

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, mempunyai kemampuan untuk menginvasi dan bermetastasis. Dari tahun ke tahun peringkat penyakit kanker sebagai penyebab kematian di banyak negara semakin mengkhawatirkan. WHO memperkirakan kematian akibat kanker lebih tinggi dibandingkan dengan kematian akibat AIDS, TB maupun malaria. Pada tahun 2008 ada 12 juta kasus baru di dunia dengan kematian 7,6 juta orang akibat kanker (WHO, 2010). Di Indonesia menurut Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) kematian akibat kanker tahun 1992 terdapat 4,8%, tahun 1995 meningkat menjadi 5,0% dan tahun 2001 meningkat lagi menjadi 6,0%. Penyakit kanker menempati urutan kelima sebagai penyebab kematian di Indonesia (Litbang, 2002).

Pertumbuhan kanker atau karsinogenesis merupakan sekumpulan perubahan pada sejumlah gen yang terlibat dan berperan dalam sistem sinyal sel, pertumbuhan, siklus sel, diferensiasi, angiogenesis, dan respon atau perbaikan terhadap kerusakan DNA (Alatas, 2007). Salah satu ciri sel normal berubah menjadi sel kanker yaitu adanya angiogenesis. Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis (Plank and Sleeman, 2004). Proses angiogenesis tersusun dari beberapa tahapan yang dimulai dari proses inisiasi, yaitu dilepaskannya enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi; pembentukan pembuluh darah vaskular, antara lain terjadinya degradasi matriks ekstraseluler (*Extra Cellular Matrix*, ECM), migrasi dan proliferasi sel endotel, serta pembuatan ECM baru; yang kemudian dilanjutkan dengan maturasi/ stabilisasi

pembuluh darah yang terkontrol dan dimodulasi untuk memenuhi kebutuhan jaringan (Plank and Sleeman, 2004).

Pertumbuhan sel kanker dapat dihambat melalui hambatan metastasisnya, diperlukan antiangiogenesis agar sel kanker tidak mendapat suplai oksigen dan nutrisi yang cukup. Terapi melalui antiangiogenesis menjadi alternatif pada pengobatan kanker (Wu *et al.*, 2008). Antiangiogenesis dianggap sebagai strategi terapi yang menjanjikan untuk menghambat pertumbuhan kanker karena tidak menimbulkan resistensi dan memiliki sedikit efek toksik pada jaringan normal (Sheeja *et al.*, 2007). Pengobatan kanker secara medis yang dilakukan melalui pembedahan (operasi), penyinaran (radiasi), dan kemoterapi dirasa masih kurang efektif. Pemberian obat kemoterapi anti kanker sering tidak efektif karena obat bekerja tidak selektif mengakibatkan terjadinya resistensi (King, 2000).

Sel-sel kanker menginduksi angiogenesis dengan mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan. Sejumlah faktor angiogenik telah berhasil diidentifikasi dan diketahui bahwa *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) merupakan salah satu faktor angiogenik utama yang berperan dalam angiogenesis (Ribatti, 1999). Penelitian yang dilakukan oleh Konerding *et al.* (1998) bahwa bFGF memproduksi dan melepaskan FGF-2-B9. FGF-2-B9 mempunyai kemampuan untuk menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru (neoangiogenesis). Neoangiogenesis oleh FGF-2-B9 sebanding dengan kecepatan pertumbuhan sel kanker. Oleh karena itu, pemberian bFGF pada penelitian ini diharapkan dapat menginisiasi angiogenesis.

5-fluorourasil secara luas digunakan dalam pengobatan berbagai kanker termasuk kanker payudara dan saluran aerodigestif, tetapi memiliki dampak terbesar pada kanker kolorektal. Kemoterapi 5-fluorourasil berbasis meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan bebas penyakit dari pasien dengan stadium III kanker kolorektal. Meskipun demikian,

tingkat respon untuk kemoterapi 5-fluorourasil berbasis sebagai pengobatan lini pertama untuk kanker kolorektal meningkat hanya antara 10 dan 15%. Kombinasi dari 5-fluorourasil dengan obat kemoterapi baru, seperti irinotecan dan oxaliplatin, telah meningkatkan tingkat respon untuk kanker kolorektal canggih antara 40 dan 50%. Namun, meskipun peningkatan ini, strategi terapi baru sangat dibutuhkan. Memahami mekanisme 5-fluorourasil yang menyebabkan kematian sel dan dimana tumor menjadi resisten terhadap 5-fluorourasil merupakan langkah penting menuju mengatasi perlawanan itu (Sheeja *et al.*, 2007).

Celecoxib dapat memperlambat proliferasi dan invasi sel kanker dan membunuh sel kanker. Celecoxib sebagai anti kanker berperan dalam intervensinya pada siklus sel (Roy dan Lucille, 2007). Enzim siklooksigenase (COX) yang merupakan target aksi Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) terdapat dalam dua isoform, yaitu COX-1 dan COX-2. Kedua enzim tersebut mengkatalisis reaksi dan menghasilkan produk yang sama, yaitu prostaglandin, tetapi dengan fungsi biologis yang berbeda (Wei *et al.*, 2004).

Kombinasi agen kemoterapi dan agen kemopreventif seperti 5-fluorourasil dan celecoxib ini memiliki selektivitas yang lebih tinggi sehingga diharapkan selain meningkatkan efikasi dari agen kemoterapi utama juga menurunkan toksisitasnya terhadap jaringan normal. Potensi penghambatan COX-2, induksi apoptosis dan efek sitotoksik dari celecoxib pada sel kanker memberikan prospek yang baik dalam pengembangan sebagai agen kokemoterapi untuk kanker.

Penelitian ini akan membuktikan khasiat kombinasi dari 5-fluorourasil dan celecoxib dalam menekan pertumbuhan sel kanker dengan melihat efek penghambatan angiogenesis, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu pilihan antikarsinogenesis melalui penurunan pembentukan pembuluh darah

baru. Penelitian ini juga dapat digunakan untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam penemuan obat kanker bagi umat manusia.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah pemberian kombinasi 5-fluorourasil dan celecoxib dapat mengurangi jumlah pembentukan pembuluh darah secara makroskopis pada membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui efek pemberian kombinasi 5-flourourasil dan celecoxib dalam mengurangi jumlah pembentukan pembuluh darah secara makroskopis pada membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF.

1.4. Hipotesis Penelitian

Terjadi aktivitas penurunan jumlah pembentukan pembuluh darah pada membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF setelah pemberian kombinasi 5-fluorourasil dan celecoxib pada pengamatan secara makroskopis.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu memberikan informasi tentang aktivitas antiangiogenesis kombinasi 5-fluorourasil dan celecoxib melalui pengamatan secara makroskopis serta memberikan informasi tentang penggunaan telur ayam berembrio sebagai model pengamatan angiogenesis dalam uji khasiat obat.