

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan pertumbuhan yang cepat dan abnormal pada sel, tidak terkontrol, dan tidak terlihat batasan yang jelas dengan jaringan yang sehat serta mempunyai sifat anaplasia, invasi, metastasis dan kecepatan pertumbuhan yang tinggi. Penyakit ini memiliki ciri-ciri adanya gangguan atau kegagalan mekanisme pengaturan multiplikasi pada organisme multiseluler sehingga terjadi perubahan perilaku sel yang tidak terkontrol. Perubahan tersebut disebabkan adanya perubahan atau transformasi genetik, terutama pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan, yaitu protoonkogen dan gen penekan tumor. Sel-sel yang mengalami transformasi terus-menerus berproliferasi dan menekan pertumbuhan sel normal (Achmaddkk., 2011).

Kanker merupakan penyebab kematian sekitar 12% di dunia dan merupakan pembunuh nomor dua setelah penyakit kardiovaskular. Bank Dunia dan WHO (*World Health Organization*) memperkirakan setiap tahun, 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia dan jika tidak dikendalikan, diperkirakan 26 juta orang akan menderita kanker dan 17 juta meninggal karena kanker pada tahun 2030 (Gustia, 2010).

Tidak jauh berbeda di Indonesia, sekitar 270 ribu perempuan di Indonesia meninggal dunia setiap tahun akibat kanker leher rahim atau serviks. Berdasarkan data, setiap tahun sekitar 500 ribu perempuan di Indonesia didiagnosis terinfeksi kanker serviks dan dari jumlah itu, sekitar 270 ribu penderita meninggal dunia. Kanker serviks telah menjadi

pembuluh nomor satu dari keseluruhan kanker di Indonesia dan merupakan penyakit kanker paling umum kedua yang biasa diderita perempuan berusia 20-55 tahun (Kuntari, 2011).

Pertumbuhan kanker tergantung dari sel kanker dan lingkungan sekitar yang mendukung pertumbuhan kanker itu sendiri. Semua jenis kanker membutuhkan suplai darah dan oksigen yang cukup untuk mendukung perkembangannya. Sel kanker akan mengembangkan suatu sistem pada lingkungan di sekitarnya untuk mengarahkan pertumbuhan pembuluh darah yang telah ada menuju ke sel kanker itu sendiri, dan peristiwa ini disebut sebagai proses angiogenesis (Anasdkk., 2009).

Angiogenesis merupakan peristiwa kompleks yang 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 tuah atau yang baru saja mengalami peradangan akan distimulasi oleh faktor angiogenik (bFGF) sehingga terjadi migrasi sel endotel kapiler menuju tempat peradangan (Zijlstra *et al.*, 2005).

Setelah peradangan dimulai, neutrofil menginvasi daerah yang meradang dengan segera untuk melaksanakan fungsinya membersihkan jaringan dari agen infeksi atau toksik. Beberapa jam sesudah dimulainya radang akut, terjadi kenaikan jumlah neutrofil dalam darah kadang-kadang sampai empat hingga lima kali lipat dari 11 jumlah normal 4000 sampai 5000 menjadi 15.000 sampai 25.000 neutrofil permikroliter, keadaan ini disebut neutrofilia. Neutrofilia disebabkan produk peradangan yang memasuki aliran darah, yang kemudian ditransport ke sumsum tulang dan disitu bekerja pada kapiler sumsum dan pada neutrofil yang tersimpan untuk menggerakkan neutrofil-neutrofil ini dengan segera ke dalam sirkulasi darah.

Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah neutrofil yang tersedia pada area jaringan yang meradang (Guyton *and* Hall , 1995).

Produk dari jaringan yang meradang juga menyebabkan neutrofil pindah dari sirkulasi ke dalam daerah yang meradang. Hal ini dilakukan dalam tiga fase yaitu : Marginasi, dimana dinding kapiler dirusak oleh sel neutrofil dan menyebabkan neutrofil melekat. Dengan meningkatnya permeabilitas kapiler dan venula kecil serta hal ini memungkinkan neutrofil lewat dengan diapedesis ke dalam ruangan jaringan. Fenomena kemotaksis menyebabkan neutrofil bermigrasi ke arah jaringan yang cedera.

Dalam beberapa jam setelah dimulai kerusakan jaringan, area ini dipenuhi dengan neutrofil. Karena neutrofil merupakan sel yang telah matang, maka neutrofil siap melakukan fungsinya untuk membuang benda asing dari jaringan yang meradang (Guyton *and* Hall , 1995). Selama radang, lisosom neutrofil merupakan sumber fosfolipase yang penting. Aktivasi fosfolipase ini berguna untuk membebaskan asam arakhidonat dan fosfolipid sel sehingga proses peradangan dapat berlangsung (Kumar dan Robbins, 1995).

Angiogenesis menjadi tahap penting dalam karsinogenesis (proses pertumbuhan kanker). Terbentuknya angiogenesis ini menunjukkan adanya perubahan status sel kanker, dari dorman menjadi maligna. Sel kanker menginduksi terbentuknya angiogenesis dengan mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan (*Vascular Endothelial Growth Factor* atau VEGF dan *basicFibroblast Growth Factor* atau bFGF). *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.

*Basic Fibroblast Growth Factor* (BFGF) memicu transformasi embrionalmesoderm menjadi *hemangioblast*. Terbentuknya *hemangioblast* mengaktivasi VEGF membentuk *angioblast*, selanjutnya *angioblast* berdeferensiasi menjadi sel endotel yang bermigrasi ke arah tepi lumen pembuluh darah (Herman and Papetti, 2002).

Beberapa upaya untuk mengatasi semakin 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 obat-obatan (Novalina, 2003). Penggunaan radioterapi dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan normal disekitar 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 (Auerkari dan Rizali, 2003), sehingga dibutuhkan suatu usaha dalam menekan angka pertumbuhan kanker, salah satunya adalah dengan menghambat proses angiogenesis. Mencegah peristiwa angiogenesis adalah salah satu cara dalam menterapi kanker karena akan menghambat penghantaran oksigen dan nutrisi ke arah sel kanker serta akan mengakibatkan regresi pada sel kanker (Anas dkk., 2009).

Pengembangan obat antikanker saat ini dapat dikombinasikan sesuai dengan fungsinya yaitu untuk menghambat resiko terjadinya kanker. Obat yang digunakan merupakan golongan dari anti inflamasi non steroid (AINS) yang mampu mengurangi resiko terjadinya kanker dengan menghambat

aktivitas COX-2 pada proses angiogenesis. Angiogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah kapiler baru, tidak hanya dibutuhkan untuk pertumbuhan dan metastase tumor, tetapi juga penyembuhan luka dan tukak, sebab tanpa aliran darah yang baik, oksigen dan nutrisi tidak dapat diantarkan ke tempat yang mengalami inflamasi. Bila angiogenesis tidak dihambat, proses inflamasi terus berlanjut diikuti dengan perjalanan nyeri kanker menjadi kronis dan lebih parah (Hidayat, Lelo, dan Widyawati, 2004).

*Celecoxib* merupakan jenis obat antiinflamasi golongan NSAID yang pada penggunaannya tidak hanya berperan sebagai agen terapeutik analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi tetapi juga berperan pada penanganan pencegahan kanker. *Celecoxib* dapat memperlambat proliferasi dan menghambat invasi sel kanker dan membunuh sel kanker. *Celecoxib* sebagai anti kanker berperan dalam intervensinya pada siklus sel (Achmad, dkk., 2011).

*5-Fluorouracil* adalah suatu analog pirimidin, mempunyai atom fluorine yang stabil sebagai pengganti atom hidrogen pada posisi 5 cincin urasil. Fluorine mengganggu konversi *deoxyuridylic acid* menjadi *thymidylic acid* sehingga menghilangkan sel timidin, salah satu prekursor penting untuk sintesis DNA. 5-FU terutama digunakan dalam pengobatan tumor padat yang tumbuh lambat (misal, karsinoma kolorektal, payudara, ovarium, pankreas, dan lambung) (Champe and Harvey, 2009).

*Celecoxib* dan *5-Fluorouracil* merupakan kombinasi obat yang akan dipakai pada penelitian ini. Dari penelitian sebelumnya yang telah dilakukan Irie (2007) menunjukkan bahwa hambatan COX-2 dapat menurunkan PGE2 dengan memodulasi angiogenesis dengan menambah pelepasan peptida angiogenik seperti VEGF, bFGF dan TGF- $\beta$ . COX-2 merupakan *inhibitor* yang menekan pertumbuhan tumor dengan

menghambat angiogenesis pada fase awal proses angiogenesis. Pada saat pemberian *celecoxib* tunggal, *celecoxib* tidak menimbulkan efek penghambatan yang signifikan pada pertumbuhan kanker, meskipun *celecoxib* dapat menghambat proses angiogenesis. Efek antiangiogenesis dari *celecoxib* tidak cukup untuk menekan pertumbuhan kanker itu sendiri, oleh karena itu *celecoxib* dikombinasikan dengan 5-FU yang secara signifikan menghambat pertumbuhan kanker dan 5-FU memiliki efek untuk antiangiogenesis. *Celecoxib* meningkatkan efek antikanker dari 5FU, yang secara signifikan menghambat angiogenesis dan menghambat pertumbuhan kanker dibandingkan dengan pemberian secara tunggal, misalnya *celecoxib* tunggal atau 5-FU tunggal.

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas maka pada penelitian ini akan dibuktikan efek kombinasi *Celecoxib* dan 5-FU dalam menekan tumbuhnya kanker dengan mengamati efek hambatan angiogenesis. Kedua obat ini dapat digunakan sebagai salah satu pilihan antiangiogenesis melalui pengamatan pembentukan jumlah sel polimorfonuklear (PMN). Penelitian ini juga dapat digunakan untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam penemuan obat kanker.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian kombinasi *Celecoxib* dan 5-FU dapat berpengaruh terhadap jumlah sel PMN pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) yang diinduksi oleh bFGF?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi *Celecoxib* dan 5-FU terhadap jumlah sel PMN pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) yang diinduksi oleh bFGF.

## **1.4. Hipotesis Penelitian**

Terdapat pengaruh pemberian kombinasi *Celecoxib* dan 5-FU berapapunurunan jumlah sel PMN pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) yang diinduksi oleh BFGF.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

- 1.5.1.** Dapat diketahui kinerja kombinasi *Celecoxib* dan 5-FU sebagai antiangiogenesis melalui pengamatan jumlah sel PMN.
- 1.5.2.** Telur ayam berembrio dapat dipakai sebagai model *in vivo* pada penelitian angiogenesis sebagai uji khasiat obat / tanaman obat.
- 1.5.3.** Dapat diketahui khasiat kombinasi *Celecoxib* dan 5-FU sebagai obat untuk mengatasi penyakit kanker.