

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker telah menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk di Indonesia. Data Badan Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2014 menunjukkan kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di Amerika Serikat setelah penyakit kardiovaskular. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2013, kanker menempati urutan ke-6 penyebab kematian terbesar di Indonesia yang masuk kategori penyakit tidak menular. Insidensi kanker pada hewan banyak dialami oleh anjing dan kucing terutama kanker kelenjar mammae (Depkes RI, 2013). Anjing berusia 8-12 tahun lebih banyak terserang kanker kelenjar mammae (Dhami *et al.*, 2010). Penyebab kanker tidak lepas dari karsinogen yaitu bahan yang dapat memicu terjadinya kanker atau keganasan (Sudiana, 2011).

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan penyebaran sel yang abnormal (*American Cancer Society*, 2015). Sel-sel kanker memerlukan pasokan nutrisi melalui pembuluh darah untuk tumbuh dan berkembang sehingga sel-sel kanker mengeluarkan zat pertumbuhan untuk merangsang pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) untuk memenuhi suplai nutrisinya (Mustafida, 2014).

Beberapa upaya untuk mengatasi meningkatnya kejadian kanker masih banyak menemui kendala, baik dalam upaya pencegahan maupun pengobatan kanker. Pengobatan yang selama ini dilakukan meliputi penyinaran radioterapi, pembedahan dan kemoterapi menggunakan beberapa obat (Novalina, 2003). Penggunaan radioterapi dapat

menimbulkan kerusakan pada jaringan normal di sekitar jaringan yang terkena kanker. Tindakan pembedahan untuk mengangkat jaringan kanker belum sepenuhnya menjamin kesembuhan dan memungkinkan untuk terjadinya remultiplikasi jaringan tersebut. Pemberian kemoterapi antikanker sering tidak efektif karena obat tidak selektif, dan mengakibatkan terjadinya resistensi pada jaringan yang mengalami kanker (Rizali dan Auerkari, 2003), sehingga dibutuhkan suatu usaha dalam menekan angka pertumbuhan kanker, salah satunya adalah dengan menghambat proses angiogenesis.

Pencegahan angiogenesis adalah salah satu cara dalam terapi kanker karena dapat menghambat penghantaran oksigen dan nutrisi menuju sel kanker serta akan mengakibatkan regresi pada sel kanker (Anas dkk., 2009). Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya (Hanahan and Weinberg, 2011). Pada proses pertumbuhan kanker, angiogenesis bertindak untuk memasok oksigen dan nutrisi sehingga mempercepat penyebaran sel kanker ke jaringan sekitarnya (Wu *et al.*, 2008). Semua jenis kanker membutuhkan suplai darah dan oksigen yang cukup untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangannya. Sel kanker akan menimbulkan angiogenesis dengan mensekresikan berbagai faktor proangiogenik seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) (Frisca dkk., 2009). *Basic Fibroblast Growth Factor* merupakan sitokin proangiogenik yang terdapat pada berbagai jaringan dan berfungsi sebagai mediator autokrin dari metagenesis sel endotel secara *in vitro*, khususnya pada angiogenesis (Ueki *et al.*, 1995). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jenie dkk. (2006), pemberian bFGF dimaksudkan untuk menginduksi terjadinya angiogenesis, sebagaimana yang terjadi pada

keadaan kanker, sehingga pengamatan efek antiangiogenesis lebih jelas dan kemungkinan mekanismenya lebih terarah.

Uji aktivitas antiangiogenesis ini dilakukan pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) yang di induksi dengan bFGF. Membran korioalantois adalah membran ekstraembrionik yang mengatur proses respirasi pada embrio dan umum digunakan sebagai model untuk penelitian angiogenesis dan antiangiogenesis karena vaskularisasi yang sangat tinggi dan mudah aksesibilitasnya. Penelitian antiangiogenesis dengan menggunakan TAB memiliki kelebihan yaitu pengamatan terhadap angiogenesis mudah dilakukan, tidak mahal, praktis, metodenya sederhana, sangat representatif dan cocok untuk skrining skala besar dan dapat menggunakan berbagai stimulator secara tunggal atau dengan kombinasi berbagai agen antiangiogenik untuk memeriksa efektivitas inhibitor (Ribatti, 2010).

Pada studi epidemiologis menunjukkan bahwa penggunaan jangka panjang *nonsteroid anti inflammatory drugs* (NSAID) mengurangi risiko kanker usus. Salah satu target dari NSAID adalah siklooksigenase (COX). Banyak yang mengungkapkan bahwa COX-2 bertanggung jawab untuk ketahanan terhadap apoptosis, pertumbuhan tumor, peningkatan angiogenesis yang ditingkatkan dari proses invasi dan metastasis. COX-2 meningkatkan proliferasi sel dengan mempromosikan ketahanan terhadap apoptosis, dan mengaktifkan EGFR dan sinyal ekstra seluler yang diatur pertumbuhan faktor kinase-2 (ERK-2), faktor reseptor-I (IGF-IR) dan faktor pertumbuhan hepatosit (HGF) . COX-2 juga mempromosikan angiogenesis dengan merangsang produksi VEGF, bFGF dan TGF- β . Inhibitor COX-2 secara signifikan menekan pertumbuhan tumor pada pengobatan yang dimulai sebelum atau pada saat inokulasi tumor. Oleh karena itu, COX-2

inhibitor dianggap sebagai agen kemopreventif yang menjanjikan dalam melawan kanker (Irie *et al.*, 2007).

Penggunaan obat antiangiogenesis yang telah dikembangkan beberapa diantaranya *Celecoxib*. Sifat obat tersebut bersifat selektif artinya hanya efektif untuk tahap tertentu saja dari keseluruhan proses angiogenesis. *Celecoxib* adalah obat anti-inflamasi non steroid selektif siklooksigenase-2 (*cyclooxygenase [COX]-2 selective NSAID*). *Celecoxib* bersifat selektif untuk enzim COX-2. *Cyclooxygenase-2* merupakan enzim yang penting untuk inflamasi dan karsinogenesis (Ekowati dkk., 2013). Namun, *Celecoxib* sendiri tidak memiliki penghambatan yang signifikan pada efek pertumbuhan tumor, meskipun *Celecoxib* menghambat angiogenesis. Efek antiangiogenesis dari *Celecoxib* saja tidak cukup untuk menekan pertumbuhan didirikan tumor sehingga perlu kombinasi dengan agen kemoterapi terhadap kanker (Irie., *et al*, 2007). Agen kemoterapi yang banyak digunakan saat ini adalah *5-Fluorouracil* (5-FU) yang merupakan kombinasi dengan obat *Bevacizumab* dalam aplikasi pengobatan antiangiogenesis. Dibandingkan dengan agen kemoterapi yang lain, 5-FU memiliki selektivitas yang tinggi dan efek samping yang ditimbulkan relatif lebih ringan. Meskipun demikian, efektivitas 5-FU tunggal sebagai agen kemoterapi baru mencapai 15% sehingga diperlukan pengembangan agen kokemoterapi untuk meningkatkan efektivitas terapi dengan 5-FU (Meyerhardt *and* Mayer, 2005).

Peristiwa kompleks angiogenesis bergantung pada interaksi matriks ekstraselular sebagai mediator yang menstimulasi migrasi dan proliferasi sel. Fase terawal angiogenesis lebih melibatkan migrasi sel daripada pembelahan sel. Pembuluh darah kapiler utuh atau yang baru saja mengalami perlukaan akan distimulasi oleh faktor angiogenik (bFGF) sehingga terjadi migrasi sel endotel kapiler menuju tempat perlukaan.

Migrasi dari sel heterofil paling awal yang kemudian diikuti oleh infiltrasi dari makrofag untuk menunjang pembentukan pembuluh darah selanjutnya (Zijlstra *et al.*, 2005). Makrofag berasal dari monosit darah yang masuk ke jaringan dengan menempel pada endotel pembuluh darah melalui interaksi dari ligan (Crowther *et al.*, 2001). Makrofag yang teraktivasi mempunyai kemampuan untuk mempengaruhi tiap fase dari proses angiogenesis, seperti mendegradasi matriks ekstraseluler dengan mensekresi MMP-13, menginduksi sel endotelial untuk migrasi atau proliferasi (Sunderkotter *et al.*, 1994). Keberadaan makrofag dalam jumlah yang tinggi pada tumor akan menyebabkan pertumbuhan sel yang terus-menerus (tak terbatas), neovaskularisasi dan metastasis dari sel malignan (Crowther., *et al*, 2001).

Pada penelitian ini akan dibuktikan apakah kombinasi Celecoxib dan *5-Fluorouracil* lebih efektif menunjukkan aktivitas antiangiogenesis terhadap jumlah makrofag pembuluh darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi BFGF dibandingkan dosis tunggal Celecoxib dan dosis tunggal *5-Fluorouracil*.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah kombinasi Celecoxib dan *5-Fluorouracil* menunjukkan aktivitas antiangiogenesis terhadap jumlah makrofag pembuluh darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF ?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui aktivitas antiangiogenesis kombinasi Celecoxib dan *5-Fluorouracil* terhadap jumlah makrofag pembuluh darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF.

1.4. Manfaat Penelitian

Dengan dilakukan penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan aktivitas antiangiogenesis kombinasi Celecoxib dan 5-*Fluorouracil*. Memberikan wawasan tentang penggunaan obat-obatan kombinasi antiangiogenesis dalam hal efektivitas terapi.

1.5. Hipotesis Penelitian

Terdapat penurunan jumlah makrofag pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) setelah pemberian kombinasi *Celecoxib* dan 5-*Fluorouracil* yang diinduksi bFGF.