

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta orang meninggal disebabkan oleh penyakit kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal dan kanker payudara adalah penyebab kematian terbesar setiap tahunnya (Kemenkes, 2015). Diprediksi 11 juta orang terkena kanker setiap tahunnya dan bertambah menjadi 16 juta orang pada tahun 2020 (Lisdawati, 2009). Kanker yang menyebabkan infeksi virus seperti virus hepatitis B atau hepatitis C dan virus human papilloma berkontribusi terhadap 20 % kematian akibat kanker di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Lebih dari 60 % kasus baru dan sekitar 70 % kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya terjadi di benua Afrika, Asia dan Amerika Tengah dan Selatan. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada tahun 2012 menjadi 22 juta pada tahun 2032 (Kemenkes, 2015).

Berdasarkan data *Global Burden Cancer, International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012 dalam Kemenkes (2015) diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi yang dilihat dari umur, yaitu sebesar 43,3 % dan persentase kematian kanker payudara sebesar 12,9 %. Kanker paru tidak hanya jenis kanker dengan kasus baru tertinggi dan penyebab utama kematian akibat kanker pada penduduk laki-laki, tetapi kanker paru juga memiliki persentase kasus baru cukup tinggi pada penduduk perempuan, yaitu sebesar 13,6 % dan kematian akibat kanker paru sebesar 11,1 %. Lebih dari 30 %

terjadi kematian akibat kanker yang disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan, yaitu indeks massa tubuh tinggi, kurang konsumsi buah dan sayur, kurang aktivitas fisik, merokok dan konsumsi alkohol berlebihan. Merokok merupakan faktor risiko utama yang menyebabkan terjadinya lebih dari 20 % kematian akibat kanker di dunia dan sekitar 70 % kematian akibat kanker paru di seluruh dunia. Lebih dari 30 % penyakit kanker dapat dicegah atau ditangani dengan cara mengubah faktor risiko perilaku dan pola makan yang menyebabkan penyakit kanker. Kanker yang diketahui sejak dini memiliki kemungkinan untuk mendapatkan penanganan lebih baik. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya pencegahan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat dalam mengenali gejala dan menangani risiko penyakit kanker sehingga dapat dilakukan pencegahan dan deteksi sejak dini (Kemenkes, 2015).

Pada umumnya sel kanker membutuhkan nutrisi melalui pembuluh darah untuk tumbuh dan berkembang sehingga sel kanker dapat merangsang pengeluaran zat pertumbuhan. Pengeluaran zat pertumbuhan menyebabkan pembentukan pembuluh darah baru yang disebut angiogenesis (Sardjono dan Sandra, 2009). Angiogenesis merupakan salah satu langkah penting dalam pertumbuhan dan metastasis tumor. Tumor adalah sel-sel yang tumbuh secara terus menerus dan tidak terkontrol serta dapat mengarah ke pertumbuhan jinak dan ganas. Perkembangan tumor mulai kecil hingga menjadi neoplasma lokal dan tumbuh lebih besar serta berpotensi sebagai kanker yang bermetastasis (Ribatti *et al.*, 2000).

Pada peristiwa angiogenesis, pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya menjadi permeabel dan semakin luas, kemudian matriks ekstraselular terdegradasi yang diikuti proliferasi dan migrasi sel endotel menuju ke stimulus (Tannock, Hill and Bristow, 2005). Angiogenesis terbentuk karena adanya zat pertumbuhan salah satunya adalah *Platelet*

Derived Growth Factor (PDGF) yang menarik sel pendukung seperti sel *pericytes* dan pembentukan lumen pembuluh darah baru (Cross and Welsh, 2001). Sel kanker yang masuk tahap angiogenesis mensekresi berbagai faktor proangiogenik (zat pertumbuhan) seperti *Basis Fibroblast Growth Factor* (bFGF) (Sardjono dan Sandra, 2009). Pada penelitian ini digunakan induktor atau zat pertumbuhan angiogenesis yaitu *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF). bFGF dikenal juga sebagai FGF-2 merupakan faktor pertumbuhan dengan fungsi angiogenesis dan merangsang stimulasi proliferasi sel endotelial pembuluh darah. Respon bFGF disebabkan oleh adanya ikatan dengan proteoglikan sulfat (HSPGs) pada permukaan sel. *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) memiliki peran penting dalam angiogenesis tumor, invasi dan proliferasi (Cross and Welsh, 2001).

Berbagai upaya dilakukan untuk mengatasi peningkatan kejadian penyakit kanker, baik dalam upaya pencegahan maupun pengobatan kanker. Terapi kanker selama ini dilakukan secara medis melalui operasi, radiasi dan kemoterapi masih dirasa kurang efektif karena dapat menyebabkan kerusakan jaringan, remultiplikasi jaringan dan resistensi (Rizali dan Auerkari, 2003), sehingga perlu dikembangkan terapi yang lebih efektif untuk menekan pertumbuhan kanker, salah satunya dengan menghambat proses angiogenesis. Salah satu upaya penghambatan perkembangan sel kanker adalah dengan menghambat proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) (Jing, Mao-de and Jian-guang, 2006). Penghambatan proses pembentukan pembuluh darah baru atau dikenal dengan penghambatan proses angiogenesis dari kanker menyebabkan pertumbuhan sel kanker menjadi terhambat, kekurangan nutrisi dan mati (Hanahan and Weinberg, 2000). Antiangiogenesis merupakan salah satu cara untuk menghambat pertumbuhan sel kanker karena memiliki sedikit efek toksik pada jaringan dan tidak menyebabkan resistensi (Sheeja and Kuttan, 2007).

Terapi kanker yang dapat digunakan salah satunya adalah celecoxib. Celecoxib adalah obat antiinflamasi non steroid selektif siklooksigenase 2 (*cyclooxygenase [COX]-2 selective NSAID*). Celecoxib bersifat selektif untuk enzim COX-2 (Ekowati, Hamid dan Budiati, 2013). COX-2 adalah enzim dalam bentuk inducibel, dan tidak terdeteksi dalam semua jaringan normal, akan tetapi COX-2 terinduksi oleh berbagai macam inflamasi dan karsinogenesis. Ekspresi COX-2 pada pertumbuhan kanker sangat besar. COX-2 menunjukkan overekspresi pada banyak keganasan, seperti pada organ colon, paru, kelenjar mammae, kelenjar prostat, kandung kemih, abdomen dan esofagus sehingga diduga COX-2 berperan dalam fase promosi dan progresi dari tumor (Rahmawati, Ahmad dan Wahid, 2012). Menurut penelitian Yudhani (2014) terapi kanker dapat menggunakan obat sintesis seperti Tiopurin, 5-Fluorourasil dan Irinotekan. Tiopurin merupakan golongan obat yang terdiri dari 6-merkaptopurin, tioguanin dan azatioprin. 6-merkaptopurin merupakan *prodrug* yang inaktif dan perlu dimetabolisme menjadi tioguanin (TGN) agar bisa berfungsi sebagai agen sitotoksik. 5-fluorourasil merupakan analog urasil yang digunakan secara luas sebagai terapi tumor solid, meliputi kanker kolorektal dan payudara. 5-fluorourasil merupakan *prodrug*, sekitar 5 % 5-fluorourasil yang diberikan akan mengalami aktivasi (anabolisme) menjadi 5-fluoro-2-deoksiuridin monofosfat (5-FdUMP), nukleotida sitotoksik yang berperan sebagai antitumor. Irinotekan merupakan inhibitor topoisomerase I, yang telah diterima oleh FDA sebagai terapi kanker kolorektal stadium lanjut.

Selain obat sintesis, pengembangan obat antikanker yang berasal dari tanaman menjadi salah satu pilihan dalam usaha untuk mencegah kanker melalui penghambatan angiogenesis. Salah satu pilihan tanaman obat yang digunakan sebagai antikanker adalah biji jintan hitam (*Nigella sativa*). Biji jintan hitam (*Nigella sativa*) secara empiris digunakan sebagai antikanker.

Kandungan Biji *Nigella sativa* yang berupa minyak adalah 95,5 % asam-asam lemak. Komponen utama lemak-lemak ini adalah asam linoleat (55,6 %), asam oleat (23,4 %) dan asam palmitat (12,5 %) yang kemungkinan besar mempunyai efek anti karsinogenesis (Rahayu, Achmad dan Ekowati, 2012). Biji jintan hitam (*Nigella sativa*) secara ilmiah telah terbukti mempunyai aktivitas antikanker, baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Ekowati, Rahmani dan Rastuti, 2011). Penelitian dengan menggunakan hewan uji tikus menunjukkan bahwa *Nigella sativa* berpotensi sebagai antiproliferasi dan dapat menghambat proses metastasis pada sel kanker (Yi *et al.*, 2008). Rahayu, Achmad dan Ekowati (2012) menyatakan bahwa *Nigella sativa* mampu mengurangi kerusakan sel paru tikus dan menurunkan aktivitas proliferasi sel paru tikus yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz-(a)-antrasen). Nurani (2012), melaporkan adanya aktivitas antikanker oleh ekstrak etanol biji jintan hitam. Pemberian ekstrak biji jintan hitam yang mengandung timokuinon mampu meningkatkan ekspresi gen-gen aktivator program kematian sel sehingga sel kanker yang berawal bersifat *immortal* (tidak dapat mengalami kematian) menjadi sel yang berumur dan dapat mengalami kematian (Jamil, 2010). Secara *in vitro* timokuinon terbukti memiliki efek antikanker (Hossain *et al.*, 2012).

Angiogenesis dapat diamati secara *in vivo*. Pengujian secara *in vivo* pada angiogenesis telah menunjukkan kemajuan dalam menjelaskan mekanisme kerja beberapa faktor angiogenik dan inhibitor. Model pengamatan yang digunakan untuk mempelajari angiogenesis secara *in vivo* meliputi ruang telinga kelinci, kulit tikus dorsal dan kantung udara, iris dan kornea avaskular dari mata tikus, ikan zebra dan membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB). Pada penelitian ini, peneliti menggunakan membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) sebagai model pengamatan angiogenesis. Uji antiangiogenesis yang dilakukan secara *in vivo*

menggunakan membran korioalantois karena vaskularisasinya yang luas, mudah diamati, mudah dilakukan, murah, masa penelitian lebih pendek, dan diferensiasi pembuluh darah yang baik (Ribatti, 2010). Pada dasarnya membran korioalantois merupakan membran ekstra embrionik yang terbentuk karena penggabungan korion dan alantois pada hari ke-4. Pembuluh darah, lamina basal dan sel otot polos belum terbentuk secara utuh dan tersebar di mesoderm serta berkembang sangat cepat hingga hari ke-8, kemudian menimbulkan pleksus kapiler yang berkaitan erat dengan sel epitel korionik dan membantu pertukaran gas dengan lingkungan luar. Pada hari ke-14, pleksus kapiler terletak di permukaan ektoderm dan berdekatan dengan kulit membran. Proses proliferasi kapiler dengan cepat berlanjut sampai hari ke-11. Setelah itu, mitosis sel endotel menurun dengan cepat, dan sistem pembuluh darah mencapai pengaturan akhir pada hari ke-18 (Ribatti, 2010).

Berdasarkan latar belakang penelitian maka dilakukan penelitian uji aktivitas antiangiogenesis ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa*) untuk mengetahui efek penghambatan angiogenesis dan penurunan jumlah pembuluh darah pada membran korioalantois telur ayam berembrio. Pengamatan antiangiogenesis tersebut dilakukan secara makroskopis dan mikroskopis. Penelitian ini juga dapat menjadi sarana untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam penemuan obat kanker.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa*) mempunyai aktivitas penghambatan angiogenesis pada membran korioalantois telur ayam berembrio melalui pengamatan makroskopis dan mikroskopis jumlah pembuluh darah ?

2. Berapakah dosis optimal ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa*) untuk memberikan aktivitas penghambatan angiogenesis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek penghambatan angiogenesis ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa*) pada membran korioalantois telur ayam berembrio melalui pengamatan makroskopis dan mikroskopis jumlah pembuluh darah.
2. Mengetahui dosis optimal ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dalam menimbulkan aktivitas penghambatan angiogenesis.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Terjadi aktivitas penghambatan angiogenesis pada membran korioalantois telur ayam berembrio setelah pemberian ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa*) yang ditunjukkan melalui berkurangnya jumlah pembuluh darah pada pengamatan makroskopis dan mikroskopis.
2. Diperoleh dosis optimal ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dalam menimbulkan aktivitas penghambatan angiogenesis.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu memberikan informasi tentang aktivitas penghambatan angiogenesis ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa*) melalui pengamatan secara makroskopis dan mikroskopis serta memberikan informasi tentang penggunaan telur ayam berembrio sebagai model pengamatan angiogenesis dalam menguji khasiat obat atau tanaman obat.