

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker kulit non melanoma merupakan salah satu jenis kanker yang sering didiagnosis di dunia, dengan insiden 2 sampai dengan 3 juta di seluruh dunia. Karsinoma epidermoid merupakan salah satu tipe kanker kulit non melanoma yang sering didiagnosis selain karsinoma sel basal. Dari keseluruhan kejadian kanker, Pada tahun 2003 kanker kulit (melanoma dan non melanoma) meliputi separuh dari kasus kanker.^{1,2} Dari seluruh keganasan yang diperiksa pada 17 laboratorium Patologi Anatomi diseluruh indonesia, keganasan kulit menduduki urutan ke 3 setelah kanker leher rahim dan kanker payudara.³

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. Meskipun kematian bukan merupakan perhatian utama, morbiditas dan kekambuhan yang dapat ditimbulkan oleh penyakit ini sangat tinggi.^{1,4,8} Studi populasi di Australia menunjukkan angka insiden karsinoma epidermoid sebesar 1 %, dan di Amerika Serikat diperkirakan insiden dari karsinoma epidermoid sebesar 100.000 – 200.000 kasus per tahun berdasarkan kanker statistik pada tahun 1990.⁵ Miller dkk. memperkirakan angka kejadian karsinoma epidermoid pada tahun 1994,

berdasarkan usia sebesar 81 – 136 untuk pria dan 26 – 59 untuk wanita per 100.000 penduduk selama periode 1 tahun pada populasi ras kaukasia di Amerika Serikat.⁵ Holme dkk. Melaporkan peningkatan insiden yang signifikan dari kanker kulit non melanoma antara tahun 1988 dan 1998 di New South Wales sebesar 16 %, yaitu dari 35,8 % menjadi 41,2 % per 100.000 populasi.⁶

Karsinoma epidermoid memiliki potensi kekambuhan yang tinggi. Menurut penelitian *National Cancer Institute*, angka kekambuhan lokal setelah terapi primer dari karsinoma epidermoid 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 %. Frekuensi metastasis yang terdiagnosa dalam 1 tahun berkisar 69 %, 91 % dalam 3 tahun, dan 96 % dalam 5 tahun. Tumor dengan diameter 2 cm atau lebih besar, dan kedalaman 4 mm atau lebih, berdiferensiasi jelek memiliki prognosis yang lebih buruk dan angka kekambuhan lokal yang tinggi.⁷ Menurut *American Cancer of Society* angka kekambuhan karsinoma epidermoid masih tinggi yaitu 2 % dan 8,9 % paska eksisi luas dengan batas eksisi pada jarak 2 cm dari tepi tumor, paska radioterapi 7 % - 50 % dan 20 % paska kuretase dan elektrodeseksi.²

Permasalahan yang timbul adalah, terapi operatif, radioterapi dan biologi targeting terapi pada karsinoma epidermoid stadium lanjut seringkali tidak efektif dan harus dilakukan pemberian sitostatika. Pemberian sitostatika selain mahal juga dapat memberikan morbiditas dan efek toksis yang bisa merusak fungsi dari beberapa organ vital manusia dan angka kekambuhan pada pasien masih tinggi.^{8,9} 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

Salah satu tanaman obat Indonesia, *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) (Mahkota Dewa) merupakan tanaman yang sudah banyak digunakan sebagai tanaman obat anti kanker. *Phaleria macrocarpa* telah banyak dijual di pasaran bebas sebagai pengobatan anti kanker dengan dosis 5 gram perhari. *Phaleria macrocarpa* mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, resin, tanin, dan lain-lain yang berkhasiat sebagai antihistamin, antioksidan, obat rematik, kencing manis, darah tinggi, hingga kanker (sitotoksik).^{16,21}

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 fitokimia.¹⁰ 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

Penelitian dengan menggunakan sel kanker esofagus (TE-1) terlihat bahwa *Gallic acid* (GA) akan meningkatkan protein pro apoptosis Bax dan menurunkan protein anti apoptosis Bcl-2 serta Xiap. GA juga akan mengurangi *survival* dari *pathway* Akt/mTOR yang akan meningkatkan inisiasi apoptosis. Penelitian lain yang menggunakan kultur sel payudara T47D ekstrak biji Mahkota Dewa bersifat sitotoksik dan menghambat proliferasi sel kanker payudara melalui penghambatan ekspresi protein COX-2.^{12,13}

Penelitian 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 polyphenol alamiah dapat menstimulasi produksi Interferon- γ (IFN- γ) dan IL-12 dalam suatu populasi immunosit, yang sangat penting dalam memacu aktivasi makrofag (untuk mengekspresikan *Tumor Necrosis Factor(TNF)*), CTL's dan sel NK. Penelitian yang dilakukan oleh Selamat B dkk pada mencit C3H yang menderita adenokarsinoma mamma, yang diberikan ekstrak Mahkota Dewa mendapatkan hasil bahwa ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta indeks apoptosis sel tumor mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol, dan terjadi hambatan pertumbuhan diameter tumor yang signifikan.^{14,25}

Pengujian pada aktivitas anti kanker ekstrak tanaman *Phaleria macrocarpa* dengan menguji daya hambat pertumbuhan sel leukemia L1210 secara invitro didapatkan golongan senyawa kimia dalam herbal medicine yang berkaitan dengan aktivitas anti kanker salah satunya adalah polyphenol, dimana senyawa ini akan menghambat pertumbuhan dan menginduksi proses apoptosis pada target sel-sel kanker^{12, 13}. Penelitian yang dilakukan oleh Hartati dkk. Terhadap sel Hela, memberikan hasil bahwa Mahkota dewa mempunyai efek sitotoksik yang cukup kuat. Efek sitotoksik Mahkota dewa mendekati efek sitotoksik doxorubicin sebagai kontrol positifnya.¹² Hasil pengujian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstraksemipolar dan polar daging buah dan kulit biji tanaman memiliki aktivitas anti oksidan yang cukup potensial dengan nilai IC50 antara 94,89 – 136,79 mg/ml.¹⁴

Senyawa polyphenol yang terkandung dalam *Phaleria macrocarpa* juga mempunyai efek memblok reseptor *growth factor*, dan menghambat *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK), pada jalur sinyal *Receptor Tyrosin kinase* (RTKs).^{12, 13, 14} Pada penelitian yang dilakukan yang dilakukan oleh Hiroko Deguchi dkk., ditemukan bahwa senyawa Polyphenol yang terkandung dalam herbal medicine (teh hijau) mempunyai efek inhibisi pada MAPK.^{15, 16} Polyphenol juga akan memblok berbagai RTKs, seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Platelet Derived Growth Factor receptor* (PDGF), *fibroblast Growth factor Receptor* (FGR) yang sangat berperan dalam mitosis sel.^{13, 14}

Indek mitosis merupakan suatu indikator yang signifikan dalam mengukur aktivitas sel yang sedang berproliferasi, dimana indek mitosis merupakan perbandingan jumlah sel – sel yang mengalami mitosis dengan jumlah keseluruhan sel dalam suatu populasi sel. Massa tumor merupakan kumpulan sel – sel yang sangat aktif melakukan mitosis atau pembelahan sel. Dalam suatu tumor dengan ukuran atau volume tertentu, kepadatan atau densitas pembelahan selnya dapat dilihat dari indek mitosisnya dengan pengecatan H-E. Secara mikroskopis sel yang sedang dalam mitosis dapat diketahui dengan pengecatan HE maupun pemeriksaan immunohostokimia Ki-67, yang akan terlihat sel mengalami kondensasi kromatin dan gambaran spindle mikrotubuli.¹⁷

Karena masih kurangnya penelitian yang menguji efek pemberian *Phaleria macrocarpa* terhadap indek mitosis sel karsinoma epidermoid kulit, mendorong penulis untuk melakukan penelitian ini sebagai uji eksperimental terhadap mencit.

1.2 PERUMUSAN MASALAH

Dari latar belakang yang telah kami kemukakan maka dapat diambil suatu perumusan masalah, yaitu :

- 1.2.1.1. Apakah terdapat perbedaan indeks mitosis mencit swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid dan diberikan mahkota dewa, sitostatika, dan kombinasi sitostatika dengan mahkota dewa ?

1.2.1.2. Apakah terdapat perbedaan ukuran diameter karsinoma epidermoid pada mencit swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid dan diberikan mahkota dewa, sitostatika, dan kombinasi sitostatika dengan mahkota dewa ?

1.2.1.3. Apakah terdapat hubungan antara indeks mitosis dengan ukuran diameter tumor pada mencit swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid dan diberikan mahkota dewa, sitostatika, dan kombinasi sitostatika dengan mahkota dewa ?

TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum :

Membuktikan hubungan antara indeks mitosis sel dan ukuran diameter tumor mencit swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid sebagai respon pemberian mahkota dewa, sitostatika, dan kombinasi sitostatika dengan mahkota dewa secara in vivo.

1.3.2. Tujuan Khusus :

1. Membuktikan terdapatnya perbedaan indeks mitosis tumor pada mencit swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid yang mendapatkan Mahkota dewa, sitostatika serta kombinasi sitostatika dan Mahkota dewa.

2. Membuktikan terdapatnya perbedaan ukuran diameter tumor pada mencit swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid yang mendapatkan Mahkota dewa, sitostatika serta kombinasi sitostatika dan Mahkota dewa.
3. Menganalisis pengaruh antara indeks mitosis tumor dengan ukuran diameter tumor karsinoma epidermoid pada mencit swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid yang mendapatkan Mahkota dewa, sitostatika serta kombinasi sitostatika dan Mahkota dewa

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Apabila Mahkota dewa pada penelitian ini terbukti dapat menghambat pertumbuhan diameter tumor pada umumnya dan indeks mitosis pada khususnya, maka penggunaan Mahkota dewa sebagai adjuvant anti kanker perlu dipertimbangkan manfaatnya khususnya pada tumor kulit.

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* baru 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

Tabel 1. Penelitian tentang *Phaleria macrocarpa*

Peneliti	Jurnal	Judul	Kesimpulan
Budijitno S., Handojo D., Issakh B., Riwanto I.	Media Medika Indonesiana : vol. 42 : Desember 2007	Pengaruh Ekstrak <i>Phaleria Macrocarpa</i> terhadap Skor Ekspresi Perforin CTL dan Sel- NK serta Perkembangan Masa Tumor Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H	Peningkatan pemberian dosis <i>Phaleria macrocarpa</i> akan meningkatkan ekspresi perforin CTL dan sel-NK, sampai pada dosis tertentu peningkatan ekspresi perforinnya menjadi tidak bermakna. Ekspresi perforin berhubungan negatif dengan perkembangan massa tumor.
Suryanto T.	Undip.ac.id 2007	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Phaleria Macrocarpa</i> terhadap indeks apoptosis sel adenocarcinoma mamma dan Perkembangan Massa Tumor Payudara Mencit C3H	Pemberian <i>Phaleria macrocarpa</i> menyebabkan hambatan perkembangan massa tumor adenokarsinoma mamma pada mencit C3H dengan dosis 0,035 mg/hari
Riwanto I., Budijitno S., Dharmana E., Handojo D., Prasetyo SA, Eko A, Suseno D	International surgery journal Pubmed.gov April – Juni 2011	Effect of <i>Phaleria macrocarpa</i> supplementation on apoptosis and tumor growth of C3H mice with breast cancer under treatment with adriamycin- cyclophosphamide.	Suplementasi <i>Phaleria macrocarpa</i> memiliki efek yang sinergis terhadap terapi adriamycin- cyclophosphamide dalam mengurangi perkembangan

			massa tumor dengan meningkatkan apoptosis dan melindungi hati dan ginjal dari kerusakan akibat penggunaan adriamycin dan cyclophosphamide
--	--	--	---

Penelitian ini memiliki orisinalitas oleh karena pada penelitian-penelitian sebelumnya mengenai uji eksperimental *Phaleria macrocarpa* dan karsinoma epidermoid kulit di atas belum ada yang meneliti hubungan antara pemberian *Phaleria macrocarpa* dengan indek mitosis dan perubahan diameter tumor pada karsinoma epidermoid kulit mencit.