

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dari keseluruhan kejadian kanker, kanker kulit (melanoma dan non melanoma) meliputi separuh dari kasus kanker. Kanker kulit non melanoma merupakan salah satu jenis kanker yang sering didiagnosis di dunia, dengan insiden dua sampai dengan tiga juta di seluruh dunia. Karsinoma sel skuamosa kulit atau karsinoma epidermoid merupakan salah satu tipe kanker kulit non melanoma yang sering didiagnosis selain karsinoma sel basal.¹

Di Amerika Serikat, pada tahun 2012 diperkirakan kejadian kanker kulit sekitar 3,5 juta kasus pertahun, dimana karsinoma sel basal merupakan jenis kanker kulit terbanyak dengan kejadian sekitar 2,8 juta kasus pertahun, karsinoma epidermoid terbanyak kedua dengan kejadian sekitar 700.000 kasus pertahun, dan melanoma maligna dengan kejadian sekitar 76.250 kasus pertahun.¹

Dari seluruh keganasan yang diperiksa pada 17 laboratorium Patologi Anatomi diseluruh Indonesia, keganasan kulit menduduki urutan ke tiga. Data dari 13 pusat Patologi Anatomi, jenis kanker kulit di Indonesia didapatkan *squamous cell ca* 42,9% dan *basal cell ca* 32,9%.⁴ Di Semarang (1985-1989), keganasan kulit menduduki urutan kedua pada seluruh keganasan laki-laki dan urutan ketiga dari pada wanita.¹

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 satu tahun, 83 % dalam tiga tahun, dan 95 % dalam lima 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 parut kronik berkisar antara 38 %. Frekuensi metastasis yang terdiagnosis dalam satu tahun berkisar 69 %, 91 % dalam tiga tahun, dan 96 % dalam lima tahun. Tumor dengan diameter dua cm atau lebih besar, dan kedalaman 4 mm atau lebih, berdiferensiasi jelek memiliki prognosis yang lebih buruk dan angka kekambuhan lokal atau metastasis yang tinggi.² 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, 13}

Penyakit kanker 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 itu sendiri. Namun sesungguhnya ada beberapa jenis di antaranya yang dapat disembuhkan dengan baik apabila pengobatan dilakukan ketika kanker baru mulai tumbuh. Organisasi kesehatan dunia (WHO) menyatakan bahwa hanya sepertiga kasus kanker yang dapat diobati, sepertiga lagi tidak dapat

disembuhkan, dan sepertiga sisanya pertumbuhannya dapat dicegah. Angka kematian akibat kanker di Indonesia terus meningkat dari tahun ke tahun. Hasil survei kesehatan rumah tangga departemen kesehatan RI menunjukkan angka tersebut pada tahun 1980 : 3,4 % tahun 1986 : 4,3 %, tahun 1992 : 4,4 % dan tahun 2001 : 6,4 %.¹

Kemoterapi sistemik telah digunakan untuk metastasis sel karsinoma epidermoid, hal ini dapat digunakan sendiri atau sebagai bagian dari multimodalitas terapi. Sebagian besar rejimen didasarkan pada *Cysplatin* dengan yang paling umum dilaporkan fase II studi menggunakan *Cysplatin* dan *Doxorubicin*. Obat lain termasuk *Methotrexate*, *5-fluorouracil*, *Bleomycin* dan *Vindesine*.¹⁸

Cara pengobatan kanker kulit yang berlaku selama ini (dengan pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan biologi targeting terapi) relatif mahal dan seringkali terdapat efek toksik yang bisa merusak fungsi dari beberapa organ vital manusia. Hal ini menjadi sebab digunakannya 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 memuaskan¹⁶. Pada saat ini, tanaman obat banyak diteliti dan bahkan telah dimasukkan dalam program pengobatan karena harganya jauh lebih murah, serta memberikan harapan akan hasil yang lebih memuaskan.^{8,9} Salah satu tanaman obat yang belakangan ini mulai mencuat dan banyak ditemukan di Indonesia adalah *Phaleria macrocarpa* atau yang lebih dikenal dengan nama mahkota dewa. *Phaleria macrocarpa* telah banyak dijual di pasaran

bebas yang digunakan sebagai pengobatan anti kanker dengan dosis 5 gram per hari.^{7,11}

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. 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 yang dilakukan oleh Hartati dkk. Terhadap sel Hela, memberikan hasil bahwa *Phaleria macrocarpa* mempunyai efek sitotoksik yang cukup kuat. Efek sitotoksik mahkota dewa mendekati efek sitotoksik *Doxorubicin* sebagai kontrol positifnya. 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.⁸

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.

Senyawa *polyphenol* yang terkandung dalam *Phaleria macrocarpa* juga mempunyai efek menghambat reseptor *growth factor*, dan menghambat

mitogen activated protein kinase (MAPK), pada jalur sinyal *receptor tirosin kinase* (RTKs).^{11, 12, 13} 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.^{14,15} *Polyphenol* juga akan memblokir 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.^{12, 13}

Di *Gamaleya Institute Of Microbiology And Epidemiology*, Moscow, Rusia 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 imunitas, yang sangat penting dalam memacu aktivasi makrofag (untuk mengekspresikan *tumor necrosis factor* (TNF)), CTL's dan sel NK.^{15, 19}

Kanker epidermoid seperti halnya pada keganasan yang lain akan menstimulasi respon imun baik imunitas seluler maupun humoral. Hal ini disebabkan oleh karena sel kanker walaupun merupakan turunan sel tubuh sendiri, sel kanker akan mengekspresikan molekul yang akan dikenali oleh sistem imun sebagai benda asing. Pada dasarnya respon imun terdiri atas tiga 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 sistem imun. Ada beberapa mekanisme efektor yang berperan terhadap

sel kanker yaitu sel limfosit T sitotoksik (*cytotoxic T lymphocyte=CTL*), *natural killer cell (NK Cell)*, sel makrofag dan antibodi.¹⁴ 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.^{8, 10, 24}

Sistem imun sangat diperlukan untuk membunuh sel-sel kanker dan pertahanan tubuh terhadap antigen. Sel kanker dikenal tubuh sebagai benda asing, tubuh merespon dengan imun secara humoral maupun seluler.⁷ Sistem imun seluler yang berperan terletak pada sel T. Sub populasi sel T baik *T helper* maupun T sitotoksik berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Antigen tumor bersama *MHC* kelas II akan membentuk kompleks *T helper* (sel T CD4) yang akan menghasilkan Th1 dan Th2 . Th1 terutama akan mensekresi *IFN γ* , *TNF α* dan *IL2* yang berperan dalam penghancuran sel tumor.⁸ Th2 mempunyai peran yang penting dalam modulasi sistem imun terutama mempertahankan efek antitumor jangka panjang.^{8, 10, 24}

Penelitian yang menguji efek pemberian *Phaleria macrocarpa* terhadap jumlah sel T CD4 pada jaringan tumor karsinoma epidermoid belum ada, maka mendorong penulis untuk melakukan penelitian ini sebagai uji eksperimental terhadap mencit Swiss. penelitian ini merupakan penelitian payung untuk melengkapi penelitian tentang manfaat *Phaleria macrocarpa* pada terapi keganasan yang dilakukan dengan menggunakan binatang percobaan.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan jumlah sel T CD4 tumor antara yang hanya diberikan *Phaleria macrocarpa* dan yang hanya diberikan kemoterapi.
2. Apakah kombinasi *Phaleria macrocarpa* dan kemoterapi dapat meningkatkan jumlah sel T CD4 tumor lebih tinggi dibandingkan dengan hanya diberikan *Phaleria macrocarpa*.
3. Apakah kombinasi *Phaleria macrocarpa* dan kemoterapi dapat meningkatkan jumlah sel T CD4 tumor lebih tinggi dibandingkan dengan hanya diberikan kemoterapi.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan manfaat pemberian *Phaleria macrocarpa* sebagai imunostimulator terhadap imunitas seluler pada mencit Swiss dengan karsinoma epidermoid yang diberi *kemoterapi*.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya perbedaan jumlah sel T CD4 tumor pada mencit yang diberikan kemoterapi dibanding mencit yang diberikan *Phaleria macrocarpa* saja.
2. Membuktikan bahwa jumlah sel T CD4 tumor pada mencit yang diberikan kombinasi *Phaleria macrocarpa* dan kemoterapi lebih

tinggi dibanding dengan yang hanya diberikan *Phaleria macrocarpa*.

3. Membuktikan bahwa jumlah sel T CD4 tumor pada mencit yang diberikan kombinasi *Phaleria macrocarpa* dan kemoterapi lebih tinggi dibanding dengan yang hanya diberikan kemoterapi

1.4. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi mengenai penting tidaknya penggunaan imunostimulator dalam terapi karsinoma epidermoid.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengelolaan karsinoma epidermoid pada manusia.
3. Dapat menambah wacana dibidang bedah onkologi.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel. 1. Penelitian tentang CD 4 tumor dan *Phaleria macrocarpa*

Peneliti	Jurnal	Judul	Kesimpulan
Prasetyo, Sigit Adi	Undip.a c.id 2011	Pengaruh pemberian ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> terhadap ekspresi perforin, indeks apoptosis serta Histopatologis hepar dan ginjal pada adenokarsinoma mamma mencit C3H yang diberi neoadjuvant adriamycin dan cyclophosphamide	Terdapat peningkatan ekspresi perforin, indeks apoptosis serta perbedaan histopatologis hepar dan ginjal pada adenocarcinoma mamma mencit C3H yang diberi Neoadjuvant Adriamycin dan Cyclofosfamid yang mendapat ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> dibanding yang tidak mendapat ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i>
Shodiq, M Ali	Undip.a c.id 2011	Pengaruh kombir cyclophosphamide - trans factor terhadap jumlah s	Terdapat peningkatan jumlah sel t CD4 yang signifikan pada adenocarcinoma mammae

		CD4 pada adenocarcinoma mamma mencit C3H	mencit C3H yang diberi <i>cyclophosphamide-transfer factor</i>
Kuddah, Abraar HS	Undip.a c.id 2009	Pengaruh pemberian <i>echinacea purpurea</i> terhadap produksi tnf alpha makrofag dan indeks apoptosis sel tumor mencit Swiss dengan adenocarcinoma mammae yang mengalami stress	Terdapat peningkatan yang signifikan dan korelasi dari ekspresi tnf alpha dengan indeks apoptosis pada mencit yang diberi <i>echinacea sp</i> dibanding yang tidak diberi
Rudiyuwono Raharjo	Undip.a c.id 2011	Efek <i>Eicosapentaenoic Acid</i> Terhadap Jumlah Sel T CD8+ Dalam Darah Perifer Pasien Kanker Payudara Stadium III B dengan Kemoterapi CAF Siklus Pertama	Terdapat peningkatan jumlah sel T CD8+ dalam darah perifer pasien karsinoma duktus invasif payudara stadium III B yang dilakukan kemoterapi dan diberi EPA, sedangkan kelompok kontrol tanpa EPA mengalami penurunan jumlah sel T CD8+.
Selamat Budijitno		Pengaruh Ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> terhadap skor ekspresi perforin CTL dan Sel NK serta Perkembangan MasaTumor Adenocarcinoma Mamma Mencit C3H	Terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi perforin CTL dan sel NK dengan perkembangan masa tumor, hambatan perkembangan tumor dimulai pada pemberian ekstrak 0,035mg/hari, dan terdapat korelasi negatif yang bermakna ($p < 0,001$, $r = -0,808$) antara ekspresi perforin CTL dan sel NK dengan perkembangan masa tumor

Dari penelitian-penelitian tersebut belum ada yang pernah meneliti pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* terhadap jumlah sel TCD4 tumor pada mencit Swiss dengan karsinoma epidermoid. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lanjutan.