

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker atau disebut juga dengan karsinoma merupakan penyakit yang disebabkan rusaknya mekanisme pengaturan dasar perilaku sel, khususnya mekanisme pertumbuhan dan diferensiasi sel yang diatur oleh gen (Maliya, 2004). 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)

Suatu neoplasma terbentuk dari proliferasi klonal sel yang mengalami transformasi tunggal (termutasi). Seperti yang telah diketahui, peristiwa awal yang mengubah sel normal menjadi sel abnormal yang termutasi merupakan permulaan dari suatu onkogen, inaktivasi gen penghambat tumor, kegagalan memperbaiki DNA atau menginduksi apoptosis sel yang mengalami kerusakan. Transformasi awal ini tidak cukup memadai untuk menyebabkan timbulnya tumor maligna yang lengkap. Sel yang mengalami mutasi harus bereplikasi sendiri dan menjalani banyak mutasi untuk mencapai keganasan penuh dengan kemampuan untuk menginfiltrasi jaringan lokal, memasuki pembuluh darah, dan bermetastasis (Anderson dkk.,

Karsinogenesis merupakan proses terjadinya kanker yang multistep dimulai dengan peristiwa perubahan atau kerusakan gen dan mutasi. Gen yang pertama terkena adalah proto-onkogen, gen penghambat tumor, atau gen penghambat apoptosis. Sehingga dapat terjadi aktivasi proto-onkogen menjadi onkogen atau inaktivasi gen penghambat tumor atau gen penghambat apoptosis (Azis, 2006). Model klasik karsinogenesis membagi proses menjadi tiga tahap yaitu inisiasi, promosi, dan progresi. Inisiasi adalah proses yang melibatkan mutasi genetik dan yang menjadi permanen dalam DNA sel. Promosi adalah suatu tahap proliferasi sel mutan. Hormon sering menjadi pemicu yang merangsang pertumbuhan sel. Beberapa sel kanker dapat membuat faktor pertumbuhan sendiri dan tidak membutuhkan tanda eksternal. Klon sel yang tidak stabil mengalami inisiasi, dipaksa untuk berproliferasi dan menjalani mutasi tambahan sehingga akhirnya berkembang menjadi suatu tumor ganas. Progresi adalah suatu tahap ketika klon sel mutan mendapatkan satu atau lebih karakteristik neoplasma ganas seiring berkembangnya tumor, sel menjadi lebih heterogen akibat mutasi tambahan. Beberapa subklon tersebut dapat memperlihatkan perilaku ganas yang lebih agresif atau lebih mampu untuk menghindari serangan oleh sistem imun pasien. Selama stadium progresif, massa tumor yang meluas mendapat lebih banyak perubahan yang memungkinkan tumor menginvasi jaringan yang berdekatan, membentuk pasokan darahnya sendiri (angiogenesis), masuk (penetrasi) ke pembuluh darah, dan bermigrasi ke bagian tubuh yang lain yang letaknya berjauhan (metastasis) untuk membentuk tumor sekunder (Anderson dkk., 2006)

Salah satu kanker yang sering terjadi dan ganas adalah kanker rongga mulut. Menurut Lynch dkk., (1994) kanker rongga mulut diperkirakan 5% dari semua keganasan yang terjadi pada kaum pria dan 2% pada kaum wanita. Didunia barat, kanker mulut merupakan 1-5% dari seluruh kanker. Di beberapa negara di Asia Tenggara, karsinoma oral meliputi 15-40% dari seluruh karsinoma (Pindborg, 2009). Di USA, lebih dari 30.000 pasien didiagnosis menderita kanker mulut setiap tahunnya dengan angka kematian mencapai lebih dari 8000 pasien, sedangkan di Kanada insidensi kanker ini mencapai 3090 pasien dan diperkirakan pasien yang mengalami kematian berkisar 1,07-1,7%. Di Indonesia menurut beberapa laporan sentra patologi, frekuensi kanker mulut sudah mencapai 3-5% dari seluruh kanker organ tubuh lainnya (Pitauli, 2006).

Karsinoma lidah adalah tumor ganas paling sering ditemukan di dalam rongga mulut, insidennya menempati 1% dari tumor ganas di seluruh tubuh. Sebagian besar berupa karsinoma sel skuamosa, angka metastasis kelenjar limfe regional tinggi. Menurut data dari RS kanker Universitas Kedokteran Zhongshan, kanker lidah menempati 39,95% dari kanker rongga mulut atau 0,94% dari kanker seluruh tubuh, ratio pria-wanita adalah 1,2-1,8 :1. Dari registrasi insiden tumor kota Shanghai tahun 1984-1986 insiden kanker lidah pria adalah 0,6/100.000 penduduk sedangkan wanita adalah 0,5/100.000 penduduk. Proporsi kanker lidah diantara kanker rongga mulut menunjukkan peningkatan tahun 1980an telah naik 1,2 kali dibanding 1970an, dibanding

1950an dan 1960an telah naik 5,8 kali. Proporsi pasien kanker lidah wanita naik mencolok, juga mengarah ke usia lebih muda (Desen, 2008).

Pemahaman tentang proses karsinogenesis merupakan pengembangan strategi dalam pengobatan penyakit kanker. Pendekatan terapi kanker menggunakan agen kemopreventif lebih menjanjikan daripada obat antikanker konvensional. Agen kemopreventif dapat didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menghambat dan menekan proses karsinogenesis pada manusia sehingga pertumbuhan kanker dapat dicegah.

Selama ini pengobatan terhadap penyakit kanker dilakukan dengan pembedahan, kemoterapi dan radioterapi dan kombinasi ketiganya. Pengobatan dengan metode tersebut memberikan efek samping yang besar. Karena itu, banyak dikembangkan obat kanker dari bahan alam, salah satunya adalah dari tanaman *Mirabilis Jalapa L.* atau bunga pukul empat, yang banyak dijumpai di sebagian besar daerah di Indonesia dan juga di berbagai belahan dunia lainnya (Ikawati dkk., 2002).

Indonesia kaya tumbuhan obat yang digunakan secara tradisional, salah satunya adalah *Mirabilis jalapa L.*, famili *Nyctaginaceae* atau dikenal sebagai bunga pukul empat. Tumbuhan ini telah banyak digunakan sebagai obat tradisional di berbagai negara dengan penggunaan yang sangat luas meliputi antijamur, antivirus, antibakteri, diuretik, karminatif, katartik dan tonik. Tumbuhan ini dilaporkan mengandung protein yang mempunyai aktivitas memotong DNA superkoil menjadi sirkuler dan linier seperti ditunjukkan oleh *Ribosom Inactivating Protein (RIP)* (Suprapti, 1997). Protein tumbuhan

tersebut juga sebagai antivirus dengan nama *Mirabilis antiviral protein* (MAP) (Kataoka dkk,1999). Disamping itu MAP diketahui mempunyai aktivitas antifungi (Yang dkk., 2001). MAP ini termasuk dalam golongan *Ribosome Inactivating Protein* (RIP) seperti ditunjukkan oleh adanya aktivitas RNA N-glikosidase, dengan memotong adenin₄₃₂₄ 28 S rRNA hati tikus (Kataoka dkk,1999) dan rRNA *Saccharomyces cerevisiae* (Sismindari dan Lord, 2000)

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) mempunyai kemampuan menghambat metastasis sel kanker lidah manusia Supri's clone (SP-C1).
2. Berapa konsentrasi yang paling poten ekstrak daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) terhadap metastasis sel kanker lidah manusia (SP-C1).

C. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang daya hambat ekstrak etanol daun Pukul empat terhadap metastasis sel kanker rongga mulut (SP-C1) belum pernah dilakukan sebelumnya. Ada penelitian yang dilakukan Sudjadi, dkk (2007) yang berjudul : "Efek Sitotoksik suatu protein seperti Ribosome Inactivating Protein yang bersifat asam dari daun *Mirabilis jalapa* L. pada sel kanker". Penelitian ini

menyatakan bahwa fraksi yang mampu memotong DNA superkoil. *Mirabilis jalapa* L. mampu menghambat metastasis pada beberapa sel kanker seperti sel kanker leher rahim (sel Hela), sel kanker plasma (Myeloma) dan sel kanker payudara (T47D).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Ikawati dkk., (2002) dengan judul “Efek fraksi protein sejenis RIP (*Ribosome Inactivating Protein*) yang diisolasi dari akar *Mirabilis Jalapa* L. terhadap proses kematian kultur sel hela dan sel raji”. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa fraksi protein akar *Mirabilis jalapa* L. bersifat sitotoksik terhadap sel Hela (LC_{50} : 0,091 mg/ml) dan relative kurang toksik terhadap sel Raji (LC_{50} : 26,67 mg/ml) pada waktu inkubasi 48 jam.

Beda penelitian terdahulu dengan penelitian ini adalah penelitian ini adalah untuk mengetahui daya hambat ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) terhadap metastasis sel kanker lidah manusia *Supri's clone* (SP-C1).

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Pada penelitian ini bertujuan untuk menguji daya hambat metastasis ekstrak etanol daun nukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) terhadap sel kanker

1. Mengetahui kemampuan daya hambat metastasis konsentrasi ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) terhadap sel kanker lidah manusia (SP-C1)
2. Mengetahui konsentrasi yang paling poten berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) terhadap metastasis sel kanker lidah manusia (SP-C1).

E. Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan
 - a. Dapat memberikan masukan penelitian di bidang Ilmu Penyakit Mulut Kedokteran Gigi.
 - b. Diharapkan dapat berguna sebagai bahan informasi untuk penelitian selanjutnya.
2. Bagi Masyarakat
 - a. Dapat memberikan informasi kegunaan ekstrak etanol daun pukul empat (*Mirabilis jalapa* L.) terhadap sel kanker lidah (SP-C1).
 - b. Memberikan informasi agar membudidayakan tanaman pukul empat