

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kanker adalah istilah umum untuk kelompok besar penyakit yang dapat mempengaruhi setiap bagian dari tubuh. Kanker dapat didefinisikan pertumbuhan sel-sel abnormal yang tumbuh melampaui batas dan yang kemudian dapat menyerang bagian sebelah tubuh dan menyebar ke organ lain. Proses ini disebut sebagai metastasis. Metastasis adalah penyebab utama kematian akibat kanker (WHO, 2012).

Proses terjadinya kanker dapat terjadi melalui beberapa proses yaitu bereproduksi di luar kendali sel yang normal kemudian berinvasi serta membuat koloni di daerah yang secara normal ditempati oleh sel lain. Kebanyakan kanker diperkirakan berasal dari sel tunggal yang mengalami mutasi somatik, tetapi keturunan sel (progeny) ini harus mengalami perubahan-perubahan lebih lanjut, dan mungkin memerlukan beberapa mutasi tambahan sebelum mereka menjadi kanker. Kelainan yang diturunkan ini dapat disebabkan perubahan genetik yaitu perubahan sekuen DNA atau dapat juga karena perubahan epigenetik yaitu perubahan ekspresi dari gen tanpa ada perubahan sekuen DNA (Aziz, 2006).

Faktor yang mempercepat proses penyebaran tersebut yang pertama adalah *Mutation Rate*, yaitu kemungkinan per gen unit atau anggota dari populasi yang akan mengalami perubahan genetik, kedua adalah jumlah individu dalam populasi, ketiga adalah *Rate of Reproduction* yaitu rata-rata jumlah generasi keturunan (progeny) yang dihasilkan per unit waktu dan yang keempat ialah *Selective advantage* yaitu rasio antara jumlah keturunan yang fertil yang hidup per unit waktu dengan jumlah keturunan fertil yang dihasilkan oleh individual non mutan (Aziz, 2006).

Berbagai upaya untuk mengatasi kanker masih banyak mengalami kendala, baik dari segi pencegahan maupun pengobatannya. Pengobatan yang pertama dilakukan ialah dengan deteksi dini, pembedahan, radiasi, kemoterapi, dan terapi paliatif (Aziz, 2006). Pengobatan kanker dengan cara membunuh penyakit dianggap masih kurang efektif karena karsinogen yang terdapat dalam sel kanker masih dapat menyebar ke jaringan lain bersama dengan aliran darah. Oleh karena itu, pengobatan kanker melalui penghambatan angiogenesis lebih efektif dalam mengobati kanker dari pada membunuh sel kanker secara langsung. Selain itu, penghambatan angiogenesis mengakibatkan hambatan pada distribusi nutrisi dan oksigen ke sel kanker juga akan terhambat (Raffi, 2002).

Perkembangan sel kanker berkaitan dengan gen-gen normal yang mengatur pertumbuhan sel kanker yang dinamakan proto-onkogen yang memproduksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Basic Fibroblast Growth Factor* (BFGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor* (TGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Tumour Necrosis Factor* (TNF  $\alpha$ ) (Aziz, 2006).

*Basic Fibroblast Growth Factor* (BFGF) terdiri dari 9 anggota, yaitu BFGF 1-BFGF 9 yang menginduksi multipliasi sel fibroblast dan sel endotelial vascular yang terlihat pada strukturnya menjadi hemangioblast (Aziz, 2006). Hemangioblast mengaktifasi VEGF membentuk angioblast, selanjutnya angioblast berdiferensiasi menjadi sel endotel yang bermigrasi searah tepi lumen pembuluh darah (Papetti dan Herman, 2002).

Penggunaan obat sintetik dapat digunakan dalam pencegahan kanker melalui hambatan angiogenesis dengan pemilihan golongan obat NSAIDs. Dipilih golongan obat tersebut karena berdasarkan (International Journal of cancer, 2007) menunjukkan bahwa penggunaan jangka panjang obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) mengurangi risiko cancer. Salah

satu target dari NSAID adalah siklooksigenase (COX), prostaglandin (PG) COX-2. Banyak laporan telah mengungkapkan bahwa COX-2 bertanggung jawab untuk ketahanan terhadap apoptosis, pertumbuhan tumor, meningkatkan angiogenesis dan ditingkatkan invasi dan metastasis. COX-2 dan PGE2 meningkatkan proliferasi sel dengan meningkatkan ketahanan terhadap apoptosis, dan mengaktifkan EGFR dan *Extracellular Signal-Regulated Kinases-2* (ERK-2), *insulin-like growth factor-I reseptor* (IGF-IR) dan *Hepatosit Growth Factor* (HGF) . COX-2 dan PGE2 juga meningkatkan angiogenesis dengan merangsang produksi VEGF, BFGF dan TGF- $\beta$ . Secara keseluruhan golongan obat ini mampu menemukan bahwa pengobatan mampu menekan pertumbuhan kanker (Papetti dan Herman, 2002).

*5-Fluorouracil* merupakan agen kemoterapi utama yang digunakan untuk terapi kanker kolon. 5-FU adalah antimetabolit yang bekerja secara antagonis dengan timin terhadap aktivitas enzim timidilat sintetase (TS). 5-FU merupakan prodrug, metabolisme 5-FU menghasilkan fluoridin-5'-trifosfat (FUTP) yang bergabung ke dalam RNA dan mempengaruhi fungsinya, dan fluorodeoksiuridilat (FdUMP) yang menghambat replikasi DNA. Mekanisme utama aktivasi 5-FU adalah konversi menjadi fluorouridine monophosphate (FUMP) juga secara langsung oleh orotate phosphoribosyl transferase (OPRT), atau secara tidak langsung via fluorouridine (FUR) melalui aksi berurutan dari uridine phosphorylase (UP) dan uridine kinase (UK). FUMP kemudian difosforilasi menjadi fluorouridine diphosphate (FUDP), yang dapat juga difosforilasi lebih lanjut menjadi metabolit aktif fluorouridine triphosphate (FUTP), atau dikonversi menjadi fluorodeoxyuridine diphosphate (FdUDP) oleh ribonucleotide reductase (RR). Di sisi lain, FdUDP dapat pula di fosforilasi atau difosforilasi menjadi metabolit aktif masing-masing FdUTP dan FdUMP.

Jalur aktivasi alternatif lainnya melibatkan thymidine phosphorylase yang mengkatalisis konversi 5-FU menjadi fluorodeoxyuridine (FUDR), kemudian difosforilasi oleh thymidine kinase (TK) dan menjadi thymidylate synthase (TS) inhibitor, FdUMP. Ada pula enzim Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) yang mengkonversi 5-FU menjadi dihydrofluorouracil yang tidak aktif. (DHFU) adalah rate-limiting step katabolisme 5-FU pada sel normal dan sel tumor, dan proporsi dari pengrusakan menjadi metabolit tidak aktif mencapai 80% ([Longley and Johnston, 2007](#)). *Celecoxib* merupakan suatu antiinflamasi nonsteroid yang mempunyai aktifitas antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Mekanisme kerjanya ialah dengan menghambat sintesa prostaglandin, terutama melalui penghambatan cyclooxygenase-2 (COX-2) (BPOM RI, 2005).

Dari kedua obat tersebut dilakukan kombinasi karena mampu memberikan efek penekan pembentukan pembuluh darah baru, apabila hanya diberikan obat celecoxib saja efeknya ialah seperti pada mekanisme kerjanya hanya sebagai penekan pertumbuhan pembuluh darah, dan apabila dikombinasikan dengan *5-fluorouracil* ialah mampu memberikan penekanan terhadap penyebaran dan penghambatan pembentukan pembuluh darah baru oleh metabolit *fluoro-deoxyuridine monophosphate* (FdUMP), *fluorodeoxyuridine triphosphate* (FdUTP), dan *fluorouridine triphosphate* (FUTP) menjadi metabolit yang tidak aktif (Irie, 2007). Heterofil merupakan suatu sel yang berasal dari sel darah putih salah satunya ialah granulosit. Granulosit mempunyai inti tidak teratur dalam sitoplasma yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, dimana heterofil masuk dalam bagian neutrofil. Heterofil dalam pembentukan pembuluh darah baru berperan sebagai lini pertama yang bermigrasi ketempat infeksi untuk pemberian respon inflamasi atau peradangan pada pembuluh darah baru (Ferro et al.,2004).

Limfosit dalam hal ini akan memberikan respon inflamasi tubuh sebagai akibat invasi pada jaringan. Respon inflamasi ini bertujuan untuk mengeliminasi, menghambat penyebaran pembuluh darah dari satu organ ke organ lainnya, merangsang kemotaksis, pemusnahan intraseluler, fagositosis dan lisisnya jaringan (Irwansyah,2012). 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. 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). Pada penelitian ini dilakukan dengan pemberian obat kombinasi *Celecoxib* dan *5-Fluorouracil* terhadap sel heterofil dan limfosit dalam berbagai dosis pada endotel pembuluh darah membran korioalantois Telur Ayam berembrio yang diinduksi BFGF. Alasan pemilihan Telur pada Penelitian Angiogenesis yaitu karena selama perkembangan embrio ayam akan terbentuk banyak pembuluh darah yang menutupi seluruh permukaan tubuh (Kubon et al., 2010). Dengan banyaknya pembuluh darah yang terbentuk, bila terjadi perubahan pada densitas pembuluh darah dapat dijadikan sebagai indikator kemampuan agen anti-angiogenesis yang diuji (Veeramani et al., 2010). Kelebihan dari penggunaan media MKA ini adalah penanganannya yang mudah dan lebih terjangkau dibandingkan dengan metode lainnya. Selain itu, dengan media MKA ini akan terlihat transparan sehingga memudahkan untuk implantasi dan visualisasi implan (Ribatti et al., 2000).

## **1.2 Perumusan Masalah**

Apakah terjadi penurunan jumlah sel heterofil dan limfosit pada pembuluh darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang diberikan kombinasi obat *5-Fluorouracil* Dan Celecoxib.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui penurunan jumlah sel heterofil dan limfosit dengan histopatologi pada pembuluh darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang *5-Fluorouracil* dan Celecoxib.

## **1.4 Hipotesis Peneliti**

Terdapat penurunan jumlah sel heterofil dan limfosit pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) setelah pemberian kombinasi obat *5-Fluorouracil* dan Celecoxib yang diinduksi BFGF.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat diketahui kinerja kombinasi obat *5-fluorouracil* dan Celecoxib sebagai antiangiogenesis mampu mengatasi jumlah sel heterofil dan limfosit pada penyakit kanker melalui pengamatan histopatologi sel heterofil dan limfosit.