

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DASAR TEORI

1. Kanker

Kanker adalah sel yang telah kehilangan pengendalian dan menunjukkan perubahan, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak teratur. Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang telah menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk di Indonesia. Kanker dapat menyerang semua kelompok umur, masyarakat miskin dan kaya dan semua strata pendidikan, dari tidak sekolah sampai perguruan tinggi.

Penyakit kanker merupakan penyakit yang misterius karena penyebabnya belum diketahui secara pasti (Sudiana, 2011). Saat ini kanker sudah menjadi penyakit yang umum ditemukan, prevalensinya tinggi, selain itu metode diagnosis dan terapinya senantiasa mengalami kemajuan, jadi perlu pemahaman tentang manifestasi klinis dan metode mutakhir untuk kanker.

Kausa kanker dan mekanisme terjadinya, faktor yang mempengaruhi kejadiannya, tipe patologinya, manifestasi klinis, metode terapi dan lainnya semuanya sangat rumit sehingga dibutuhkan penelitian multidisipliner, biologi, molekular, sitogenetika, biokimia, virologi, patologi, farmakologi, epidemiologi, dan disiplin ilmu lainnya semuanya secara aktif terlibat dalam riset kanker (Desen

2. Kanker lidah

Kanker mulut bagian dari kanker kepala dan leher, tumbuh dan berkembang di setiap bagian di rongga mulut atau orofaring. Kebanyakan kanker mulut berasal dari lidah dan dasar mulut. Hampir semua kanker mulut berasal dari sel epitel skuamosa yang melapisi mulut, lidah, bibir serta bibir dan kanker ini disebut juga karsinoma sel skuamosa. Kanker banyak dijumpai pada orang yang berusia pertengahan hingga tua, dan rentan pada orang berumur di atas 40 tahun, sedangkan pada wanita jika dibandingkan dengan laki-laki perbandingannya adalah 2:1. (Sudiono, 2008).

a. Patologi

Karsinoma sel skuamosa merupakan tumor ganas rongga mulut yang paling banyak dijumpai dengan persentase sebesar 95% dari kanker rongga mulut lainnya dan berpotensi melakukan pertumbuhan yang begitu pesat tetapi pertumbuhannya kurang baik karena merusak jaringan sekitarnya terutama di lidah. Karsinoma sel skuamosa lebih sering muncul pada pria dengan interval umur (50-70 tahun), biasanya berasal dari suatu leukoplakia yang terletak di dorsum maupun tepi lidah, dan juga rentan terjadi pada anak-anak, sedangkan pada wanita umumnya dijumpai pada perokok dan peminum alkohol (Sudiono, 2008).

b. Etiologi

Etiologi kanker lidah belum jelas, tapi dapat berkaitan dengan

- 1) Karsinogen kimia misalnya pada perokok yang didalamnya terdapat nikotin yang berefek pada karsinogen, pada perokok mudah terkena kanker lidah. Jika sudah disembuhkan tapi untuk kebiasaan jeleknya tidak dihilangkan maka kemungkinan bisa terkena (Desen, 2011)
- 2) Faktor karsinogen fisika kebersihan mulut yang buruk, radiasi, rudapaksa mekanik, seperti penyangga gigi, denture, gigi berlubang, fraktur, kebiasaan buruk seperti mengunyah pinang, sirih dan sebagainya yang dapat menyebabkan karsinogen (Desen, 2011).
- 3) Faktor karsinogen biologik mikroorganisme dapat juga terinfeksi *treponema pallidum*, HPV (*Human papilloma virus*) dan timbulnya kanker lidah jenis tertentu memiliki hubungan tertentu (Desen, 2011).

c. Pertumbuhan dan penyebaran

Kanker lidah lebih ganas dibanding dengan kanker rongga mulut lainnya, pada stadium dini dapat menginvasi lapisan otot. Kanker margo lateral lidah ke posterior dapat menginvasi umumnya arkus palatolingual; kanker venter lidah umumnya ekspansi ke dasar mulut dan dapat mengenai os. Mandibula. Kanker lidah stadium lanjut dapat melintasi garis tengah bahkan mengenai seluruh lidah (Desen, 2011).

d. Manifestasi klinis

Kanker lidah biasa terjadi di 1/3 tengah marginal lateral lidah, disusul venter lidah dan dorsum lidah, paling jarang ke apeks lidah. Derajat keganasan kanker lidah lebih tinggi dari kanker rongga mulut umumnya, manifestasi tipikalnya adalah :

- 1) Benjolan di lidah : kemudian timbul lesi ulseratif.
- 2) Nyeri : disebabkan oleh invasi tumor atau infeksi nekrosis.
- 3) Gerakan lidah terbatas : manifestasinya berupa bicara tak jelas, gangguan menelan, liur meleleh, karena tumor menginvasi dasar mulut (otot ekstralingual), frenulum linguae disertai trismus.
- 4) Gangguan nutrisi fisik : berat badan menurun.
- 5) Limfadenopati leher : sekitar 30-40% pasien kanker lidah ketika datang berobat sudah menderita metastasis limfe regional, umumnya adalah limfadenopati leher ipsi lateral (Desen, 2011).

e. Prognosis

Prognosis kanker lidah terutama ditentukan oleh stadium penyakit. Dari Rumah sakit kanker universitas kedokteran zhongshan menunjukkan stadium klinis I,II,III,IV memiliki survival 5 tahun masing 77,3%, 60,2%,47,3%,44,8%, secara patologis, semakin buruk derajat diferensiasinya semakin buruk prognosisnya; yang dengan metastasis kelenjar limfe, angka survival 5 tahun hanya separuh dari yang tanpa metastasis dan berbagai lokasi badan lidah,kanker venter lidah memiliki survival 5 tahun tertinggi.

f. Sel kanker lidah Manusia SP-C1

Sel kanker lidah manusia (SP-C1) berasal dari penderita kanker lidah yang mempunyai diferensiasi sedang dan belum mengalami invasi ke jaringan otot (Supriatno, 2007). Sel SP-C1 paling banyak terjadi diantara kanker leher dan kepala, mempunyai angka morbiditas dan mortalitas tinggi, serta mempunyai prognosis buruk (Supriatno & Yuletnawati, 2006). Sel kanker tersebut

mempunyai karakteristik invasi lokal dan metastasis regional tinggi ke limfonodi servikal, dan sering rekurensi lokal setelah pembedahan (Supriatno, 2007).

g. Terapi

Metode terapi kanker lidah yang paling efektif adalah operasi reseksi dan radioterapi. Kemoterapi dan operasi atau radioterapi memiliki prospek perkembangan yang baik. Kanker lidah stadium dini direseksi, stadium sedang dan lanjut cenderung dengan gabungan operasi, kemoterapi dan radiasi (Lynch *et al.*, 1994).

1) Terapi kombinasi

Karena operasi, radioterapi dan kemoterapi secara klinis memiliki keunggulan dan keterbatasan masing-masing, maka harus dilaksanakan regimen terapi kombinasi. Masalah yang dihadapi radioterapi adalah perbedaan kepekaan tumor terhadap radiasi dan resistensi radiasi akibat anoksia sel, pembatasan dosis sesuai tolerabilitas jaringan normal, terapi lokal tidak dapat mengatasi metastasis jauh, dll. Terapi kombinasi yang diatur secara rasional dengan perpaduan yang tepat dapat meningkatkan efek terapi dan memperbaiki kualitas hidup pasien (Desen, 2011).

2) Terapi kombinasi gen

Melalui modifikasi gen, meningkatkan kepekaan tumor terhadap

3) Kemoterapi

Kemoterapi merupakan salah satu bentuk terapi kanker rongga mulut yang mempunyai prinsip kerja adalah dengan meracuni atau membunuh sel-sel kanker, mengontrol pertumbuhan sel kanker, dan menghentikan pertumbuhan sel kanker tersebut agar tidak menyebar atau mengurangi gejala yang disebabkan oleh kanker tersebut. Kemoterapi terkadang menjadi pilihan pertama untuk menangani kanker. Kemoterapi bersifat sistemik, berbeda dengan radiasi dan pembedahan yang bersifat setempat, maka kemoterapi dapat menjangkau sel kanker yang mungkin sudah menjalar dan menyebar ke bagian tubuh yang lain. Efek samping kemoterapi dapat berupa terjadinya penurunan jumlah sel-sel darah, anemia, pendarahan, rambut rontok, kulit gatal dan kering, serta gangguan fungsi saraf.

3. Apoptosis

Apoptosis atau kematian sel terprogram diperlukan untuk menjaga homeostatis tubuh. Pada manusia, terjadi keseimbangan antara kecepatan pertumbuhan dan kematian sel untuk mempertahankan berat tubuh. Selama apoptosis, genom akan rusak, sel akan menyusut dan bagian dari sel akan terintegrasi menjadi badan-badan apoptosis yang kecil. Isi sel yang mengalami apoptosis akan tetap berada dalam membran selama terdegradasi. sel yang mengalami apoptosis akan di fagositosis oleh makrofag sebelum isi selnya bocor

Apoptosis pada sel dapat terjadi melalui 2 jalur : jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Jalur ekstrinsik diinisiasi stimulasi dari reseptor kematian sedangkan jalur intrinsik diinisiasi melalui pelepasan faktor sinyal dari mitokondria dalam sel. Apoptosis dipicu oleh sinyal intraseluler seperti kerusakan DNA dan tekanan osmotik, dan sinyal ekstraseluler termasuk kekurangan faktor pertumbuhan, kerusakan matriks, dan kematian langsung diperantarai sitokin (Sarmoko, 2008).

Mekanisme apoptosis dibagi menjadi 4 tahap, yaitu : adanya signal kematian (penginduksi apoptosis), tahap integrasi atau pengaturan (transduksi signal, induksi gen apoptosis yang berhubungan, dll), tahap pelaksanaan apoptosis degradasi DNA, pembongkaran sel, dll. dan tahap terakhir fagositosis, sel yang terfragmentasi menjadi tubuh apoptosis mengeluarkan sinyal “eat me” yang dikenali oleh fagosit. Ada 2 macam fagosit, yaitu : fagosit profesional (makrofag) dan fagosit semi profesional, sel tetangga dari sel yang mengalami apoptosis (Anonim, 2012).

Apoptosis memiliki fungsi merespon terhadap stress atau kerusakan DNA, jika kemampuan sel untuk berapoptosis rusak atau inisiasi apoptosis dihambat, sehingga sel rusak dan terus membelah dan berkembang menjadi kanker, serta pada proses homeostatis (Anonim, 2012).

4. Tanaman Binahong

Tanaman binahong adalah tanaman asli yang berasal dari China dan menyebar ke Asia tenggara yang disebut juga (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis)

adalah Dzhong shan chi. Tanaman ini belum banyak dikenal sedangkan di

Vietnam tanaman ini merupakan suatu makanan wajib bagi masyarakat disana. Di negara Eropa maupun Amerika, tanaman ini cukup dikenal, Binahong merupakan tumbuhan menjalar yang berumur panjang (*perennial*) dan panjangnya bisa mencapai $\pm 5m$. Tanaman ini tumbuh baik di cuaca tropis dan sub tropis. (Susetya, 2012).

Nama daun binahong baru terkenal beberapa tahun terakhir ini karena keampuannya dalam mengobati berbagai macam penyakit. hampir semua bagian dari tanaman ini bisa dimanfaatkan untuk obat-obatan tradisional. Baik batang, daun dan umbi dari tanaman ini bisa dimanfaatkan dan dijadikan obat-obatan. (Susetya, 2012)

Tumbuhan ini berakar berbentuk rimpang dan berdaging lunak. Batangnya lunak, silindris, saling membelit, bewarna merah, bagian dalam padat, permukaan halus, kadang membentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan bentuk tak beraturan dan memiliki bertekstur halus (Susetya, 2012).

Sebuah penelitian menyebutkan bahwa di dalam daun binahong terdapat aktifitas antioksidan, asam askorbat, dan fenol yang sangat tinggi. Dalam penelitian lain, telah ditemukan bahwa dalam daun binahong terdapat kandungan antibakterial dan sitotoksik. Selain itu, daun binahong juga mengandung asam oleanolik yang memiliki khasiat sebagai anti inflamasi dan untuk mengurangi nyeri pada luka bakar. Dan juga daun binahong juga mengandung senyawa-senyawa lainya seperti flavonoid dan minyak atsiri (Suseno, 2013).

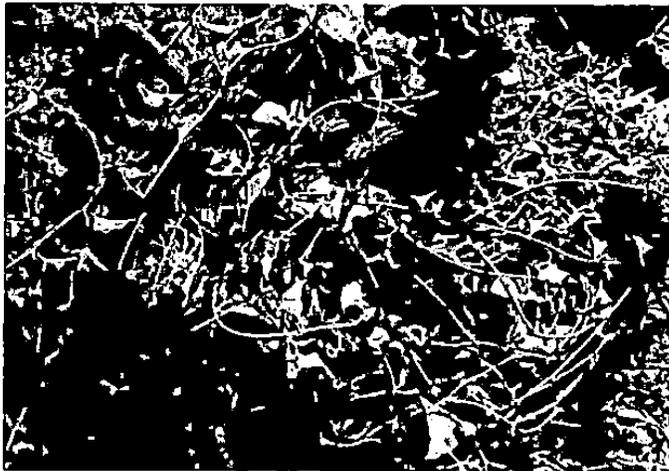
1) Klasifikasi

Klasifikasi tanaman binahong adalah sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i> (Berpembuluh)
Superdivisio	: <i>Spermatophyta</i> (Menghasilkan biji)
Divisio	: <i>Magnoliophyta</i> (Berbunga)
Kelas	: <i>Magnoliopsoda</i> (Berkeping dua/dikotil)
Subkelas	: <i>Hamamelidae</i>
Ordo	: <i>Caryophyllales</i>
Familia	: <i>Basellaceae</i>
Genus	: <i>Anredera</i>
Species	: <i>Anredera cordifolia</i> (Tenore) Steenis.

2) Morfologi

Bentuk daun binahong tunggal dan bertangkai pendek, susunanya tidak teratur, bewarna hijau, berbentuk seperti jantung, panjangnya 5-10 cm, lebar 3-7 cm helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk (emarginatus), tepi rata, permukaannya ada yang kesat dan ada juga yang licin dan bisa dikonsumsi. Tanaman binahong memiliki rhizoma adalah batang beserta daun yang terdapat di dalam tanah, bercabang-cabang dan tumbuh mendatar, dari ujungnya dapat tumbuh tunas dari dalam tanah dan merupakan tumbuhan baru. Permukaannya halus dan bewarna merah. Bentuk bunganya yang majemuk bertangkai panjang dan merambat, muncul di sisi lain daun, mahkota bewarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan dan panjang helai mahkota 0,5 - 1 cm serta



Gambar 1 Tanaman binahong

Tanaman binahong merupakan tanaman yang tumbuh merambat ini merupakan tanaman dimana mulai dari akar, rhizoma (batang), serta daunnya. Dapat diolah dengan berbagai cara seperti bisa direbus, dimakan sebagai lalap dan lain-lain. Khasiat tanaman binahong adalah melancarkan dan menormalkana peredaran darah, penyakit asam urat, maag, ambeien, melancarkan buang air besar maupunkecil, diabetes dan sariawan berat (Susetya, 2012).

Berdasarkan hasil penelitian, daun binahong mengandung saponin, alkaloid, polifenol. Saponin merupakan senyawa aktif permukaan dan bersifat seperti sabun. Penyarian senyawa saponin akan memberikan hasil yang lebih baik sebagai antibakteri jika menggunakan pelarut polar seperti etanol 70%. Kemudian alkaloid, sekitar 5500 telah diketahui, merupakan golongan zat tumbuhan sekunder terbesar. Alkaloid mengandung senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen. Alkaloid sering kali beracun bagi manusia dan yang mempunyai kegiatan fisiologi yang menonjol, jadi secara luas digunakan dalam

bidang pengobatan. Polifenol merupakan senyawa dengan inti benzen lebih dari satu. Polifenol mudah larut dalam air karena bersifat polar (Susetya, 2012).

Proses farmakologi dari flavonoid adalah sebagai anti inflamasi, analgesik, antioksidan, mekanisme anti inflamasi terjadi melalui efek daya hambat pada jalur metabolisme asam arakhidonat. Aksi radikal bebas memberikan efek timbulnya berbagai penyakit yang berbahaya bagi tubuh. Tubuh manusia tidak mempunyai sistem pertahanan antioksidatif yang lebih sehingga apabila terkena radikal bebas yang tinggi dan berlebih, tubuh tidak dapat menanggulangnya. Saat itulah tubuh membutuhkan antioksidan dari luar (Eksogen) yang dapat dilakukan dengan asupan senyawa yang memiliki kandungan antioksidan yang tinggi dengan suplemen, makanan, minuman, yang dikonsumsi (Susetya, 2012). Asam oleanik merupakan golongan triterpenoid yang merupakan antioksidan pada tanaman. Mekanisme perlindungan oleh asam oleanik adalah dengan mencegah masuknya racun ke dalam sel dan meningkatkan system pertahanan sel. Asam oleanik juga memiliki zat anti inflamasi (Guyton *et al.*, 1997). Protein dengan berat molekul yang besar akan menjadi antigen yang memacu pembentukan antibodi. Protein merupakan senyawa polimer organik yang berasal dari monomer asam amino yang mempunyai ikatan peptida. Protein adalah salah satu biomolekul raksasa yang berperan sebagai komponen utama penyusun makhluk hidup. Protein membawa kode-kode genetik berupa DNA dan RNA (Susetya, 2012). Asam askorbat dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, berfungsi dalam pemeliharaan membrane mukosa dan mempercepat pertumbuhan serta antioksidan. Vitamin C mempunyai dua bentuk molekul aktif yaitu bentuk

tereduksi (asam askorbat) dan bentuk teroksidasi (asam dehidro askorbat). Bila asam dehidroaskorbat teroksidasi lebih lanjut akan berubah menjadi asam diketoglutarat yang tidak aktif secara biologis (Susetya, 2012).

3) Proses ekstrak

Cara pengolahan tanaman obat, termasuk binahong dapat dilakukan secara ekstraksi. Adapun pengertian dari ekstraksi itu sendiri adalah proses pemisahan zat dari pelarutnya sehingga memperoleh suatu zat tertentu yang kita inginkan. Dalam proses ekstraksi tanaman obat ini zat yang ingin diperoleh yaitu zat aktif yang terdapat dalam tanaman tersebut sebagai suatu obat (Susetya, 2012).

a) Infundasi

Adalah proses penyarian umumnya untuk menyari kandungan zat aktif yang ada pada sediaan tanaman yang larut dalam air dan bahan-bahan nabati. Infuse adalah hasil dari proses ekstraksi dengan menggunakan metode infundasi dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit (Susetya, 2012).

b) Perkolasi

Proses penyarian simplisia dengan melewati pelarut yang sesuai secara lambat pada simplisia dalam suatu perkolator. Perkolasi bertujuan untuk mengambil seluruh zat berkhasiat dan biasanya dilakukan dengan zat berkhasiat yang tahan atau tidak

c) Distilasi

Distilasi pertama kali ditemukan oleh kimiawan Tunani sekitar abad pertama masehi yang akhirnya perkembangannya dipicu terutama oleh tingginya permintaan akan spiritus. Distilasi atau penyulingan adalah suatu metode pemisahan bahan kimia berdasarkan perbedaan kecepatan atau kemudahan menguap (volatilitas) bahan (Susetya, 2012).

d) Maserasi

Maserasi merupakan cara ekstrak yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan ekstrak. Cairan ekstrak akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang diluar sel, maka larutan terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antar larutan diluar sel dengan dalam sel. Maserasi digunakan untuk ekstrak simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan ekstrak, tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan ekstrak (Susetya, 2012).

e) Sokletasi

Penyaringan yang berulang-ulang sehingga hasil yang didapat sempurna dan pelarut yang digunakan relatif sedikit. Metode sokletasi

yang sederhana yaitu pelarut yang mudah menguap dan dapat

melarutkan senyawa organik yang terdapat pada bahan tersebut, tapi tidak melarutkan zat padat yang tidak diinginkan (Susetya, 2012).

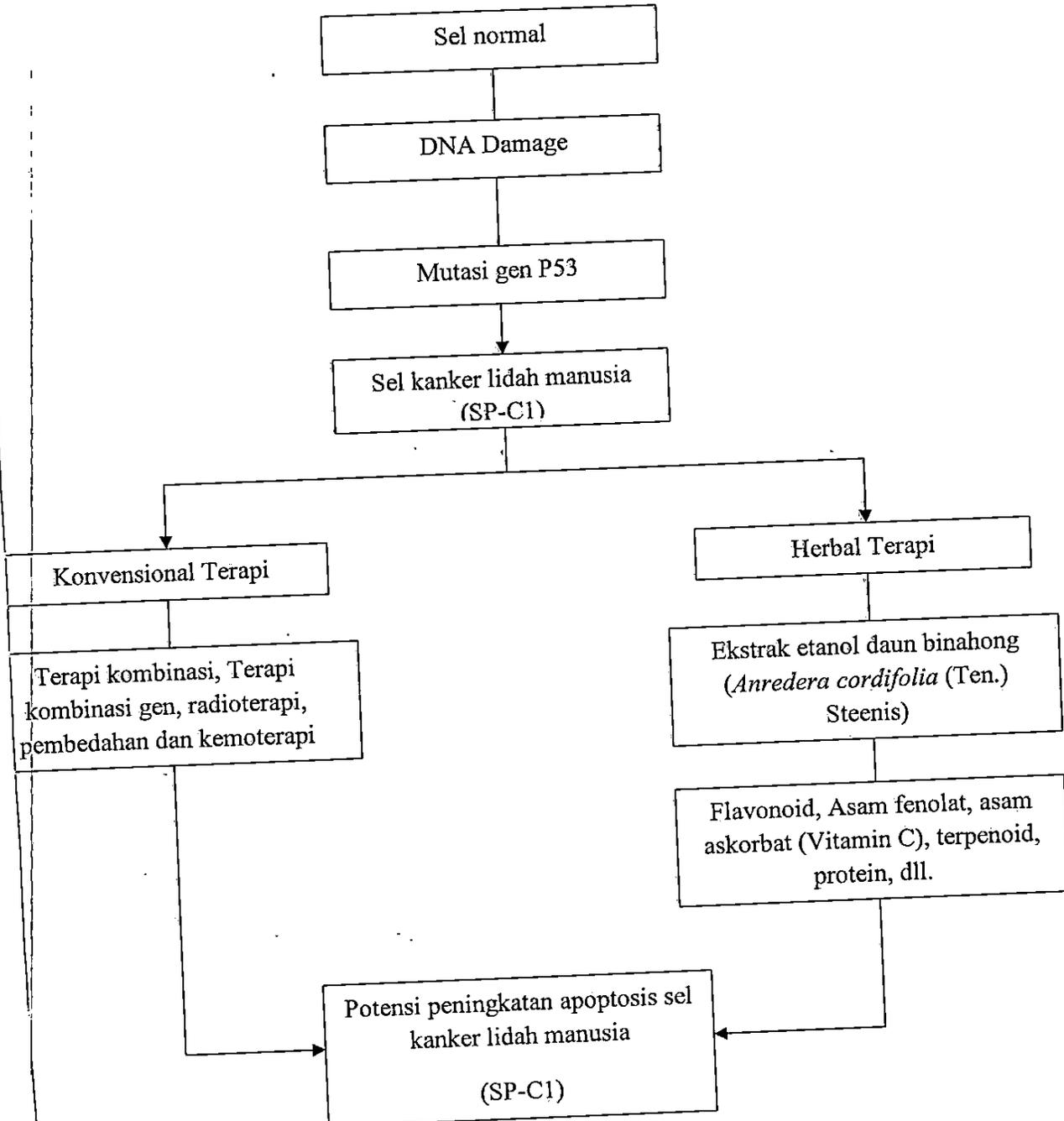
B. Landasan Teori

Sebagian besar sel normal yang terdapat dalam tubuh sudah mengalami differensiasi yang artinya sel-sel tersebut telah mengalami berbagai perubahan sehingga menunjukkan morfologi dan fungsi spesifik. Kanker merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh rusaknya mekanisme pengaturan dasar perilaku sel, khususnya pada pertumbuhan dan differensial sel. Kanker banyak macamnya yaitu kanker payudara, kanker prostat, kanker kulit, kanker usus, kanker paru dan kanker rongga mulut serta kanker lidah. Kanker lidah termasuk ke dalam kanker rongga mulut pada sel skuamosa yang berasal dari mukosa lidah. Kanker lidah merupakan penyebab kematian nomor 1 pada kanker rongga mulut. Kanker lidah biasanya berupa ulserasi dengan ukuran kecil berwarna abu-abu, merah muda sampai merah. Kebanyakan kanker lidah terdapat di 2/3 anterior lidah umumnya dijumpai di ventral maupun lateral lidah. Biasanya kanker lidah rentan terjadi pada usia tua dibandingkan dengan usia muda, dan meningkat dengan bertambahnya umur seseorang.

Perawatan kanker dapat dilakukan dengan konvensional terapi yaitu dengan perawatan kemoterapi, radioterapi, pembedahan dan terapi kombinasi tetapi kebanyakan perawatan tersebut menimbulkan komplikasi dengan itu perawatan kanker dapat menggunakan herbal terapi. Herbal terapi salah satunya adalah dengan ekstrak daun binahong (*Annona cordifolia* (Ten.) Steenis). Daun

binahong adalah salah satu tanaman merambat yang biasa dijumpai tetapi hanya dipandang sebelah mata karena masih banyak masyarakat yang belum mengenal daun tersebut. Daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) mengandung suatu senyawa yang diyakini sebagai antikanker yaitu flavonoid. Komponen flavonoid yang dapat menghambat sel kanker dengan menginduksi apoptosis. Dan juga flavonoid diketahui mampu menghambat pertumbuhan sel tumor pada

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis

Berdasarkan teori yang telah diuraikan pada tinjauan pustaka, maka hipotesis yang dapat diambil dari penelitian ini adalah :

Ekstrak etanolik daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) memiliki potensi dalam peningkatan apoptosis sel kanker lidah manusia SP C1