

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Kanker kulit merupakan jenis keganasan yang cukup banyak ditemukan di dunia. Total kasus kanker kulit (melanoma dan non melanoma) pada tahun 2003 mencapai separuh dari keseluruhan kasus kanker.¹ Laporan mengenai jumlah seluruh kasus keganasan dari 17 Laboratorium Patologi Anatomi yang tersebar di seluruh Indonesia menyatakan bahwa kasus keganasan kulit menduduki peringkat ketiga setelah kanker leher rahim dan kanker payudara.^{1,2} Jumlah kasus keganasan kulit di Semarang menempati urutan kedua dari seluruh kasus keganasan pada laki-laki dan urutan ketiga dari seluruh kasus keganasan pada wanita.²

Kasus non melanoma sendiri memiliki angka prevalensi yang rendah dengan insiden lebih tinggi dibandingkan kombinasi antara kanker paru, payudara, prostat dan kolon. Terjadinya kanker non melanoma mungkin dipengaruhi oleh kombinasi dari peningkatan paparan sinar matahari, perubahan gaya berbusana, peningkatan harapan hidup dan kerusakan ozon.¹ Data dari 13 pusat Patologi Anatomi kanker kulit di Indonesia menyatakan jumlah kasus epidermoid sebanyak 42,9% dan karsinoma sel basal sebanyak 32,9%.²

Karsinoma epidermoid memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi. Tingkat kekambuhan lokal setelah terapi primer mencapai 3 - 23% dengan angka mortalitas rendah menurut penelitian *National Cancer Institute*. Tingkat kekambuhan lokal ini bergantung pada letak anatominya.³ *American Cancer Society* menyatakan tingkat kekambuhan mencapai 2% paska eksisi luas dengan batas eksisi pada jarak 2 cm dari tepi tumor, 8,9% paska radioterapi, 20% paska elektrodeseksi dan 7 - 50% paska kuretase.⁴

Terapi operatif, radioterapi maupun *biology targeting* pada karsinoma epidermoid stadium lanjut seringkali tidak efektif sehingga harus disertai pemberian sitostatik kemoterapi.⁵ Kemoterapi sistemik telah digunakan untuk metastasis sel karsinoma epidermoid. Kemoterapi sistemik ini dapat digunakan sendiri atau sebagai bagian dari multimodalitas terapi. Sebagian besar rejimen didasarkan pada Cisplatin; dimana pelaporan yang paling umum dijumpai adalah kombinasi Cisplatin dan Doxorubicin pada fase II studi. Obat lain yang pernah dilaporkan adalah Methotrexate, 5-fluorouracil, Bleomycin dan Vindesine.⁵ Penelitian *Guan-Cheng Huang* dkk. terhadap Paclitaxel dan Cisplatin pada karsinoma epidermoid menemukan efek sinergistik yang lebih besar dibandingkan dengan efek protektifnya. Efek sinergistik sitotoksik ini didapat dari Paclitaxel kadar rendah.⁶ Tanaman obat saat ini telah banyak diteliti dan bahkan dimasukkan dalam program pengobatan mengingat harganya yang sangat murah disertai beberapa laporan penggunaannya yang menumbuhkan harapan akan hasil yang lebih memuaskan.⁷

Salah satu tanaman obat yang mudah ditemukan di Indonesia dan akhir-akhir ini mulai menarik perhatian publik adalah Mahkota Dewa. Tanaman dengan nama latin *Phaleria macrocarpa* ini telah banyak dijual secara bebas sebagai terapi anti-kanker dengan dosis 5 gram per hari.^{8,9}

Polifenol dalam tanaman obat (termasuk *Phaleria macrocarpa*) dilaporkan memiliki kemampuan untuk menghambat aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) serta menginduksi proses apoptosis.¹⁰ NF- κ B merupakan suatu protein kompleks faktor transkripsi gen yang berperan penting dalam regulasi respon imun dan inflamasi. NF- κ B juga pernah dinyatakan sebagai regulator proliferasi sel dan juga berfungsi untuk melindungi sel terhadap kondisi yang dapat menyebabkan apoptosis. Penelitian *Escarcega* dkk. menyatakan bahwa defek NF- κ B pada sel tumor akan menyebabkan peningkatan kematian sel tumor serta peningkatan sensitivitas sel tumor terhadap agen anti tumor.^{11,12}

Ekstrak *Phaleria macrocarpa* juga mengandung senyawa falerin dan asam galat yang memiliki sifat sitotoksik. Efek sitotoksik dari senyawa ini mengaktifkan proses apoptosis yang berhubungan dengan tumor supresor p53. p53 menghambat pertumbuhan sel melalui aktivasi siklus sel “*arrest*” dan apoptosis. Gen p53 pada sebagian besar kasus keganasan sudah bermutasi atau terdapat ketidak-mampuan dalam menginduksi p53. Aktivasi atau re-introduksi p53 akan menginduksi apoptosis dalam banyak sel tumor dan dapat memberikan terapi kanker yang efektif.

Penelitian ini akan menguji efek pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa*, serta menilai perbedaan efek pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan kombinasi kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* dan kombinasi ekstrak *Phaleria macrocarpa* dan sitostatika terhadap ekspresi NF- κ B dan ekspresi p53 pada sel karsinoma epidermoid kulit. Penelitian dilakukan dalam bentuk uji eksperimental terhadap mencit.

I.2. PERUMUSAN MASALAH

I.2.1. Perumusan masalah umum

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa*, kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin dan kombinasi keduanya sebagai *neoadjuvant* terhadap ekspresi NF- κ B dan ekspresi p53 pada mencit SWISS yang diinduksi karsinoma epidermoid?

I.2.2. Perumusan masalah khusus

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

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi NF- κ B pada kelompok mencit yang tidak mendapat terapi, ekstrak *Phaleria macrocarpa*, sitostatika Paclitaxel-Cisplatin, dan kombinasi keduanya pada mencit SWISS yang diinduksi karsinoma epidermoid?

2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi p53 pada kelompok mencit yang tidak mendapat terapi, ekstrak *Phaleria macrocarpa*, sitostatika Paclitaxel-Cisplatin, dan kombinasi keduanya pada mencit SWISS yang diinduksi karsinoma epidermoid?
3. Apakah terdapat korelasi dan berapa besarnya antara perubahan ekspresi NF- κ B dan ekspresi p53 pada mencit SWISS yang diinduksi karsinoma epidermoid yang tidak mendapat terapi, mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa*, sitostatika Paclitaxel-Cisplatin, dan kombinasi keduanya?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Phaleria marcocarpa*, kemoterapi Paclitaxel-Cisplatin dan kombinasi keduanya sebagai *neoadjuvant* terhadap ekspresi NF- κ B dan ekspresi p53 pada mencit SWISS yang diinduksi karsinoma epidermoid.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisa perbedaan ekspresi NF- κ B pada kelompok mencit yang tidak mendapat terapi, ekstrak *Phaleria macrocarpa*, sitostatika Paclitaxel-Cisplatin, dan kombinasi keduanya pada mencit SWISS yang diinduksi karsinoma epidermoid.

2. Menganalisa perbedaan ekspresi p53 pada kelompok mencit yang tidak mendapat terapi, ekstrak *Phaleria macrocarpa*, sitostatika Paclitaxel-Cisplatin, dan kombinasi keduanya pada mencit SWISS yang diinduksi karsinoma epidermoid.
3. Menganalisa korelasi yang diketahui besarnya antara perubahan ekspresi NF-κB dan ekspresi p53 pada mencit SWISS yang diinduksi karsinoma epidermoid yang tidak mendapat terapi, mendapat ekstrak *Phaleria macrocarpa*, sitostatika Paclitaxel-Cisplatin, dan kombinasi keduanya?

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Penggunaan *Phaleria macrocarpa* sebagai *neoadjuvant* anti kanker perlu dipertimbangkan khususnya pada karsinoma epidermoid kulit, apabila penelitian ini dapat membuktikan pengaruh terhadap ekspresi NF-κB dan ekspresi p53.

Penelitian ini juga dapat menambah khasanah ilmu baik di bidang onkologi maupun di bidang *herbal medicine* dengan kehadiran profil tanaman obat baru, yaitu *Phaleria macrocarpa*.

Penelitian uji coba pra-klinik ini juga dapat dikembangkan menjadi penelitian klinik fase I apabila hasil dari penelitian ini dapat membuktikan bahwa *Phaleria macrocarpa* dapat memberikan manfaat yang lebih banyak dibandingkan kerugiannya.

I.5. ORISINALITAS PENELITIAN

Peneliti	Jurnal	Judul	Kesimpulan
Peter G, Rose A, John B, David MG, dan McGehee R.	<i>American Society of Clinical Oncology</i> ,1999;17:2676-80.	<i>Paclitaxel and Cisplatin as First-Line Therapy in Recurrent or Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study.</i>	Kombinasi paclitaxel dan cisplatin memiliki keuntungan pada tingkat respon tetapi ini berkaitan dengan moderat toksisitas dibandingkan dengan rejimen kombinasi yang sebelumnya dipelajari oleh <i>Gynecologic Oncology Group</i> pada karsinoma serviks sel skuamosa.
Riwanto I, Budijitno S, Dharmana E, Handojo D, Prasetyo SA, Eko A, dan Suseno D.	<i>International surgery journal</i> , April-Juni 2011.	<i>Effect of Phaleria macrocarpa supplementation on apoptosis and tumor growth of C3H mice with breast cancer under treatment with adriamycin-cyclophosphamide.</i>	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

<p>Guan-Cheng Huang, Shyun-Yeu Liu, Mei-Huei Lin, Yung-Yen Kuo dan Young-Chau Liu</p>	<p><i>Jpn J Clin Oncol</i>, 2004.</p>	<p><i>The Synergistic Cytotoxicity of Cisplatin and Taxol in Killing Oral Squamous Cell Carcinoma</i></p>	<p>Didapatkan sinergistik antara paclitaxel dan cisplatin pada karcinoma epidermoid didapatkan efek sinergistik yang lebih besar dibandingkan dengan efek protektif. Efek sinergistik sitotoksik ini didapat dengan konsentrasi yang rendah dari paclitaxel</p>
<p>Lucie Widowati</p>	<p>Jurnal Bahan Alam Indonesia, Januari 2005;4(1).</p>	<p>Kajian hasil penelitian mahkota dewa</p>	<p>Dari hasil uji toksisitas BLST buah mahkota dewa termasuk kategori toksik, sehingga dapat dianggap bersifat sitotoksik untuk sel kanker</p>
<p>Budijitno S, Handojo D, Issakh B, Riwanto I</p>	<p>Media Medika Indonesiana, Desember 2007;42.</p>	<p>Pengaruh Ekstrak <i>Phaleria Macrocarpa</i> terhadap Skor Ekspresi Perforin CTL dan Sel- NK serta Perkembangan Massa Tumor Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H</p>	<p>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.</p>

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
H-J Shin, J S Chung, Y J Choi, B J Lee, S G Wang, D W Kim, G J Cho	<i>The Journal of Laryngology & Otology</i> ,2008;122:722-7.	Neoadjuvant docetaxel and cisplatin chemotherapy followed by local irradiation is highly active on locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck	Docetaxel dan regimen cisplatin dapat menggantikan docetaxel, cisplatin, 5-FU dan leucovorin dalam pemberian neoadjuvant, dan pemberian regimen ini diikuti oleh radioterapi pada pengobatan pasien dengan SCC.
Kaur, Jagdeep, Manu Sharma, P. D Sharma, and M.P Bansal.	<i>American Journal of Biomedical Sciences</i> , 2009: 79-90.	Antitumor Activity of Lantadenes in DMBA/TPA Induced Skin Tumors in Mice: Expression of Transcription Factors.	Karsinoma epidermoid dapat diinduksi dengan menggunakan 7, 12-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) dan 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) yang dioleskan secara topikal pada mencit SWISS dan dihasilkan massa tumor karsinoma epidermoid pada mencit tersebut.

<p>Seiji Sawada, Hiroshi Mese, Akira Sasaki, Norie Yoshioka, Tomohiro Matsumura</p>	<p><i>Cancer Chemother Pharmacol</i>,2003;51: 505-11.</p>	<p>Combination chemotherapy of paclitaxel and cisplatin induces apoptosis with Bcl-2 phosphorylation in a cisplatin- resistant human epidermoid carcinoma cell line.</p>	<p>Dari penelitian ini, kami menemukan bahwa paparan Paclitaxel sebelumnya diikuti dengan Cisplatin lebih efektif pada manusia dengan resistant Cisplatin pada kasus <i>human epidermoid A431/CDDP2 cells</i> dan menimbulkan fosforilasi protein Bcl-2, dimana Paclitaxel mempunyai efek yang paling penting dalam menghindari resistensi Cisplatin pada karsinoma epidermoid di manusia.</p>
<p>Schena M, Barone C, Birocco N, Dogniovanni D, Numico G, Numico I, Colantonio, Bertetto O</p>	<p><i>Cancer Chemother Pharmacol</i>,2005;55:271-6.</p>	<p>Weekly cisplatin paclitaxel and continuous infusion fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase II study</p>	<p>Dapat disimpulkan pemberian 1 minggu cisplatin dan paclitaxel yang diikuti dengan infus 5-FU menunjukkan toksisitas rendah dalam pengobatan maju HNSCC dimana aktivitas yang signifikan dipertahankan</p>

Penelitian ini memiliki orisinalitas, karena pada penelitian sebelumnya belum ada yang melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak *Phaleriamarcocarpa*, kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* dan kombinasi keduanya sebagai *neoadjuvant* terhadap ekspresi NF- κ B dan ekspresi p53 pada karsinoma epidermoid kulit pada mencit SWISS.