

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Kanker merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel yang tidak normal, terus menerus dan tidak terkendali, sehingga dapat merusak jaringan sekitarnya serta bermetastasis ke tempat yang jauh dari asalnya. Kanker adalah masalah terbesar dalam dunia kedokteran dan menjadi penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskular (Depkes RI, 2009).

Data WHO (2007) melaporkan bahwa kanker rongga mulut merupakan salah satu malignansi dengan mortalitas tertinggi dari semua malignansi. Kanker rongga mulut menempati posisi ketiga setelah kanker leher rahim dan kanker lambung (Sudiono, 2008). Insidensi kanker rongga mulut dalam setiap tahunnya sekitar 275.000 dan hampir 75% terjadi di negara berkembang. Hal itu disebabkan karena kanker rongga mulut mudah menyebar. Bagian rongga mulut yang sering terkena kanker adalah lidah (Sultana *et al.*, 2013). Salah satu jenis kanker rongga mulut adalah karsinoma sel basal (KSB) (Madan, 2010). Karsinoma sel basal dapat tumbuh secara agresif dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang luas. Jika tidak segera ditangani akan menyebabkan metastasis ke kelenjar getah bening, paru-paru, hati dan tulang (Yun *et al.*, 2014).

Kanker rongga mulut tikus dapat diinduksi oleh beberapa senyawa karsinogen, salah satunya adalah *4 Nitroquinoline-1-Okside* (4NQO). Senyawa

4NQO ini lebih efektif dalam menginduksi kanker rongga mulut dalam waktu yang cepat dan dosis yang sesuai dibandingkan dengan senyawa karsinogen lainnya (Tang *et al.*, 2004). Senyawa 4NQO mampu merangsang secara berurutan tahapan karsinogenesis, sehingga dapat digunakan sebagai pembelajaran dalam kasus kanker rongga mulut (Riverra *et al.*, 2012).

Terapi kanker yang dilakukan saat ini ada beberapa jenis diantaranya adalah operasi, terapi radiasi dan kemoterapi. Sampai saat ini kemoterapi, masih dirasakan belum efektif karena sering menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti obat kemoterapi Doxorubicin yang mempunyai efektivitas baik, namun bersifat toksis pada kerja jantung (*cardiotoxicity*) (Oliveira *et al.*, 2013). Pencarian obat alternatif masih terus dilakukan oleh para peneliti guna menemukan bahan obat yang memiliki efektivitas tinggi namun rendah efek sampingnya terhadap pasien. Salah satu sumber obat yang berpotensi dimanfaatkan sebagai antikanker adalah obat herbal (Arhoghro *et al.*, 2012).

Indonesia merupakan negara *biodiversity* yang kaya akan tumbuhan herbal. Tumbuhan herbal telah lama digunakan oleh masyarakat Indonesia untuk mengobati berbagai macam penyakit. Salah satu tanaman herbal yang dipercaya dapat menyembuhkan penyakit adalah daun jambu mete (*Anacardium occidentale L*). Daun jambu mete telah lama digunakan masyarakat Asia Tenggara sebagai obat tradisional untuk mengatasi eksim, psoriasis, skrofula, dispepsia, penyakit kelamin, impotensi, bronkitis, kolik, gangguan kulit dan pengobatan luka (Oyaesumi *et al.*, 2011).

Ekstrak etanol daun jambu mete (EEDJM) disinyalir memiliki kemampuan sebagai agen kemopreventif karena kaya akan kandungan senyawa Flavonoid (Oyaesumi *et al.*, 2011). Flavonoid telah terbukti dapat mencegah perkembangan sel kanker melalui mekanisme induksi apoptosis, penghambatan angiogenesis dan antiproliferatif (Talib *et al.*, 2012). Flavonoid juga merupakan senyawa antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas (Kao *et al.*, 2007). Pada penelitian Sejati *et al.* (2014) telah membuktikan bahwa EEDJM dapat dijadikan sebagai agen ko-kemoterapi dengan Cisplatin pada dosis 300 mg, oleh karena itu peneliti ingin melanjutkan penelitian Sejati dengan mempersempit dosis EEDJM dan memperkuat temuan keaktifan EEDJM sebagai antikanker melalui ekspresi gen Bcl-2.

Proses karsinogenesis saat ini sudah melibatkan aktivitas onkogen dan inaktivasi gen supresor (Singhal *et al.*, 2005). *B-cell lymphoma-2* (Bcl-2) merupakan protein onkogenik yang berperan dalam apoptosis, pentingnya deregulasi apoptosis dalam karsinogenesis dapat dilihat melalui ekspresi protein Bcl-2 (Stancu *et al.*, 2002).

Penelitian ini merupakan salah satu tindakan yang dilakukan untuk melaksanakan perintah Allah dan mensyukuri kebesaran Allah terhadap kekayaan alam semesta sehingga dari Q.S. As-syu'ara ayat 80 dan Q.S. Al-Hijr ayat 19-21, peneliti tergugah untuk melakukan penelitian mengenai obat anti kanker yang didapatkan dari alam. Berikut ini merupakan kutipan ayat Al-Qur'an yang mendukung penelitian ini :

1. وَإِذَا مَرَضْتُمْ فَهُوَ يُشْفِين. 1.

Artinya :

“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkanku.” [Q.S. Asy Syu’ara: 80] (Al-Hikmah, 2009).

2. وَالْأَرْضَ مَدَدْنَا هَا وَالْقَيْنَا فِيهَا رَوَاسِيَ وَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ شَيْءٍ مَوْزُونٍ (١٩) وَجَعَلْنَا  
لَكُمْ فِيهَا مَعَايِشَ وَمَنْ لَسْتُمْ لَهُ بِرَازِقِينَ (٢٠) وَإِنْ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا عِنْدَنَا خَزَائِنُهُ وَمَا نُنزِلُهُ  
إِلَّا بِقَدَرٍ مَعْلُومٍ (٢١)

Artinya:

“Dan Kami telah menghamparkan bumi dan Kami menjadikan padanya gunung-gunung serta Kami tumbuhkan di sana segala sesuatu menurut ukuran (19). Dan Kami telah menjadikan padanya sumber-sumber kehidupan untuk keperluanmu, dan (Kami ciptakan pula) makhluk-makhluk yang bukan kamu pemberi rezekinya (20). Dan tidak ada suatu pun melainkan pada sisi Kamilah khazanahnya, Kami tidak menurunkannya melainkan dengan ukuran tertentu (21). [Q.S. Al-Hijr 19-21] (Al-Hikmah, 2009).

## B. Perumusan Masalah

Apakah EEDJM memiliki efek antikanker terhadap sel basal rongga mulut tikus (*Rattus norvegicus*) diinduksi 4NQO melalui ekspresi gen Bcl-2 ?

## C. Tujuan

Mengetahui efek antikanker EEDJM terhadap sel basal rongga mulut tikus (*Rattus norvegicus*) diinduksi 4NQO melalui ekspresi gen Bcl-2.

## D. Manfaat Penelitian

1. Bagi ilmu pengetahuan

- a. Memberikan dukungan ilmiah untuk penelitian lebih lanjut bagi pengembangan daun jambu mete sebagai agen antikanker.
  - b. Hasil penelitian ini diharapkan mampu dijadikan alternatif untuk mengatasi masalah kanker yang ada di kedokteran gigi.
  - c. Penelitian ini dapat dijadikan artikel ilmiah di bidang kedokteran gigi.
  - d. Penelitian ini dapat memperkaya khasanah ilmu pengetahuan pada umumnya.
2. Bagi Masyarakat
- Bagi masyarakat diharapkan EEDJM dapat dijadikan sebagai salah satu alternatif dalam upaya penyembuhan penyakit kanker.
3. Bagi Pemerintah
- a. Apabila EEDJM ini terbukti dapat dipakai sebagai agen kemopreventif yang aman, maka hal ini dapat membantu pemerintah dalam hal mengatasi penyakit kanker bagi masyarakat dengan ekonomi menengah kebawah.
  - b. Secara ekonomi sangat menguntungkan karena dapat melakukan penghematan yang besar.

#### **E. Keaslian Penelitian**

Sejauh ini penelitian tentang efektivitas EEDJM sebagai antikanker rongga mulut tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi 4NQO melalui ekspresi gen Bcl-2 belum pernah dilakukan. Penelitian ini mengacu pada penelitian-penelitian sebelumnya, diantaranya adalah :

1. Efek Ko-Kemoterapi Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L) dan Cisplatin pada Tikus Model Kanker Lidah Melalui Induksi 4 Nitroquinoline 1-Oxide (4NQO)

Penulis: Sejati *et al.*, 2014

Persamaannya dengan penelitian ini adalah sama-sama meneliti ekstrak etanolik daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L) dan sama-sama menggunakan senyawa 4NQO untuk menginduksi tikus model kanker lidah. Perbedaannya dengan penelitian ini adalah pada penelitian Sejati ekstrak etanolik digunakan sebagai agen ko-kemoterapi dengan Cisplatin, sedangkan pada penelitian ini digunakan sebagai agen kemopreventif. Perbedaan yang kedua adalah pada pemberian dosis, dosis yang diberikan pada penelitian Sejati adalah 100, 300 dan 500 mg, sedangkan pada penelitian ini adalah 250, 300 dan 350 mg. Perbedaan yang ketiga adalah pada penelitian Sejati menggunakan teknik pewarnaan imunohistokimia Ki-67 untuk melihat aktivitas proliferasi sel kanker, sedangkan pada penelitian ini menggunakan imunohistokimia Bcl-2 untuk melihat aktivitas antiapoptosis sel kanker.

2. Potensi Kemopreventif Ekstrak Etanolik Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*) pada Karsinogenesis Sel Hepar Tikus Galur *Sprague Dawley* Terinduksi DMBA

Penulis : Meiyanto *et al.*, 2011

Persamaannya dengan penelitian ini adalah sama-sama meneliti mengenai kemopreventif ekstrak pada karsinogenesis, menggunakan desain

penelitian yang sama yaitu eksperimental kuasi *in vivo* pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*. Perbedaannya dengan penelitian ini adalah pada penelitian Meiyanto menggunakan ekstrak etanol kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) sedangkan penelitian ini menggunakan ekstrak etanol daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L). Perbedaan yang kedua adalah pada penelitian Meiyanto, karsinogenesis terjadi pada sel hepar yang terinduksi DMBA, sedangkan pada penelitian ini karsinogenesis terjadi pada sel basal lidah yang terinduksi 4NQO. Perbedaan yang ketiga adalah pada penelitian Meiyanto menggunakan pewarnaan imunohistokimia AgNOR untuk melihat proliferasi sel kanker, sedangkan pada penelitian ini menggunakan imunohistokimia Bcl-2 untuk mengetahui apoptosis pada sel kanker

3. *Anticarcinogenesis Effect of Gynura procumbens (Lour) Merr on Tongue Carcinogenesis in 4NQO-induced rat.*

Penulis : Agustina *et al.*, 2006

Persamaannya dengan penelitian ini adalah sama-sama meneliti tentang antikanker ekstrak bahan alam pada karsinogenesis lidah tikus dengan menggunakan metode yang sama yaitu eksperimental kuasi *in vivo* pada hewan uji tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 4NQO. Perbedaannya dengan penelitian ini adalah pada penelitian Agustina menggunakan ekstrak etanolik *Gynura procumbens* sebagai agen antikanker sedangkan penelitian ini menggunakan ekstrak etanolik daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L). Perbedaan yang kedua adalah sel yang diteliti

oleh Agustina adalah sel skuamosa sedangkan pada penelitian ini meneliti sel basal. Perbedaan yang ketiga adalah pada penelitian Agustina menggunakan pewarnaan HE untuk melihat karsinogenesis pada tahap inisiasi, sedangkan pada penelitian ini menggunakan imunohistokimia Bcl-2 untuk mengetahui apoptosis pada sel kanker.



