

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Penyakit kanker adalah penyakit yang unik dan misterius. Kanker selain mempunyai jenis yang banyak juga mempunyai sifat-sifat dari berbagai penyakit lainnya yang sudah dikenal dan misterius karena masih diselubungi dengan berbagai ketidaktahuan mengenai seluk beluk kanker.

Kanker pertama kali kita ketahui adanya kemungkinan suatu hemangioma pada fosil tulang vertebra binatang purba Dinosaurius yang hidup pada jaman Meozoicum, 125 juta tahun SM. Pada manusia pertama kali ditemukan pada fosil tulang manusia purba *Pithecanthropus erectus* yang hidup 1 juta tahun SM dilembah Bengawan Solo di Jawa (Reneker, 1989). Pada manusia modern kanker diketahui adanya pada tulang mummi orang Mesir di Pyramida Gizeh (1889). Penyakit kanker bukan satu jenis penyakit semata. Kanker selain mempunyai jenis yang banyak juga mempunyai penyebaran di seluruh tubuh manusia.

Belum ada angka pasti tentang prevalensi kanker di Indonesia. Diperkirakan sekitar 100-150 kasus per 100.000 penduduk atau menyerang sekitar 360.000 dari hampir 200 juta penduduk Indonesia. Selain itu kanker menunjukkan kecenderungan meningkat maupun peningkatan peringkatnya dalam komposisi penyakit-penyakit utama yang dilaporkan. Sejak tahun 1969 telah menjadi peningkatan lipat dua (doubling time) per sepuluh tahunan. Tahun 1983 kanker telah menempati peringkat ke-6 dari 10 penyakit utama. Kanker telah memberi kontribusi terhadap 9% dari 51 juta kematian penduduk dunia per tahun.

Tumor ganas kulit merupakan jenis keganasan yang cukup banyak ditemukan di dunia. Di Indonesia secara keseluruhan menempati urutan ke-3 setelah kanker leher rahim dan kanker payudara. Diantara tumor ganas kulit, karsinoma epidermoid menempati urutan

pertama diantara seluruh keganasan kulit (42,9%), kemudian diikuti oleh Basalioma (32,9%) dan yang ketiga adalah Melanoma maligna (10,7%). Karsinoma epidermoid atau yang disebut juga karsinoma sel skuamosa merupakan tumor ganas yang berasal dari perubahan keratinosit epidermis yang dapat pula menyerang kulit dan mukosa dengan tingkat keganasan yang berbeda. Tumor ganas ini merupakan tumor ganas yang mempunyai derajat keganasan yang rendah. Walaupun demikian seperti penyakit keganasan lainnya mempunyai sifat untuk bermetastase, tetapi kemungkinan metastasenya rendah. Sehingga karsinoma epidermoid kulit mempunyai prognosa yang baik.

Karsinoma epidermoid kulit tumbuh karena sebab-sebab yang tidak diketahui dan sejumlah faktor predisposisi yang terkait. Mekanisme yang pasti dari pertumbuhan karsinoma ini belum pasti. Sehingga pencegahan penyakit inipun masih sukar. Hal ini menyebabkan deteksi dini dan pengelolaan yang baik dan benar menjadi sangat penting untuk kelangsungan hidup penderita.

Kekambuhan dari karsinoma epidermoid kulit ini masih terjadi dengan beberapa perbedaan yang dialami oleh peneliti-peneliti. Yenifer mendapatkan angka kekambuhan 8,9% dengan eksisi luas dan 9,3% radiasi. Pisi Lukito mengalami kekambuhan pada tindakan eksisi luas sebesar 2% dan 7% dengan radioterapi. Lobo dkk, dalam penelitiannya mendapatkan angka kekambuhan sebesar 20% setelah dilakukan *cuirettage* dan *electrodesecsi*. Glass dan Perez-Mesa melaporkan dalam pengamatannya angka kekambuhan sebesar 50% pada penderita yang mendapatkan terapi eksisi yang tidak adekwat tetapi bila dilakukan terapi ulangan secepatnya maka angka kekambuhannya turun menjadi 12%. Hugo dan D'Amico menemukan bila secara mikroskopik tepi eksisi bebas dari sel tumor, maka angka kekambuhannya hanya 1-5%, tetapi bila sel tumor meluas sampai dekat dari tepi eksisi, kekambuhannya sebesar 12% dan bila sel tumor meluas sampai tepi dari eksisi, maka kekambuhannya berkisar antara 19-30%. Pascal dkk, pada penelitiannya menyebutkan

bahwa kekambuhan berkisar 11% bila tepi eksisi sudah terinfiltrasi sel tumor, sedangkan Shiu dkk, menyebutkan angka kekambuhan sebesar 23,3% dari kasus yang invasif dengan besar lesi lebih dari 1 cm dan lokasinya di daerah extremitas dan batang tubuh. Kembali Hugo dan DeAmico menyebutkan bahwa lokasi di daerah wajah, terutama pipi, palpebra, dan hidung mempunyai kecenderungannya yang besar untuk kambuh. Immerman mendapatkan angka kekambuhan 51% pada yang berdiferensiasi moderat dan buruk. Brodland menyebutkan bahwa kemungkinan ada hubungan antara derajat diferensiasi dengan kekambuhan. Immerman pula menemukan bahwa kekambuhan terjadi dalam waktu 2 tahun paska terapi. Pada karsinoma epidermoid kulit berdiferensiasi baik dengan stadium yang lanjut, dalam hal ini pada setiap T, N1 dan M0 terlihat bahwa angka kekambuhan tinggi dengan pengobatan yang biasa dilakukan, dimana bila T sudah diatas 2 umumnya extremitas juga dikorbankan. Pada kondisi ini terapinya adalah suatu *wide excise* (termasuk amputasi) dan diseksi kelenjar getah bening regional. Kekambuhan yang sama juga terjadi bila pada penderita ini diberikan sitostatika saja. Dari kekambuhan ini timbul pertanyaan, mungkinkah peranan mahkota dewa dapat dipergunakan untuk menurunkan angka kekambuhan dengan dampak memperbaiki survival¹.

Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) merupakan salah satu tanaman obat tradisional Indonesia yang masih belum memiliki acuan informasi yang lengkap, baik dari segi farmakologi maupun fitokimia. Pemanfaatan Mahkotadewa sebagai obat anti kanker masih merupakan pengalaman empiris semata, sehingga manfaatnya harus dibuktikan secara ilmiah karena tanpa pembuktian ilmiah penggunaan Mahkotadewa sebagai anti kanker akan sangat terbatas^{2,3}. Suatu penelitian awal terhadap ekstrak Mahkotadewa menunjukkan adanya kandungan zat anti berupa senyawa *polyphenol, alkaloid, terpenoid, saponin*.^{2,3}

Polyphenol alamiah dapat menstimulasi produksi Interferon- γ (IFN- γ) dan Interleukin-2 (IL-2) dalam suatu populasi immunosit. IFN- γ dan IL-2 sangat penting dalam memacu aktivasi CTL dan sel NK pada system perondaan imun terhadap sel-sel kanker.^{4,5,6}

Penggunaan Mahkotadewa sebagai anti kanker telah banyak, tetapi sangat sedikit bukti ilmiah yang mendukung. *Granzyme* merupakan zat yang secara langsung akan menginduksi timbulnya apoptosis pada sel kanker sehingga berpengaruh terhadap perkembangan massa tumor pada karsinoma epidermoid kulit. Mahkotadewa di harapkan dapat menunjukkan ekspresi *granzyme* dan perkembangan tumor pada mencit Swiss pada dosis yang berbeda.

1.2. Rumusan masalah

Dari uraian di atas, dapat kami simpulkan beberapa permasalahan yaitu : Apakah ada pengaruh ekspresi *granzyme* sel *mononuklear* dengan perkembangan diameter tumor karsinoma epidermoid pada mencit yang diberi dosis bertingkat ekstrak Mahkota dewa, sitostatika, dan kombinasi sitostatika dengan Mahkota dewa ?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum :

Membuktikan pengaruh dosis bertingkat Mahkota dewa, sitostatika dan kombinasi Mahkota dewa dengan sitostatika terhadap ekspresi *granzyme* sel *mononuklear* dan perkembangan diameter tumor karsinoma epidermoid kulit.

1.3.2. Tujuan khusus :

1.3.2.1. Membuktikan adanya perbedaan peningkatan ekspresi *granzyme* sel mononuklear antar kelompok mencit dengan karsinoma epidermoid kulit yang diberi dosis bertingkat Mahkotadewa, sitostatika, dan kombinasi sitostatika dengan Mahkota dewa.

1.3.2.2. Membuktikan adanya hambatan perkembangan diameter tumor karsinoma epidermoid antar kelompok mencit yang diberi dosis bertingkat Mahkota dewa, sitostatika, dan kombinasi sitostatika dengan Mahkota dewa.

1.3.2.3. Menganalisis pengaruh antara ekspresi *granzyme* sel *mononuklear* dengan perkembangan diameter tumor karsinoma epidermoid pada mencit yang diberi dosis bertingkat Mahkotadewa, sitostatika, dan kombinasi sitostatika dengan Mahkota dewa.

1.4. Manfaat penelitian

Apabila pada penelitian ini terbukti adanya perbedaan pada ekspresi *granzyme* dan perkembangan massa tumor antar kelompok diberi dosis bertingkat Mahkotadewa, sitostatika, kombinasi sitostatika dengan Mahkota dewa dan yang tidak mendapat neoadjuvan, maka penggunaan Mahkota dewa sebagai imunostimulan pendamping terapi anti kanker perlu dipertimbangkan.

Dengan adanya penelitian ini akan menambah ilmu baik di bidang Onkologi, Imunologi, dan akan menambah pandangan baru di bidang *herbal medicine*, dengan kehadiran profil *herbal medicine* baru *Phaleria macrocarpa*.

Bila hasil penelitian terbukti manfaat tanaman obat ini, maka penelitian uji coba pra klinik ini dapat dikembangkan menjadi penelitian klinik.

1.5. Orisinalitas

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Penulis	Judul	Hasil
Selamat Budijitno (Tesis S2 FK UNDIP 2006)	Pengaruh Ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> terhadap skor ekspresi perforin CTL dan Sel NK serta indeks apoptosis pada Adenocarcinoma Mamma Mencit C3H	Terdapat beda ekspresi perforin antara kelompok kontrol dengan kelompok P2 dan P3 ($p < 0,001$) dan antara kelompok P1 dengan P2 dan P3 ($p < 0,001$). Indeks apoptosis berbeda antara semua kelompok ($p < 0,001$). Adahubungan kuat antara ekspresi perforin dengan indeks apoptosis ($r = 0,946$).
Heri Sugianto (Tesis S2 FK UNDIP 2009)	Pengaruh Ekstrak Mahkotadewa Terhadap Granzyme Sel Mononuklear Serta Perkembangan Massa Tumor Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H	<ol style="list-style-type: none">1. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi <i>granzyme</i> sel mononuklear antar kelompok mencit C3H dengan adenokarsinoma mamma yang mendapat dosis bertingkat Mahkotadewa.2. Terdapat perbedaan bermakna penurunan perkembangan massa tumor antar kelompok mencit C3H dengan adenokarsinoma mamma yang mendapat dosis bertingkat Mahkotadewa dengan penurunan perkembangan massa tumor terbesar pada P2.3. Didapatkan korelasi negatif kuat antara ekspresi <i>granzyme</i> dan penurunan perkembangan massa tumor pada mencit C3H dengan adenokarsinoma mamma yang mendapat dosis bertingkat Mahkotadewa.

Dari penelitian-penelitian tersebut belum ada yang pernah meneliti pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria Macrocarpa* terhadap ekspresi *Granzyme* dan perkembangan diameter tumor pada Mencit SWISS dengan karsinoma epidermoid kulit. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lanjutan.