

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Kanker adalah sel yang mengalami perubahan bentuk, sifat dan kinetiknya sehingga sel tersebut tumbuh menjadi autonom, liar, tidak terkendali dan terlepas dari koordinasi pertumbuhan normal serta bersifat ganas (Maliya, 2004). Pertumbuhan kanker diawali dengan mutasi berangkai. Karsinogenesis berlangsung lama dan dibagi tiga tahap, yaitu inisiasi, promosi dan progresi. Tahap inisiasi berlangsung dalam satu sampai beberapa hari. Pada tahap inisiasi sudah terjadi perubahan permanen di dalam genom sel akibat kerusakan DNA yang berakhir pada mutagenesis. Sel yang telah berubah tersebut tumbuh lebih cepat dibandingkan dengan sel normal di sekitarnya. Tahap promosi berlangsung lama bisa lebih dari sepuluh tahun. Suatu proses panjang yang disebabkan oleh kerusakan yang melekat dalam materi genetik di dalam sel. Melalui mekanisme epigenetik akan terjadi ekspansi sel-sel rusak membentuk premalignansi dari populasi multiseluler tumor yang melakukan proliferasi.

Pada tahap progresi, terjadi instabilitas genetik yang menyebabkan perubahan mutagenik dan epigenetik. Proses tersebut akan menghasilkan klon baru sel-sel tumor yang memiliki aktivitas proliferasi, bersifat invasif dan potensi metastatiknya meningkat. Selama tahapan tersebut, sel malignansi berkembang biak menginvasi jaringan sekitar dan menyebar ke tempat lain. Jika tidak ada yang menghalangi pertumbuhan sel malignansi tersebut maka sel tersebut akan

terbentuk dalam jumlah yang cukup besar sehingga mempengaruhi fungsi tubuh dan gejala-gejala kanker mulai muncul. Tahap terakhir tersebut berlangsung selama lebih dari satu tahun, sehingga seluruh karsinogenesis dapat berlangsung selama dua puluh tahun (Silalahi, 2006).

Dua hingga empat persen dari penyakit keganasan yang ditemukan di Amerika Serikat dan sebagian besar negara barat berupa karsinoma sel skuamosa pada mulut. Tetapi karsinoma mulut di India mencapai hampir 50 persen dari semua penyakit keganasan. Secara global, insidensi penyakit kanker mulut menduduki tempat nomer empat untuk laki-laki dan nomer enam untuk perempuan (Greenspan, 1999). *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa setiap tahunnya terdapat 6,25 juta manusia yang mati karena kanker dan 2/3 kejadian tersebut terjadi di negara berkembang. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 penderita kanker dari 100.000 penduduk (Bustan, 2000).

*Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC) adalah penyakit genetik yang terjadi mutasi gen pada gen yang mengontrol pertumbuhan sel dan apoptosis, sehingga gen yang bermutasi tersebut dapat melakukan invasi dan metastasis (Barbellido *et al.*, 2008). Sifat letal dari kanker tersebut adalah memiliki kemampuan untuk menginvasi pada jaringan sekitar, menyebar keseluruh tubuh dan mengalami metastasis pada daerah lain (Revianti dan Parihsini, 2005). Karsinoma sel skuamosa dapat terjadi pada bibir bawah, bagian lateral lidah, dasar mulut, palatum lunak bagian gusi (*alveolar ridge*) dan bagian mukosa bukal

Kanker diawali dari proses mutasi DNA, kendali regulasi pertumbuhan sel-sel normal yang terganggu sehingga terjadi proliferasi (pembelahan) sel yang tak terkendali dan apoptosis (program kematian sel) menurun secara signifikan (Hadi dan Nurlaila 2008). Menurut Jansen Silalahi (2006), mutasi gen dapat terjadi karena 3 faktor, yaitu: (1) Faktor lingkungan, seperti: nutrisi, agen infektor dan gaya hidup; (2) Faktor paparan, seperti terjadi kesalahan dalam *repairing* DNA; (3) Faktor keturunan atau genetik.

Terapi kanker saat ini terutama terdiri dari kemoterapi, radioterapi, pembedahan dan kombinasi ketiganya. Tetapi pembedahan dapat merusak jaringan dan menimbulkan perdarahan. Radioterapi dan kemoterapi kurang bersifat selektif, efek toksik besar dan menurunkan sistem imun tubuh. Penambahan herbal pada terapi-terapi utama tersebut telah terbukti dapat menekan efek samping pada pasien. Kombinasi herba dan radioterapi ataupun kombinasi herba dan kemoterapi dapat mengobati efek toksik, meningkatkan radiosensitivitas dan meningkatkan efektivitas terapi (Desen, 2008). Pemilihan jenis terapi yang akan diterapkan kepada pasien tergantung dari beberapa faktor seperti letak kanker, ukuran, lokasi lesi primer, status kelenjar limfe, keterlibatan tulang, status fisik dan mental pasien (Epstein, 2003).

Di dalam hadist disebutkan bahwa "*Sesungguhnya Allah menurunkan obat dan penyakit, dan menjadikan bagi setiap penyakit ada obatnya, maka berobatlah kamu sekalian, tapi jangan berobat dengan yang haram*" (H.R Abu Daud). Berdasarkan hadist tersebut dapat dipahami bahwa Allah SWT telah menurunkan penyakit dan obatnya. Dalam proses pengobatan tersebut hendaknya berobat

dengan yang halal. Pengobatan herbal kanker adalah salah satu alternatif pengobatan yang banyak digunakan karena terbukti efektif, tanpa efek samping dan relatif murah biayanya.

Terdapat banyak tanaman obat yang sudah diaplikasikan sebagai sarana pengobatan alternatif di Indonesia. Salah satunya adalah tanaman hias bunga pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.). Berdasarkan penelitian, ekstrak etanol daun bunga pukul empat sore (*Mirabilis jalapa* L.) yang biasanya hanya sebagai tanaman hias, sudah dibuktikan mempunyai sifat antikanker. Penelitian yang dilakukan adalah dengan menguji secara *in vitro* ekstrak etanol protein daun pukul empat sore pada 3 sel kanker, yaitu sel kanker leher rahim (sel HeLa), sel kanker myeloma dan sel kanker payudara (sel T47D) (Chaidir dan Tambunan, 2009).

Penelitian pada biji, daun dan akar *Mirabilis jalapa* L. menunjukkan bahwa daun mengandung aktivitas antikanker paling besar (Sudjadi *et al.*, 2007). Keampuhan daun *Mirabilis jalapa* L. dalam menghambat pertumbuhan sel kanker karena mengandung protein MJ-C. Protein tersebut merupakan kelompok *ribosome inhibiting protein* (RIP), yaitu protein toksik yang mampu menghambat sintesis protein. Apabila sintesis protein dihambat maka perkembangan sel kanker juga terhambat. Setelah mengadakan penelitian secara *in vitro*, dilakukan penelitian daya antikanker ekstrak etanol daun *Mirabilis jalapa* L. secara *in vivo* yang melibatkan mencit. Hasil uji coba tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun pukul empat mampu mencegah dan bahkan mengobati kanker (Chaidir dan Tambunan, 2009). Menurut Sismindari (2008) *ribosome inactivating protein* (RIP) merupakan sekelompok protein toksik dalam tanaman yang

mempunyai aktivitas RNA-glikosidase yang mampu menghambat sintesis protein pada mamalia dan mempunyai kemampuan memotong DNA superkoil. Adanya aktivitas tersebut, menjadikan RIP sebagai kandidat potensial dalam terapi kanker. Selain itu, kandungan flavonoid dalam daun pukul empat dapat menghambat aktivitas invasi sel kanker dengan cara menekan ekspresi *Matriks Metalloprotease* (MMPs) yang sangat berperan dalam proses invasi.

## B. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang daya hambat invasi biakan sel kanker lidah manusia *Supri's-clone 1* (SP-C1) menggunakan berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) belum pernah dilakukan sebelumnya:

1. Penelitian yang dilakukan oleh Sudjadi *et al.*, (2007) yang berjudul “Efek sitotoksik suatu protein seperti *ribosome inactivating proteins* yang bersifat asam dari daun *Mirabilis jalapa* L. pada sel kanker” secara *in vitro*. Perbedaan penelitian terdahulu dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti adalah peneliti ingin mengetahui potensi daya hambat invasi menggunakan ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) pada sel kanker lidah manusia SP-C1 dan proses pemurniannya dengan menggunakan ekstrak etanol.
2. Penelitian yang dilakukan oleh Supriatno dan Sartari Entin Yuletnawati (2006) yang berjudul “Aktivitas antikanker *cheparantine* pada kanker lidah manusia *in vitro* (tinjauan proliferasi, invasi dan metastasis sel)”. Perbedaan penelitian tersebut dengan penelitian yang dilakukan oleh

peneliti adalah peneliti ingin mengetahui potensi daya hambat invasi menggunakan ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) pada sel kanker lidah manusia SP-C1 dan proses pemurniannya dengan menggunakan ekstrak etanol.

### C. Perumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) mempunyai potensi dalam menghambat invasi sel lidah manusia *Supri's clone 1* (SP-C1)?
2. Berapakah konsentrasi ekstrak daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) yang paling efektif menghambat invasi sel kanker lidah manusia *Supri's clone 1* (SP-C1)?

### D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui daya hambat invasi menggunakan ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) pada sel kanker lidah manusia *Supri's clone 1* (SP-C1).

2. Tujuan Khusus

Mengetahui konsentrasi ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) yang paling poten dalam menghambat invasi sel kanker lidah manusia *Supri's clone 1* (SP-C1).

## E. Manfaat Penelitian

Dengan menguji daya hambat invasi menggunakan ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) pada sel kanker lidah manusia *Supris-clone 1* (SP-C1), maka manfaat penelitian yang dapat diambil adalah:

1. Bagi Ilmu Pengetahuan
  - a. Dapat memberikan masukan penelitian di bidang ilmu penyakit mulut Kedokteran Gigi.
  - b. Hasil penelitian yang dilakukan peneliti diharapkan dapat menjadi inspirasi bagi dunia kedokteran gigi dalam pengembangan potensi tanaman pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.).
  - c. Diharapkan dapat digunakan sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya.
2. Bagi Masyarakat
  - a. Diharapkan pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) dapat menjadi salah satu terapi alternatif bagi masyarakat dalam upaya penyembuhan penyakit kanker.
  - b. Memberi informasi kepada masyarakat untuk membudidayakan tanaman daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.)