

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan suatu golongan penyakit ditandai dengan adanya pembelahan sel yang berlangsung secara tidak terkendali serta berkaitan dengan kemampuan sel – sel dalam melakukan kerusakan ke jaringan biologis, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Pertumbuhan tidak terkendali tersebut disebabkan kerusakan DNA, berujung adanya mutasi di gen vital mengontrol pembelahan sel yang disebabkan oleh zat karsinogen (Krishna and Makoto, 2000).

Menurut data yang diberikan oleh *Association Cancer Society* bahwa sekitar 1,2 juta kasus kanker berdampak pada kematian penderita sedangkan berdasarkan data dari *The Cancer Atlas*, sekitar 11 kasus kanker yang muncul setiap tahunnya dan akan meningkat menjadi 16 juta kasus pada tahun 2020 (Lisdawati ,2009). Berdasarkan data yang diambil dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO,2015) tahun 2012 penyakit kanker merupakan penyebab utama kematian di dunia dengan jumlah kasus yang terus bertambah. Prevalensi kanker di dunia pada tahun 2012 adalah sekitar 14 juta kasus baru dan 8,2 juta kasus meninggal, dengan peningkatan 70 % kasus baru pada dua dekade berikutnya. Pada benua Asia, Afrika, dan Amerika Utara, terdapat 60 % kasus baru yang muncul setiap tahunnya (WHO,2015).

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang disebabkan oleh peningkatan produksi prostaglandin hasil metabolisme asam arakhidonat yang di katalisis oleh *cyclooxygenase-2* sehingga memacu ekspresi faktor angiogenik seperti VEGF (*vascular endothelial growth factor*) , bFGF (*basic fibroblast growth factor*) , PDGF (*platelet-derived growth factor*), dan MMPs (*matrix metalloprotease*) sehingga mempermudah terjadinya penyebaran kanker (Burri, Hlushchuk, and Djonov, 2004). MMPs (*matrix metalloprotease*) merupakan protein berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler secara luas, dalam proses proliferasi sel, migrasi diferensiasi, angiogenesis dan pertahanan tubuh (Piasiska, 2011). PDGF (*platelet-derived growth factor*) adalah agen kimiawi yang dapat mendukung pembentukan ikatan jaringan stroma jaringan yang mengandung sistem vaskular fungsional. Namun, belum diketahui secara jelas efek PDGF melalui perekrutan sel jaringan inflamasi atau melalui tindakan langsung di endotel sel (Forsberg *et al.*, 1993). VEGF diyakini memiliki fungsi penting menginduksi sel endotel untuk berkembang biak dan bermigrasi. Hal ini juga mengaktifkan banyak protease yang mendegradasi matriks sekitarnya (Shin, Cardena, and Hayato, 2000; Millikan *et al.*, 2000). *Basic Fibroblast Growth Factor* adalah faktor angiogenesis berfungsi mengaktifasi sel target secara luas terkecuali endotel (Frisca and Coraline, 2009).

Tahapan dalam proses terjadinya angiogenesis meliputi : 1) pelepasan faktor stimulus angiogenik, 2) pelepasan enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi, 3) disosiasi sel endotel, 4) degradasi matriks ekstraseluler yang melapisi pembuluh darah lama, 5) proliferasi sel endotel, 6) migrasi sel endotel, 7) pembuatan matriks ekstraseluler baru, 8)

pembentukan struktur tabung pembuluh darah, 9) fusi pembuluh darah baru 10) stabilisasi pembuluh darah dan inisiasi aliran darah yang dimodulasi untuk memenuhi kebutuhan jaringan (Frisca dan Caroline, 2009). Angiogenesis bersifat invasif sehingga dapat menjembatani *gap* vaskuler (misalnya pada penyembuhan luka) tetapi relatif lambat karena sangat tergantung pada proliferasi sel. Intususepsi, sebaliknya, merupakan proses yang cepat, dalam orde hanya beberapa jam atau menit; tidak tergantung pada proliferasi sel saja; dan dapat terjadi pada semua jaringan kapiler; bisa ditujukan untuk menambah percabangan kompleksitas *network* vaskuler atau sebaliknya untuk meregresi/*pruning* kapiler (Burri, Hlushchuk, and Djonov, 2004). Makrofag berperan dalam proses angiogenesis dengan mensekresikan beberapa factor angiogenesis seperti *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), angiogenin dan urokinase (Rouby, 2010).

Pengobatan kanker saat ini ,yang sering digunakan ialah kemotrapi,radiasi, dan operasi Penggunaan metode –metode tersebut bertujuan untuk mematikan sel kanker. Namun, metode – metode dinilai kurang maksimal, serta dapat memberikan efek samping pada sel atau organ normal yang berada di sekitar sel kanker. Metode pengobatan melalui operasi cukup baik pada beberapa kasus tumor yang telah berkembang, akan tetapi sulit untuk mengobati tumor pada stadium awal metastatis yang belum dapat terdeteksi. Penggunaan radiasi dapat membunuh tumor lokal tetapi berakibat membunuh sel normal disekitarnya. Pada penggunaan kemoterapi pula dapat menyebabkan resistensi sel kanker yang berakibat adanya reaksi resisten jika digunakan terus menerus (Lockhsin dan Zakaria, 2007).

Penggunaan agen antikanker dari bahan alam adalah salah satu metode pengobatan pada penyakit kanker, yang masih dikembangkan. Adanya penggunaan bahan alam diharapkan realtif lebih aman karena efek samping yang dianggap sangat kecil bila dibandingkan dengan metode operasi, kemotrapi, maupun radiasi (Kamuhabwa, Nshino and de Witte, 2000).

Beberapa penelitian terhadap agen antikanker dari bahan alam seperti , peneltian terhadap tanaman *Betulla platyphylla* var. Japonica (Ju *et al*, 2002), buah berry (Juranic and Zizak, 2006), pada kedelai hitam (Atum, *et al.*, 2010) serta pada kulit batang *Hopea odorata* (Atum *et al* ., 2010) , dilaporkan adanya aktivitas antikanker dari tanaman – tanaman tersebut yang disebabkan adanya gugus polifenol yang dimiliki oleh keempat tanaman tersebut.

Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) telah teliti mempunyai komposisi terdiri dari lemak, air, serat kasar, protein, abu dan karbohidrat. Biji jintan hitam memiliki kandungan logam yang terdiri dari kalsium, besi, natrium, dan kalium (Rostika, 2012). Beberapa penelitian yang berkaitan dengan jintan hitam, yang telah dilakukan pada mediator inflamasi, terbukti memliki kandungan yang potensial (Husni,2016). Senyawa sekunder yang dihasilkan oleh jintan hitam antara lain *thymoquinone*, *dithymoquinone*, *thymohidroquinone*, dan *thymol* yang ketiganya berperan sebagai anti-oksidan. Selain itu, *Nigella sativa* L diperkirakan mengandung *nigellon* dan *glutathion*, sebagai protektor atau melindungi tubuh dari berbagai bahaya zat-zat asing (*xenobiotics*) (Sulaiman, 2008).

Chorio Allantoic Membrane (CAM) merupakan suatu metode penelitian yang menggunakan membran ekstraembrionik, yang berfungsi

sebagai permukaan pertukaran gas dan didukung oleh jaringan kapiler (Ribatti, 2010). *Chorio Allantoic Membrane* telah digunakan untuk mempelajari aspek morfofungsi proses angiogenesis secara *in vivo* dan untuk mempelajari efektivitas dan mekanisme kerja pro angiogenik dan molekul anti-angiogenik karena vaskularisasi yang luas dan mudah aksesibilitas (Ribatti, 2010). Pada penelitian ini akan dibuktikan apakah kombinasi ekstrak jantan hitam menunjukkan aktivitas antiangiogenesis terhadap jumlah makrofag pembuluh darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak biji jantan hitam (*Nigella sativa*) menunjukkan aktivitas antiangiogenesis terhadap jumlah makrofag pembuluh darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF (*basic fibroblast growth factor*).
2. Apakah dapat diketahui dosis optimal aktivitas antiangiogenesis ekstrak biji jantan hitam (*Nigella sativa*) pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB)

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui aktivitas antiangiogenesis ekstrak biji jantan hitam (*Nigella sativa*) terhadap jumlah makrofag pembuluh darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF.

2. Untuk mencari dosis optimal dari ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) aktivitas antiangiogenesis ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB)

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dengan dilakukan penelitian ini diharapkan memberikan wawasan mengenai aktivitas antiangiogenesis kombinasi Celecoxib dan ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*).
2. Memberikan wawasan penggunaan agen antikanker yang berasal dari bahan alam.

1.5 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat penurunan jumlah makrofag pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) setelah pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) yang diinduksi bFGF.
2. Dapat diketahui dosis optimal aktivitas antiangiogenesis ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB)