berupaya untuk melindungi diri dengan melepaskan *p53 wild type*. Demikian halnya angiogenesis yang diperankan oleh *vascular endotel growth factor* (VEGF) (Sudiana *et al.*, 2008) juga menghambat siklus pembelahan sel melalui peningkatan *siklin*, khususnya *siklin* yang bekerja di fase G1 adalah *siklin D1* (Zwartet *al.*, 2009), sehingga sel kanker mengalami kematian. Dalam penelitian digunakan hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) yang mengalami kanker payudara dengan cara diinduksi DMBA 10% secara oral.

Berdasarkan latar belakang pemikiran tersebut maka timbulah suatu permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut :

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) secara oral dapat menurunkan jumlah sel yang mengekspresikan cyclin D1 pada jaringan kanker payudara tikus betina (*Rattus norvegicus*)?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) secara oral dapat meningkatkan jumlah sel yang mengekspresikan p53 (*wild type*) pada jaringan kanker payudara tikus betina (*Rattus norvegicus*)?
3. Apakah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) secara oral dapat menurunkan jumlah sel yang mengekspresikan Cox-2 pada jaringan kanker payudara tikus betina (*Rattus norvegicus*)?
4. Apakah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) secara oral dapat menurunkan jumlah sel yang mengekspresikan VEGF pada jaringan kanker payudara tikus betina (*Rattus norvegicus*)?
5. Apakah terdapat penurunan volume kanker payudara pada tikus betina (*Rattus norvegicus*) yang diberikan ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dibandingkan dengan tanpa pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*)?
6. Apakah terdapat hubungan antara penurunan volume kanker payudara dengan ekspresi Cox-2, ekspresi p53 *wild type*, ekspresi VEGF dan ekspresi Siklin D1 pada kanker payudara tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberikan ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) serta bagaimana hubungan antara variable tersebut ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan mekanisme kerja pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) pada penanggulangan pertumbuhan sel kanker payudara.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis penurunan jumlah sel yang mengekspresikan *cyclin* D1 pada jaringan kanker payudara setelah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) pada tikus (*Rattus norvegicus*) secara oral.
2. Menganalisis peningkatan jumlah sel yang mengekspresikan p53 (*wild type*) pada jaringan kanker payudara setelah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) pada tikus (*Rattus norvegicus*) secara oral.
3. Menganalisis penurunan jumlah sel yang mengekspresikan VEGF pada jaringan kanker payudara setelah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) pada tikus (*Rattus norvegicus*) secara oral.
4. Menganalisis penurunan jumlah sel yang mengekspresikan Cox-2 pada jaringan kanker payudara setelah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) pada tikus (*Rattus norvegicus*) secara oral.
5. Membuktikan penurunan volume kanker payudara pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberikan ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) dibandingkan dengan tanpa pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*).
6. Menganalisis volume jaringan kanker setelah pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) pada tikus (*Rattus norvegicus*) secara oral.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Sebagai informasi ilmiah tentang mekanisme kerja pemberian ekstrak etanol tanaman galing (*Cayratia trifolia*) pada penanggulangan pertumbuhan sel kanker payudara.

1.4.2 Manfaat praktis

Sebagai dasar pengembangan penanggulangan kanker payudara.