

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dari keseluruhan kejadian kanker, kanker kulit (melanoma dan non melanoma) meliputi separuh dari kasus kanker.^{1,2} Di Amerika Serikat, pada tahun 2012 diperkirakan kejadian kanker kulit sekitar 3,5 juta kasus pertahun, dimana basal cell carcinoma merupakan jenis kanker kulit terbanyak dengan kejadian sekitar 2,8 juta kasus pertahun, epidermoid carcinoma terbanyak kedua dengan kejadian sekitar 700.000 kasus pertahun, dan melanoma malignum dengan kejadian sekitar 76.250 kasus pertahun.³

Di Indonesia, keganasan kulit menempati urutan ke 3 dari seluruh keganasan yang diperiksa pada 17 laboratorium Patologi Anatomi diseluruh Indonesia. Di Semarang (1985-1989) , keganasan kulit menduduki urutan ke 3 dari seluruh keganasan pada wanita dan urutan ke 2 pada laki-laki. Data dari 13 center PA kanker kulit di Indonesia didapatkan SCC 42,9% dan BCC 32,9%.⁴

Walaupun memiliki frekuensi yang tinggi, kematian akibat kanker kulit tipe non melanoma sangat jarang, kecuali kematian yang disebabkan kanker kulit non melanoma dengan tipe yang sangat agresif atau stadium lanjut atau pada pasien dengan usia lanjut dan mengalami immunokompromise..^{1,5}

Menurut penelitian National Cancer Institute, angka kekambuhan lokal setelah terapi primer dari skuamous sel karsinoma mencapai 3 % - 23 % tergantung dari letak anatominya. Sekitar 58 % kekambuhan lokal bermanifestasi dalam 1 tahun, 83 % dalam 3 tahun, dan 95 %

dalam 5 tahun. Frekuensi metastasis tumor primer pada kulit yang terekspose sinar matahari berkisar 5 % pada auricula eksterna, 9 % pada tumor di bibir, dan frekuensi lebih tinggi pada tumor primer skuamous sel karsinoma pada kulit yang mengalami scar kronik berkisar antara 38 %.⁶

Penyakit kanker umumnya dipandang oleh masyarakat sebagai penyakit yang tidak dapat disembuhkan dan seringkali berakhir dengan kematian disertai dengan penderitaan yang hebat, baik disebabkan efek post operatif, kemoterapi maupun efek akibat penyakitnya sendiri.⁷

Kemoterapi sistemik telah digunakan untuk metastasis sel karsinoma epidermoid. Hal ini dapat digunakan sendiri atau sebagai bagian dari multimodalitas terapi. Terapi kombinasi berbasis cisplatin telah banyak digunakan untuk pengobatan lesi yang sangat besar atau untuk metastasis non-melanoma skin cancer (NMSC). Kombinasi yang paling umum adalah dengan doxorubicin, paclitaxel, bleomycin, atau 5-fluorouracil (5-FU).⁸

Dari penelitian yang dilakukan M.Schena dkk, didapatkan 40 dari 44 pasien dievaluasi untuk respon. Setelah melalui dua siklus kemoterapi paclitaxel-cisplatin didapatkan 7 dengan komplrit respon (16%) dan 12 respon parsial (27%), dengan 43% tingkat respons secara keseluruhan (95% CI 28-58%). Penyakit tetap terlihat pada 13 pasien (29%) dan progresif pada 12 pasien (27%). Kurangnya efektifitas dari kemoterapi ditambah dengan efek samping diperoleh dari pemberian kemoterapi sehingga perlu untuk mencari pengobatan alternatif lain yang efektif dengan efek samping yang rendah.⁹

Cara pengobatan kanker kulit yang berlaku selama ini (dengan pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan biologi targetting terapi) relatif mahal dan seringkali terdapat efek toksis yang bisa merusak fungsi dari beberapa organ vital manusia⁶. Hal ini menyebabkan dipergunakannya

tanaman obat sebagai alternatif terapi kanker. Saat ini tanaman obat banyak diteliti dan bahkan telah dimanfaatkan dalam pengobatan oleh karena disamping harganya jauh lebih murah diharapkan juga mempunyai hasil yang memuaskan.¹⁰

Berdasarkan uji penapisan farmakologik, *Phaleria macrocarpa* (mahkota dewa) merupakan salah satu tanaman obat tradisional Indonesia yang mempunyai efek anti kanker, namun masih belum memiliki acuan ilmiah yang cukup lengkap baik dari segi farmakologi maupun fitokimia¹⁰. Pemanfaatan *Phaleria macrocarpa* ini antara lain adalah sebagai tanaman obat anti kanker atau sitostatika dan anti mikroba. Bukti – bukti empiris tentang khasiatnya sudah banyak ditemukan di kalangan masyarakat, namun pembuktian ilmiahnya masih sangat terbatas, sehingga masih memerlukan suatu pembuktian.¹¹

Di Gamaleya Institute of Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia dan Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India beberapa peneliti – yang meneliti efek kandungan polyphenol pada herbal medicine – mendapatkan bahwa poliphenol alamiah dapat menstimulasi produksi Interferon- γ (IFN- γ) dan IL-12 dalam suatu populasi sel-sel yang berperan dalam imunitas, yang sangat penting dalam memacu aktivasi makrofag (untuk mengekspresikan *Tumor Necrosis Factor(TNF)*), *Cytotoxic Lymphocyte(CTL)* dan *Natural Killer Cell (NK Cell)*.^{12,13,14}

Kanker epidermoid kulit seperti halnya pada keganasan yang lain akan menstimulasi respon imun baik imunitas seluler maupun humoral. Hal ini disebabkan oleh karena sel kanker walaupun merupakan derivat sel tubuh sendiri, sel kanker akan mengekspresikan molekul yang akan dikenali oleh system imun sebagai benda asing. Pada dasarnya respon imun terdiri atas 3 fase yaitu: pengenalan, aktivasi dan efektor. Respon imun terutama tergantung pada tiga tipe sel yaitu makrofag, limfosit T, dan limfosit B. Sel makrofag berperan sebagai sel penyaji antigen

agar antigen dapat dikenali oleh system imun. Ada beberapa mekanisme efektor yang berperan terhadap sel kanker yaitu sel limfosit T sitotoksik (Cytotoxic Lymphocyte=CTL), Natural Killer Cell (NK Cell), sel makrofag dan antibodi. Respon imun terhadap sel kanker dimulai dengan pengenalan antigen sel kanker oleh limfosit T melalui mekanisme penyajian antigen oleh sel makrofag, selanjutnya akan terjadi aktivasi respon imun berupa proliferasi limfosit. Selanjutnya akan diaktifkannya mekanisme efektor untuk mengeliminasi sel kanker.¹⁵

Sebukannya limfosit disekitar sel kanker akan menyebabkan penurunan kecepatan pertumbuhan sel kanker. Pada penelitian *in vitro* adanya sel system imun disekitar sel kanker menyebabkan kematian sel kanker.¹⁵

Sel imun khususnya limfosit T sitotoksik (CTL), sel NK (Natural Killer) dan makrofag berperan dalam *immunosurveillance* terhadap sel kanker. Setelah pengenalan sel kanker sebagai sel asing, sel-sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. Sel makrofag menghancurkan sel kanker dengan cara fagositosis, sedangkan CTL dan sel NK membunuh sel target dengan mensekresikan perforin dan granzyme serta menggunakan reseptor famili TNF seperti Fas. TNF serta *TNF-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) untuk menginduksi apoptosis.¹⁵

Karena masih kurangnya penelitian yang menguji efek pemberian *Phaleria macrocarpa*, kombinasi kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* dengan *Phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi IFN- γ dan sebukannya sel mononuklear terhadap sel karsinoma epidermoid kulit, mendorong penulis untuk melakukan penelitian ini dalam bentuk uji eksperimental terhadap mencit.

1.2. Perumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IFN- γ pada Mencit SWISS dengan carcinoma epidermoid kulit yang diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel ditambah *Phaleria*

- Macrocarpa, dibanding yang hanya diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel , dan yang hanya diberi Phaleria Macrocarpa , maupun yang tidak diberikan *neoadjuvant* ?
2. Apakah terdapat perbedaan Sebulan Sel Mononuclear pada Mencit SWISS dengan carcinoma epidermoid kulit yang diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel ditambah Phaleria Macrocarpa, dibanding yang hanya diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel , dan yang hanya diberi Phaleria Macrocarpa maupun yang tidak diberikan *neoadjuvant* ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan umum

Membuktikan adanya pengaruh ekstrak *Phaleria marcocarpa*, kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* dan kombinasi keduanya sebagai *neoadjuvant* terhadap ekspresi IFN- γ dan sebulan sel mononuklear pada Karsinoma Epidermoid Kulit pada mencit Swiss.

Tujuan khusus :

1. Membuktikan terdapatnya perbedaan ekspresi IFN- γ pada Mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit yang diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel ditambah Phaleria Macrocarpa, dibanding yang hanya diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel , dan yang hanya diberi Phaleria Macrocarpa maupun yang tidak diberikan *neoadjuvant*.

2. Membuktikan terdapatnya perbedaan sebulan sel mononuclear disekitar sel kanker pada Mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit yang diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel ditambah Phaleria Macrocarpa, dibanding yang hanya diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel , dan yang hanya diberi Phaleria Macrocarpa, maupun yang tidak diberikan *neoadjuvant*.
3. Membuktikan terdapatnya hubungan antara ekspresi IFN- γ dengan sebulan mononuclear disekitar sel kanker pada Mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit yang diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel ditambah Phaleria Macrocarpa, yang hanya diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel , yang hanya diberi Phaleria Macrocarpa, dan yang tidak diberikan *neoadjuvant*.

1.4. Manfaat Penelitian

Apabila pada penelitian ini terdapat perbedaan ekspresi IFN- γ dan sebulan sel mononuclear disekitar sel kanker pada Mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit yang diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel ditambah Phaleria Macrocarpa, yang hanya diberi kemoterapi Cysplatin dan Paclitaxel , yang hanya diberi Phaleria Macrocarpa, dan yang tidak diberikan *neoadjuvant*, maka penggunaan phaleria macrocarpa sebagai anti kanker perlu dipertimbangkan.

Dengan adanya penelitian ini, akan menambah khasanah ilmu baik di bidang onkologi, dan akan menambah khasanah baru di bidang *herbal medicine*, dengan kehadiran profil *herbal medicine* Mahkota dewa.

Bila hasil penelitian ini dapat membuktikan bahwa tanaman obat ini dapat memberikan manfaat yang lebih banyak daripada kerugiannya, maka penelitian uji coba pra klinik ini dapat dikembangkan menjadi penelitian klinik fase I.

1.5. Orisinalitas Penelitian

| Peneliti | Jurnal | Judul | Kesimpulan |
|---|----------------------------------|---|---|
| Angulo L.A., Vega Y.G., Perez S.B., Saura P.L. Rivero I.B. | <i>BMC Cancer</i> 2009, 9:262 | Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study | The peri- and intralesional combination of IFNs- α and - γ was safe and showed effect for the treatment of advanced, recurrent and resistant to previous treatments of BCC and SCSC in elder patients.. |
| Prasetyo B. | Undip.ac.id 2011 | Pengaruh Pemberian Ekstrak Phaleria Macrocarpa terhadap ekspresi IFN- γ , ekspresi perforin , dan gambaran sumsum tulang pada kelompok mencit C3H Adenokarsinoma mammae. | Penambahan <i>Phaleria macrocarpa</i> pada pemberian kombinasi Adriamycin dan Cyclophosphamid meningkatkan ekspresi IFN- γ dan perforin dan mengurangi efek netropeni AC |
| Budiono B.P. | Undip.ac.id 2008 | Pengaruh Pemberian Echinacea terhadap Sebulan Limfosit dan Ekspresi Perforin Sel mononuklear pada Mencit Adenokarsinoma Payudara yang diberi Stress | Terdapat peningkatan yang signifikan antara sebulan sel limfosit disekitar sel kanker dan sekresi perforin mencit yang diberi Echinacea dibanding yang tanpa pemberian Echinacea. |

Tabel 1. Penelitian tentang Phaleria Macrocarpa

Dari penelitian-penelitian tersebut belum ada yang pernah meneliti pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria Macrocarpa* terhadap ekspresi IFN- γ dan sebaran sel mononuclear disekitar sel kanker pada Mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lanjutan.