

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker yang disebut juga neoplasma merupakan suatu kelainan pertumbuhan sel yang tumbuh abnormal, cepat dan tidak terkendali dengan bentuk, sifat dan gerakan yang berbeda dari sel asalnya, serta merusak bentuk dan fungsi organ asalnya (Dalimarta, 2004). Kanker dapat terjadi di seluruh jaringan dan organ tubuh manusia. Sel kanker dapat menyebar ke jaringan sekitar bahkan sampai ke seluruh tubuh. Penyakit keganasan terjadi melalui dua fase, yaitu *initiation phase* dan *promotion phase* (Sudiono, 2008). Proses inisiasi dimulai saat gen tertentu mengalami kerusakan dan sifat kerusakan tersebut bersifat menetap (*irreversible*). Sel tersebut tidak berbeda dengan sel normal lainnya sebelum mengalami perubahan menjadi sel kanker. Sel yang telah mengalami *initiation phase* lebih sensitif terhadap perubahan di sekitarnya jika dibandingkan dengan sel normal, yaitu mudah terangsang oleh faktor pertumbuhan dan faktor penghambat.

Promotion phase akan terjadi setelah *initiation phase*, dan pada tahapan promosi, sel yang telah mengalami inisiasi akan dipacu untuk membelah diri oleh substansi yang dapat berupa karsinogen atau substansi lain yang disebut substansi promotif (*promoting agent*). Substansi promotif bukan merupakan bahan karsinogen dan tidak akan menimbulkan kanker, tetapi substansi promotif hanya menginduksi pertumbuhan sel yang sudah terinisiasi dan

berkembang menjadi sel tumor. Substansi promotif diperkirakan mempengaruhi diferensiasi sel, sehingga sel tersebut tidak akan mengalami diferensiasi yang sesuai dengan fungsinya pada saat proses pembelahan. Proses untuk menuju terjadinya kanker yang progresif umumnya berjalan lama dan melibatkan perubahan-perubahan genetik lanjut serta perubahan ekspresi gen yang dapat mempengaruhi sifat pertumbuhan sel (Meiyanto dkk., 2007). Perubahan genetik lebih lanjut diperlukan agar sel tumor dapat bermetastasis. Kemampuan untuk berinvasi dan bermetastasis pada tumor ganas dipermudah dengan terbentuknya pembuluh darah baru atau *neoangiogenesis*. Sifat bermetastasis tersebut merupakan sifat yang membedakan dengan tumor jinak. Istilah invasi pada umumnya digunakan untuk menyatakan sel yang memiliki kemampuan untuk lepas dari tumor primer, masuk ke dalam aliran darah atau kelenjar limfe, kemudian membentuk tumor sekunder atau metastasis di organ tubuh yang lain (Aziz, 2006). Kanker dapat tumbuh di semua sel jaringan tubuh dan setiap jenis kanker ditentukan berdasarkan sel atau jaringan asalnya (Dalimartha, 2007). Salah satu jenis kanker yang bersifat ganas adalah kanker mulut.

Kanker mulut merupakan bagian dari kanker kepala dan leher, berkembang di setiap tempat dari rongga mulut dan orofaring. Sebagian besar kanker mulut dimulai di lidah dan dasar mulut. Hampir semua kanker mulut berasal dari sel epitel skuamosa yang melapisi mulut, lidah, serta bibir. Kanker mulut terutama dijumpai pada usia pertengahan dan usia tua. Kanker jenis ini juga lebih sering menyerang pria yang berusia di atas 40 tahun dibanding

wanita dengan perbandingan 2 : 1 (Sudiono, 2008). Karsinoma sel skuamosa adalah salah satu jenis kanker yang sering dijumpai pada mukosa rongga mulut dan bersifat ganas. Sifat letal dari kanker ini adalah memiliki kemampuan untuk menginvasi pada jaringan sekitar, menyebar keseluruh tubuh dan mengalami metastasis pada daerah lain (Revianti dkk., 2005). Karsinoma sel skuamosa dapat terjadi pada seluruh bagian rongga mulut, namun karsinoma sel skuamosa paling sering terjadi di bibir bagian bawah, bagian dasar mulut dan bagian samping dari lidah (Sapp dkk., 2004). Karsinoma sel skuamosa pada lidah merupakan keganasan intraoral yang sering terjadi dan terhitung berjumlah sekitar 25% dari karsinoma rongga mulut yang ada (Scully, 2004).

Karsinoma pada lidah memiliki ciri khas asimtomatik, tetapi pada stadium akhir penderita dapat merasa nyeri dan mengalami disfagia karena telah terjadi invasi yang dalam (Regezi dkk., 2008). Secara onkologi, lidah dibedakan menjadi dua lokasi, yaitu basis lidah yang terletak di bagian dorsal dari deretan papillae circumvallata dan bagian 2/3 depan lidah yang letaknya di bagian ventral dari deretan papillae circumvallata. Pada karsinoma lidah, sekitar 75% terjadi pada bagian 2/3 depan lidah, terutama pada daerah pinggir lidah dan sekitar 25% terjadi di daerah basis lidah (Syafriadi, 2008). Pemilihan terapi yang tepat sangat dibutuhkan karena tingginya insidensi kanker pada rongga mulut.

Pengobatan kanker bertujuan untuk membuang dan atau membunuh sel kanker dengan meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan pada sel normal. Menurut Rubin (1993) prinsip pengobatan kanker kepala dan leher

adalah membuang sel kanker, menjaga fungsi fisiologis yang memadai dan menjaga kosmetik. Hingga saat ini, pembedahan atau radiasi merupakan cara yang dipakai untuk penyembuhan kanker rongga mulut. Kemoterapi merupakan terapi tambahan yang digunakan selain pembedahan dan radiasi (Epstein, 2003), tetapi penggunaan terapi tersebut di atas memiliki efek samping yang tidak diinginkan. Menurut Weiss (1993), terapi radiasi dapat menyebabkan perubahan struktur oral dan perioral, sehingga menjadi keadaan yang tidak sehat. Lebih dari 30.000 pasien di Amerika didiagnosis sebagai penderita kanker rongga mulut dan sekitar 50% dari mereka menerima terapi radiasi sebagai bagian dari pengobatan penyakit tersebut. Jenie dkk. (2007) melaporkan bahwa penggunaan agen kemoterapi sistemik tidak begitu efektif dan tidak selektif, serta sangat toksik bagi jaringan lain yang normal. Weiss (1993) juga mengungkapkan bahwa kemoterapi dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan aktifitas selular dari mukosa mulut, sehingga dapat menyebabkan rusaknya jaringan rongga mulut yang sehat. Hal tersebut terjadi karena sel yang sedang tumbuh dan membelah diri sangat sensitif terhadap kemoterapi. Maka dari itu, diperlukan terapi alternatif yang memiliki efek samping minimal dibanding terapi tersebut di atas.

Menurut Dalimartha (2007), salah satu jenis pengobatan yang dapat dijadikan alternatif adalah dengan menggunakan tanaman obat. Salah satunya adalah dengan menggunakan tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens L. Merr*) yang merupakan tumbuhan jenis herba dan tumbuhan obat yang sering digunakan oleh masyarakat untuk mencegah pertumbuhan kanker (Meivanto

dkk., 2007). Kandungan kimiawi yang terdapat pada daun sambung nyawa (*Gynura procumbens L. Merr*) adalah flavonoid, terpenoid dan asam fenolat (Setiawati dkk., 2008). Senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkal radikal bebas yang merupakan suatu substansi yang melakukan reaksi oksidasi di dalam sel, sehingga dengan sifat antioksidan ini, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen (Meiyanto dkk., 2007). Menurut Setiawati dkk. (2008), kandungan flavonoid dalam ekstrak sambung nyawa (*Gynura procumbens L. Merr*) berperan sebagai agen pencegah tumorigenesis. Pengeblokan aksi karsinogen terjadi melalui beberapa mekanisme, misalnya melalui inhibisi aktivitas isoenzim sitokrom P450 yaitu CYP1A1 dan CYP1A2, sehingga senyawa karsinogen menjadi tidak reaktif. Mekanisme pencegahan yang lain terjadi melalui induksi enzim pemetabolisme fase II yang berperan penting dalam detoksifikasi senyawa karsinogen. Flavonoid juga meningkatkan ekspresi enzim *Gluthation S-transferase* (GST) yang dapat mendetoksifikasi karsinogen reaktif menjadi tidak reaktif dan lebih polar, sehingga cepat dieliminasi dari tubuh. Selain itu, flavonoid juga dapat mengikat senyawa karsinogen sehingga dapat mencegah ikatan dengan DNA, RNA, atau protein target. Penelitian lain melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens L. Merr*) 300 mg/Kg BB pada mencit Balp/c selama inisiasi karsinogen Benzo(a)pirene dapat menurunkan insidensi tumor paru sebesar 36%. Penurunan insidensi ini diperkirakan melalui mekanisme penghambatan proses aktivasi oksidasi BaP oleh enzim cytocrom P450 yang terjadi di hepar (Sugivanto *et al.* 2003 *cit* Meivanto dkk., 2007).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan suatu masalah apakah ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L. Merr) mempunyai potensi antiinvasi terhadap sel kanker lidah manusia SP-C1 (kajian *In Vitro*)?

C. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang potensi daya hambat ekstrak etanolik daun sambung nyawa terhadap invasi sel kanker lidah manusia SP-C1 belum pernah dilakukan sebelumnya. Salah satu contoh penelitian yang pernah dilakukan oleh peneliti terdahulu yang berjudul “Efek kemopreventif ekstrak etanolik (*Gynura procumbens* L. Merr.) pada karsinogenesis kanker payudara tikus” secara *In Vivo*, menyatakan bahwa ekstrak etanolik *Gynura procumbens* L. Merr dapat menghambat terjadinya tumor payudara tikus melalui mekanisme pemacuan induksi enzim GST oleh senyawa yang terkandung dalam ekstrak *Gynura procumbens* L. Merr. Penelitian tersebut juga mengungkapkan kemungkinan lain mekanisme antikarsinogenesis dari ekstrak etanolik daun tanaman *Gynura procumbens* L. Merr adalah melalui penghambatan aktivitas sitokrom P-450. Sedangkan penelitian lain yang berjudul “Ko-kemoterapi ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L. Merr) dan Doxorubicin pada sel kanker payudara”, melaporkan bahwa penggunaan kombinasi kemoterapi yang merupakan senyawa kemoprevensi bersifat non-toksik atau lebih tidak toksik yang dikombinasikan dengan agen kemoterapi, mampu meningkatkan

sensitifitas sel kanker serta efikasi kemoterapi dengan penurunan toksisitas terhadap jaringan normal. Perbedaan penelitian terdahulu dengan penelitian ini adalah peneliti ingin mengetahui potensi daya hambat invasi menggunakan ekstrak etanolik daun *Gynura procumbens L. Merr* pada sel kanker lidah manusia SP-C1.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengkaji daya hambat invasi menggunakan ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens L. Merr*) pada sel kanker lidah manusia SP-C1.

2. Tujuan Khusus

Mengkaji efektifitas antiinvasi menggunakan berbagai konsentrasi ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens L. Merr*).

E. Manfaat Penelitian

Dengan mengkaji daya hambat invasi menggunakan ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens L. Merr*) pada sel kanker lidah manusia SP-C1, maka manfaat penelitian yang dapat diambil adalah:

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

a. Dapat memberikan masukan penelitian di bidang ilmu penyakit mulut

- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi inspirasi bagi dunia kedokteran gigi dalam pengembangan potensi tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens* L. Merr).
- c. Diharapkan dapat berguna sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya.

2. Bagi Masyarakat

- a. Diharapkan sambung nyawa (*Gynura procumbens* L. Merr) dapat menjadi salah satu terapi alternatif bagi masyarakat dalam upaya penyembuhan penyakit kanker.
- b. Memberi informasi kepada masyarakat untuk membudidayakan tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens* L. Merr).