

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Karsinoma epidermoid (squamous cell carcinoma) adalah suatu proliferasi ganas dari keratinosit epidermis yang merupakan tipe sel epidermis yang paling banyak dan merupakan salah satu dari kanker kulit yang sering dijumpai setelah basalioma. Insidensi diperkirakan 25% dari seluruh keganasan kulit. Faktor predisposisi karsinoma epidermoid antarlain radiasi sinar ultraviolet, arsenik, hidrokarbon, suhu, radiasi kronis, parut, virus.^{1,2}

Karsinoma epidermoid lebih banyak dijumpai pada orang kulit putih dari pada kulit berwarna dan lebih banyak dijumpai pada laki-laki dibanding wanita, terutama pada usia diatas 40 tahun. Insiden karsinoma epidermoid meninggi dengan bertambahnya usia.²

Karsinoma epidermoid memperlihatkan karakter keganasan termasuk anaplasia, pertumbuhan cepat, invasi lokal dan potensial metastasis. Insiden metastasis secara keseluruhan 2% - 3%. Lesi kanker ini umumnya berlokasi di wajah, lengan, punggung dan dorsum manus.^{2,3}

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 karsinoma epidermoid kulit yang mengalami scar kronik berkisar antara 38 %. Tumor dengan diameter 2 cm atau lebih besar, dan kedalaman 4 mm atau lebih, berdifferensiasi jelek memiliki prognosis yang lebih buruk dan angka kekambuhan lokal atau metastasis yang tinggi.⁴ Menurut American Cancer of Society angka kekambuhan karsinoma

epidermoid kulit 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.⁵

Modalitas terapi karsinoma epidermoid adalah pembedahan dengan eksisi luas dan jika ditemukan KGB (+), dilakukan diseksi KGB. Radiasi primer diindikasikan pada kasus inoperable, kasus dengan toleransi operasi yang buruk dan penderita menolak operasi. Radiasi adjuvant diberikan pada kondisi : batas sayatan tidak bebas tumor, batas sayatan dekat tumor, terdapat kontaminasi lapangan operasi oleh sel tumor, dan KGB yang mengandung metastasis lebih dari satu, diameter KGB > 3cm, ada pertumbuhan ekstra kapsul atau *high grade malignancy*.^{2,3}

Kemoterapi primer diindikasikan pada kasus dengan metastasis jauh, inoperable atau penderita yang gagal diterapi dengan pembedahan dan radioterapi. Saat ini terdapat kecenderungan untuk menggunakan neoadjuvant kemoterapi sebelum pembedahan ataupun radioterapi untuk mengurangi volume tumor dan optimalisasi penyembuhan. Kemoterapi yang sering digunakan adalah cisplatin, 5-fluorouracil, bleomicin, doxorubicin dan paclitaxel. Respon rate untuk parsial adalah 40% - 50% dan untuk respon komplet 28% - 31% tergantung regimen yang diberikan. Remisi jangka panjang dapat dicapai terutama bila neoadjuvant dikombinasikan dengan pembedahan dan radioterapi.^{2,3}

Paclitaxel menunjukkan aktivitas yang impresif pada advance kanker ovarium, payudara, paru, esophagus , kandung kemih dan kanker kepala leher. Paclitaxel dikembangkan sebagai terapi lini pertama pada kanker. Paclitaxel berkerja dengan menghambat proliferasi sel dengan menginduksi blok mitosis pada metafase / anafase, sehingga membentuk lempeng metafase yang inkomplit pada kromosom dan pengaturan spindel microtubule menjadi abnormal. Paclitaxel umumnya diberikan dengan dosis 135-175 mg/m² lebih dari 24 jam setiap tiga minggu.^{6,7}

Penatalaksanaan karsinoma epidermoid kulit yang berlaku selama ini (dengan pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan biologi targeting terapi) relatif mahal dan seringkali terdapat efek toksis yang dapat merusak fungsi dari beberapa organ vital manusia.⁶ Saat ini banyak dikembangkan terapi alternatif pada kanker berupa imunoterapi, yaitu dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh terhadap tumor yang diharapkan dapat membunuh sel-sel kanker yang tersebar secara sistemik setelah dilakukan terapi definitif lokal. Zat-zat imunomodulator yang diteliti banyak terdapat pada tanaman obat. Zat imunomodulator yang terdapat dalam tanaman obat dapat menjadi alternatif untuk kemoterapi konvensional terhadap bermacam penyakit terutama ketika mekanisme pertahanan *host* harus diaktivasi dalam kondisi respon imun yang menurun. Zat imunokorektif dari imunomodulator juga berhasil digunakan untuk pengobatan penyakit-penyakit di bidang onkologi.⁷

Sejumlah zat untuk terapi kanker yang sedang diuji mempengaruhi faktor ekspresi dan atau aktifitas yang mengatur apoptosis. Pada proses apoptosis sel, caspase 3 merupakan pelaksana utama yang dapat diaktivasi melalui pintasan sinyal ekstrinsik dan intrinsik. *Targeting caspase* dan *apoptotic machinery* akan berperan penting dalam terapi kanker di masa mendatang. Pendekatan ini diharapkan akan menggantikan kemoterapi dan terapi radiasi dengan lebih efisien tanpa efek samping.^{8,9,10}

Salah satu tanaman obat Indonesia, *phaleria macrocarpa* (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).¹¹

Berdasarkan uji penapisan farmakologik, *phaleria macrocarpa* 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. Pemanfaatan *Phaleria macrocarpa* ini antara lain adalah sebagai tanaman obat anti kanker atau sitostatika dan anti mikroba. Bukti ó bukti empiris tentang khasiatnya sudah banyak ditemukan di kalangan masyarakat, namun pembuktian ilmiahnya masih sangat terbatas, sehingga masih memerlukan suatu penelitian.^{11,12}

Penelitian yang dilakukan oleh Hartati dkk. terhadap sel Hela, memberikan hasil bahwa *phaleria macrocarpa* mempunyai efek sitotoksik yang cukup kuat. Efek sitotoksik *phaleria macrocarpa* mendekati efek sitotoksik doxorubicin sebagai kontrol positifnya.^{11,12}

Penelitian yang dilakukan oleh Selamat B dkk pada mencit C3H yang menderita adenokarsinoma mamma, dan diberikan ekstrak *phaleria macrocarpa* dengan pelarut ethanol melalui cara sokletasi, pada perlakuan selama 3 minggu dengan dosis 0,0715 mg / hari atau setara 5 gram crude / hari yang sudah diberikan pada manusia, mendapatkan hasil bahwa ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta indeks apoptosis sel tumor (dengan pengecatan HE) mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol, dan terjadi hambatan pertumbuhan diameter tumor yang signifikan.¹²

Sebagai salah satu usaha mencari alternatif pengobatan kanker dengan efek samping minimal dan murah selain modalitas yang sudah ada sekarang ini, akan diuji pengaruh ekstrak *phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi enzim caspase 3 dan indeks apoptosis sel karsinoma epidermoid kulit pada mencit Swiss.

1.2. Rumusan Masalah :

Masalah penelitian yang dirumuskan adalah :

- 1.2.1 Apakah terdapat peningkatan ekspresi enzim caspase 3 yang diberikan ekstrak *phaleria macrocarpa*, kemoterapi *paclitaxel-cisplatin*, dan kombinasi keduanya, serta yang tidak diberikan *neoadjuvant* pada mencit Swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid?
- 1.2.2 Apakah terdapat peningkatan indeks apoptosis yang diberikan ekstrak *phaleria macrocarpa*, kemoterapi *paclitaxel-cisplatin*, dan kombinasi keduanya, serta yang tidak diberikan *neoadjuvant* pada mencit Swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid?
- 1.2.3 Berapa besar korelasi antara perubahan ekspresi caspase 3 dan indeks apoptosis yang terjadi pada mencit Swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid dan diberikan ekstrak *phaleria macrocarpa*, kemoterapi *paclitaxel-cisplatin* atau kombinasi keduanya, serta yang tidak diberikan *neoadjuvant*.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan efektifitas ekstrak *phaleria macrocarpa*, kemoterapi *paclitaxel-cisplatin* dan kombinasi keduanya sebagai *neoadjuvant* dalam meningkatkan ekspresi caspase 3 dan indeks apoptosis pada karsinoma epidermoid kulit pada mencit Swiss.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan ekspresi caspase 3 yang diberikan ekstrak *phaleria macrocarpa*, kemoterapi *paclitaxel-cisplatin*, dan kombinasi keduanya, lebih tinggi

dibandingkan kontrol (tidak diberikan *neoadjuvant*) pada mencit Swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid.

2. Membuktikan indeks apoptosis yang diberikan ekstrak *phaleria macrocarpa*, kemoterapi *paclitaxel-cisplatin*, dan kombinasi keduanya, lebih tinggi dibandingkan kontrol (tidak diberikan *neoadjuvant*) pada mencit Swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid.
3. Menganalisis besarnya korelasi perubahan ekspresi caspase 3 dan indeks apoptosis yang terjadi pada mencit Swiss yang diinduksi karsinoma epidermoid dan diberikan ekstrak *phaleria macrocarpa*, kemoterapi *paclitaxel-cisplatin* atau kombinasi keduanya, serta yang tidak diberikan *neoadjuvant*.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Dapat menjadi informasi potensi ekstrak *phaleria macrocarpa* sebagai adjuvant anti kanker pada pengobatan penyakit karsinoma epidermoid kulit.
2. Memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang imunologi, onkologi dan herbal medicine.
3. Dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengelolaan penderita karsinoma epidermoid kulit.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan berbeda dengan penelitian yang sudah ada dan belum pernah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini akan dilihat dan dianalisa efek dan hubungan pemberian ekstrak *phaleria macrocarpa* terhadap ekspresi enzim caspase 3 dan indeks apoptosis karsinoma epidermoid kulit pada mencit Swiss yang

diinduksi karsinoma epidermoid kulit serta mendapatkan *phaleria macrocarpa*, sitostatika, kombinasi sitostatika dan *phaleria macrocarpa*.

Tabel 1. Penelitian tentang *Phaleria macrocarpa*

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Selamat B, Benny I, Djoko H, Dwi P, Riwanto I.	Pengaruh ekstrak mahkota dewa (<i>phaleria macrocarpa</i>) terhadap skor ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta indeks apoptosis pada adenokarsinoma mamma mencit C3H. M Med Indones J 2007;42(1): 13-20.	Terjadi peningkatan ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta peningkatan indeks apoptosis sel tumor yang signifikan pada pemberian secara tunggal dosis bertingkat <i>Phaleria macrocarpa</i>
Suryanto T.	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Phaleria Macrocarpa</i> terhadap indeks apoptosis sel adenocarcinoma mamma dan Perkembangan Massa Tumor Payudara Mencit C3H. Undip.ac.id 2007	Pemberian <i>Phaleria macrocarpa</i> menyebabkan hambatan perkembangan massa tumor adenokarsinoma mamma pada mencit C3H dengan dosis 0,035 mg/hari
Selamat B, Benny I, Dwi P, Djoko H, Riwanto I.	Pengaruh ekstrak mahkota dewa (<i>phaleria macrocarpa</i>) terhadap perkembangan massa tumor adenokarsinoma mamma mencit C3H. M Med Indones J 2007;42(3): 37-40.	Terjadi hambatan pertumbuhan diameter tumor yang signifikan, pada kelompok yang diberikan secara tunggal dosis bertingkat <i>Phaleria macrocarpa</i> . Tidak ada kerusakan organ secara histologis yang ditimbulkan di hepar, jantung, lien dan ginjal pada kelompok yang diberikan secara tunggal dosis bertingkat <i>Phaleria macrocarpa</i>
Selamat B, Benny I, Dwi P, Riwanto I, Djoko H.	Pengaruh kombinasi ekstrak mahkota dewa (<i>phaleria macrocarpa</i>) dengan doxorubicin dan cyclophosphamide terhadap ekspresi VEGF adenokarsinoma mamma mencit C3H.	Terjadi penurunan ekspresi <i>Vascular Endithelial GrowthFactor (VEGF)</i> yang signifikan, pada kelompok yang diberikan <i>Phaleria macrocarpa</i> dengan kombinasi Adriamycin serta Cyclophosphamide.

