

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker didefinisikan sebagai pertumbuhan sel abnormal yang disebabkan oleh beberapa perubahan dalam ekspresi gen yang menyebabkan ketidakseimbangan proliferasi sel dan kematian sel hingga akhirnya berkembang menjadi suatu keganasan yang dapat menyerang jaringan biologis lainnya (Ruddon, 2007). Menurut data yang dikutip dari WHO tahun 2018, angka kejadian kanker mencapai 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,8 juta kasus. Di Indonesia angka kejadian penyakit kanker mencapai 136.2/100.000 penduduk sehingga Indonesia dikatakan berada pada urutan 8 di asia tenggara dan 23 di asia. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) terdapat peningkatan Prevalensi kejadian kanker di tahun 2013 dan 2018 yaitu sebesar 1,4 per 1000 penduduk menjadi 1,79 per 1000 penduduk.

Kanker rongga mulut merupakan salah satu penyakit yang tergolong berbahaya dan bersifat letal serta sifatnya yang ganas dapat melemahkan dan merusak bentuk sehingga menimbulkan kecacatan. Di wilayah Asia, kanker rongga mulut menempati posisi teratas dalam urutan enam jenis keganasan. Keganasan yang terjadi sering kali jarang terdeteksi hingga seorang mengalami suatu masalah yang mengganggu fungsi normal dari mulutnya (Awidya, 2018). Insiden kanker rongga mulut ditemukan lebih dari 550.000 kasus dengan angka kematian 380.000 di seluruh dunia dengan usia rata-rata di bawah usia 40 tahun dan sering ditemukan pada pria. Kanker mulut dapat terjadi

pada seluruh bagian dari rongga mulut bahkan sampai ke orofaring, lebih dari 90% kanker yang terjadi di rongga mulut timbul dari lapisan gingiva, mukosa, dan sel epitel skuamosa yang disebut *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC) (Gracia *et al.*, 2017; Irmawati *et al.*, 2020; Morlandt, & Amm, 2020).

Penyebab dari OSCC sangatlah beragam, diantaranya disebabkan karena kebiasaan merokok, mengkonsumsi tembakau, minuman beralkohol, adanya rangsangan fisik seperti gigi miring, karies, tambalan buruk, gigi palsu tidak pas, adapun rangsangan kimiawi seperti rempah-rempah, makanan tinggi garam, serta yang paling umum terjadi karena adanya kerusakan mukosa akibat inflamasi (periodontitis, sinusitis maksilaris), virus seperti hepatitis, *Human papillomavirus* (HPV), dan rentan pada lansia (Nobuharu, 2015).

Insiden kanker rongga mulut yang paling sering terjadi yaitu *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC). Pada binatang coba kejadian OSCC dapat diinduksi dengan bahan kimia seperti DMBA (*Dimetilbenz [a] antrasen*) dan Benzopiren. DMBA merupakan suatu hidrokarbon *aromatik polisiklik* (PAH) yang merupakan karsinogen yang diketahui, menyebabkan tumor di berbagai jaringan dan spesies hewan. pada penelitian yang dilakukan Meiyanto *et al* (2007), dengan dosis 20 mg/kgBB sebanyak 10 kali induksi insidensi tumor sampai minggu ke 14 mencapai 100%. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Wibowo AE *et al* (2010), memperlihatkan induksi DMBA dua kali perminggu sebanyak 11 kali dengan dosis 20 mg/kgBB, diperoleh insiden tumor sebesar 74%, hal ini membuktikan bahwa DMBA terbukti paten dan dapat menimbulkan efek karsinogen pada hewan coba,

DMBA biasa ditemukan pada fraksi tar asap rokok dalam konsentrasi tinggi yaitu 40-100 ng per batang (Turel *et al.*, 2009; Aleman *et al.*, 2013). Bahan ini telah banyak digunakan pada penelitian menggunakan tikus, hasil riset yang dilakukan peneliti menunjukan DMBA menyebabkan pembentukan DNA *adduct* sehingga menentukan mutasi dalam gen dan mampu mengendalikan siklus sel sehingga mendorong pembelahan sel kanker (Ula, 2014). Dalam sel mamalia, DMBA diaktifkan secara bioaktif ke metabolit diol-epoksida, yang kemudian mempromosikan *adducts* ke residu adenin dan guanin dalam DNA (Aleman *et al.*, 2012).

Saat terjadinya kerusakan DNA pertumbuhan sel kanker mulai terjadi. DNA yang rusak dapat menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel sehingga sel menjadi tidak terkendali dan memicu pertumbuhan sel kanker. Beberapa mutasi sangat berperan pada perubahan sel normal menjadi sel kanker, dimana mutasi tersebut dapat diakibatkan oleh agen kimia maupun agen fisik yang disebut karsinogen (Morihito *et al.*, 2017).

Karsinogen sebagai pemicu terjadinya mutasi juga memiliki peran dalam mengaktifkan faktor transkripsi *nuclear factor-kappa B* (NF-kB). NF-kB menjadi salah satu parameter dari pertumbuhan sel kanker. NF-kB merupakan faktor transkripsi dengan suatu urutan spesifik tertentu yang dikenal sebagai molekul kunci dalam inflamasi. Selain NF-kB berperan mengatur program transkripsi proinflamasi yang mengatur dan melaksanakan respon inflamasi NF-kB juga berperan dalam pengaturan ekspresi dari beberapa gen yang dapat menekan apoptosis (Andjani *at al.*, 2016). NF-kB yang berlebihan dapat mengaktifkan Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) sebagai anti apoptosis dan proliferasi sehingga akan terbentuknya tumor atau metastase (Budi,

2020). Namun, pada keadaan normal protein p53 akan teraktivasi sehingga akan meningkatkan ekspresi anggota Bcl-2 proapoptotik (Bax) dan menekan anti-apoptotik Bcl-2 dan Bcl-XL (Sasahir & Kuniyas, 2015). Protein p53 merupakan salah satu faktor transkripsi yang melekat pada sekuen DNA yang spesifik. Dalam keadaan normal p53 mempunyai peran mengatur penghentian siklus sel, perbaikan DNA, apoptosis dan penuaan sel, namun saat keadaan abnormal akan terbentuk p53 mutan. Pada gen p53 mutan akan menyebabkan peningkatan gen penghambat apoptosis yang akan mengakibatkan resistensi radioterapi pada sel (Yusuf *et al.*, 2014).

Prinsip pengelolaan pasien dengan kanker rongga mulut harus diberikan tindakan yang tepat dan optimal, Sampai saat ini perawatan kanker rongga mulut masih menggunakan cara konvensional seperti pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan terapi kombinasi (Kusumadewi, 2017). Terapi utama kanker rongga mulut adalah tindakan pembedahan, yang disertai dengan terapi radiasi, dan kemoterapi, serta diperlukan pemantauan dan rehabilitasi lebih lanjut dalam jangka panjang. (Wong TSC *et al.*, 2018). Terapi radiasi pada pasien dengan OSCC dapat menyebabkan efek samping permanen seperti, *xerostomia* dengan karies servikal, telangiektasia kulit, atrofi mukosa mulut dan kulit, alopesia permanen, dan *osteoradionecrosis* (Kusumadewi, 2017). Untuk terapi kombinasi obat-obatan yang paling umum diberikan adalah karotenoid, obat kemoterapi, agen anti inflamasi, dan antimikroba. Namun, kekurangan dari pemberian obat-obatan jenis ini pada saat dikonsumsi pasien biasa mengalami dermatitis, pruritus, perubahan warna kulit, sakit kepala, nyeri otot, trombotik kardiovaskuler, dan *teratogenesis* (Thomson, 2019). Oleh karena itu, dari berbagai efek samping yang timbul pada terapi kanker rongga mulut diperlukan obat

yang dapat menunjang keberhasilan penyembuhan secara efektif dan efisien serta tidak menimbulkan efek samping yang besar.

Indonesia, merupakan negara mega biodiversitas yang berpotensi sebagai penyedia agen kemopreventif berbasis tanaman obat. sekitar 6000 spesies tanaman telah digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai pencegahan dan pengobatan penyakit (Meiyanto, 2019). Salah satu tanaman yang berpotensi menjadi bahan obat yaitu batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*). Getah batang pisang ambon telah lama diketahui memiliki khasiat untuk menyembuhkan berbagai penyakit seperti diare, disentri, histeria, epilepsi, perdarahan, luka di usus, dan radang tenggorokan. Pada batang pisang ambon terdapat senyawa seperti *saponin*, *flavonoid*, *antrakuinon*, *tanin* yang dapat berfungsi sebagai antibiotik dan dapat menjadi agen penghilang rasa sakit serta memiliki manfaat seperti anti bakteri, anti inflamasi, *hemostatic agent*, dan anti hipertensi (Budi *et al.*, 2016; Hafizha, 2018). Selain itu, getah pisang juga mengandung lektin yang dapat merangsang pertumbuhan sel kulit (Budi *et al.*, 2016). Kandungan lektin pada batang pisang menunjukkan potensi dalam menghambat aktivitas proliferasi sel kanker serta dapat merangsang peningkatan aktivitas makrofag (Singh *et al.*, 2014). Dari penelitian yang dilakukan oleh Budi dan Astuti (2019), menunjukan bahwa pemberian ekstrak batang pisang ambon dapat menurunkan ekspresi MMP-2 dan MMP-9 yang berperan dalam menekan proliferasi sel kanker.

Hasil pengujian ekstrak etanol batang pisang ambon melalui GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*) pada kultur OSCC dengan metode MMT dan uji larva udang metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) menunjukkan hambatan

pertumbuhan sel kanker dan kematian larva udang yang lebih kuat dari pada pemberian ekstrak batang pisang ambon menggunakan etil asetat (Budi, 2020). Analisa GC-MS ekstrak batang pisang ambon diperoleh senyawa aktif seperti *Hexadecanoic acid*, *methyl ester*, *Octadecadienoic acid*, *Heptadecanoic acid*, *methyl valine*, *methyl stearate*, *Cyclohexanol*, dan *Trimethylsilyl*. *Hexadecanoic acid* dan *Octadecadienoic acid* merupakan golongan asam palmitat yang memiliki peran Antioksidan, hipokolesterolemik, nematisida, pestisida, penghambat hemolitik, antiandrogenik dan diketahui memiliki peranan dalam menekan pertumbuhan sel kanker melalui proses apoptosis (Krishnamoorthy & Subramaniam, 2014). Penelitian ini merupakan pohon penelitian mengenai manfaat ekstrak batang pisang ambon sebagai agen penginduksi apoptosis melalui pengamatan ekspresi p53 dan Bcl-2 pada tikus wistar dengan menggunakan 3 dosis ekstrak, yaitu 1 mg/KgBB untuk perlakuan 1, 2 mg/KgBB untuk perlakuan 2, dan 4 mg/KgBB untuk perlakuan 3. Hal ini dilakukan untuk melihat dan membandingkan dosis obat yang paling tepat untuk terapi menggunakan ekstrak batang pisang ambon.

Berdasarkan uraian yang telah disebutkan di atas, maka perlu dibuktikan apakah pemberian ekstrak batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) mempunyai potensi sebagai obat anti kanker rongga mulut pada respon apoptosis melalui ekspresi p53 dan Bcl-2 tikus wistar yang diinduksi DMBA.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) dapat menginduksi apoptosis melalui ekspresi p53 dan Bcl-2 pada tikus yang diinduksi DMBA ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan ekstrak batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) dapat menginduksi apoptosis melalui ekspresi p53 dan Bcl-2 tikus yang diinduksi DMBA.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) dapat menginduksi apoptosis melalui peningkatan ekspresi p53 tikus yang diinduksi DMBA
2. Membuktikan bahwa ekstrak batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) dapat menginduksi apoptosis melalui penurunan ekspresi Bcl-2 tikus yang diinduksi DMBA.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi serta acuan referensi mengenai manfaat ekstrak batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) sebagai obat anti kanker melalui respon apoptosis p53 dan Bcl-2 pada tikus yang diinduksi DMBA.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menunjang bukti ilmiah pemanfaatan ekstrak batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) yang memiliki potensi sebagai anti kanker rongga mulut, dan dapat dikembangkan sebagai obat anti kanker.