

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Kanker bukan penyakit menular. Kanker adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali. Kanker bisa terjadi dari berbagai jaringan dalam organ, seperti sel kulit, sel hati, sel darah, sel otak, sel lambung, sel usus, sel paru, sel saluran kencing dan berbagai macam sel tubuh lainnya (Diananda, 2009). Murray *et al*, (2003) mengatakan ada tiga ciri utama keberadaan kanker, yakni kontrol pertumbuhan yang menurun atau tidak terbatas, invasi pada jaringan setempat, dan metastasis (penyebaran) ke bagian tubuh lain.

Menurut WHO tahun 2010 jumlah penderita kanker di dunia setiap tahun bertambah sekitar 7 juta orang, di Indonesia sendiri tiap tahun diperkirakan terdapat 100 penderita kanker baru per 100.000 penduduk. Ini berarti dari jumlah 237 juta penduduk, ada sekitar 237.000 penderita kanker baru setiap tahunnya. Sejalan dengan itu, data empiris juga menunjukkan bahwa kematian akibat kanker dari tahun ke tahun terus meningkat. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2007, sekitar 5,7 % kematian semua umur disebabkan oleh kanker ganas (Yayasan Kanker Indonesia, 2013). Salah satu jenis kanker yang cukup mematikan adalah fibrosarkoma.

Fibrosarkoma adalah salah satu jenis kanker yang berasal dari sel mesenkim, dimana secara histologi sel yang dominan adalah sel fibroblas. Pembelahan sel yang tidak terkontrol dapat menginvasi jaringan lokal serta dapat bermetastase jauh ke bagian tubuh lain (Krygjer dan Velerae, 2009). Fibrosarkoma sering terjadi dalam otot, tulang sendi, lemak, syaraf, jaringan kulit dan pembuluh darah. Di Indonesia, fibrosarkoma paling banyak ditemui pada tahun 2008. *National Center for Health Statistics* (NCHS) memperkirakan bahwa terhitung ada sekitar 7,1% kasus fibrosarkoma dari seluruh diagnosa sarkoma pada tahun 2010 dan terdapat 10.520 kasus dari semua usia terdiagnosa sarkoma dengan 3.920 diantaranya mengalami kematian. Meskipun sarkoma relatif jarang ditemui namun sarkoma cukup mematikan terutama sarkoma jaringan lunak (SEER, 2008).

Fibrosarkoma dapat terjadi dimana pun dalam tubuh, tetapi lebih sering terjadi pada jaringan lunak seperti jaringan kulit, otot, saraf atau pembuluh darah pada bagian ekstremitas dan retroperitoneum (Robbins dan Kumar, 1995). Sekitar 40% timbul dalam ekstremitas bawah dan 75% sarkoma ekstremitas bawah tumbuh di atas lutut. Lima belas persen sarkoma timbul dalam ekstremitas atas, 30% timbul pada badan dan presentase lebih kecil timbul dalam retroperitoneum serta sekitar kepala dan leher (Adrianto dan Timan, 1995). Sukardja (2000) mengatakan sensitivitas fibrosarkoma terhadap antikanker tergolong resisten dengan ciri-ciri tumor yang besar, pertumbuhan kankernya perlahan dan diferensiasi selnya baik.

Penyebab kanker terbagi atas faktor endogen dan faktor eksogen. Faktor endogen antara lain gen dan produk-produk gen, hormon dan enzim tertentu. Tipe-tipe gen penyebab kanker dinamakan onkogen. Onkogen dikelompokkan ke dalam

lima kelas berdasarkan sifat produk proteinnya: (1) hormon peptida yang berubah, (2) reseptor sel yang berubah, (3) protein-G (terlibat dalam transduksi sinyal) yang berubah, dan (5) protein regulatoris DNA (faktor-faktor transkripsi) yang berubah. Enzim-enzim dalam jaringan-jaringan yang berbeda, terutama dalam hati, bertanggung jawab atas konversi prakarsinogen yang tidak aktif menjadi karsinogen yang aktif. Sedangkan faktor eksogen bisa berupa radiasi, virus, dan senyawa kimia karsinogen (pemicu kanker) (Hahn dan Payne, 2003).

Karsinogen (*carcinogene*) adalah bahan yang dapat memicu terjadinya kanker atau keganasan. Karsinogen dapat mempengaruhi DNA atau suatu protein yang berperan pada pengaturan siklus pembelahan sel, seperti *protooncogene* atau *tumor suppressorgene* (Sudiana, 2008). Salah satu bahan karsinogen yang memicu terjadinya kanker adalah 7,12-dimetilbenz(α)Antrasena (DMBA). DMBA akan memicu terjadinya kanker dengan cara menyebabkan mutasi pada DNA atau protein yang berperan dalam siklus pembelahan sel seperti protein p53.

Pada fibrosarkoma, jaringan atau sel yang berinteraksi dengan DMBA dan menyebabkan kanker adalah serat kolagen dan sel fibroblas. Radikal bebas akan merusak serat kolagen dan menyebabkan penumpukan /akumulasi elastin abnormal. Ketika elastin terakumulasi enzim metalloproteinase akan diproduksi dalam jumlah besar. Enzim ini berfungsi memperbaiki kulit yang rusak dengan cara membantu pembentukan kolagen, akan tetapi proses ini tidak selalu berjalan baik dan sejumlah protein ini kadang-kadang menghancurkan kolagen, hasilnya adalah munculnya kumpulan serat kolagen yang tidak beraturan dan rusak (Kharisma, 2012).

Pada sel fibroblas DMBA akan menyebabkan kerusakan berupa susunan sel yang tidak teratur, selularitas yang padat, terdapat banyak sel dan ukuran sel yang berbeda (*pleomorphism*), inti sel membesar serta terjadi banyak mitosis. Hal ini dimungkinkan karena sel fibroblas adalah sel yang paling banyak ditemukan dalam lapisan dermis kulit dan aktif membelah dengan waktu siklus selnya adalah ± 20 jam sehingga memungkinkan terpapar oleh DMBA (Santoso, 2007).

Berbagai riset terkait pengaruh DMBA dalam memicu terjadinya kanker secara *in vivo* telah banyak dilakukan. Pada penelitian Anderson dan Loscher (1998) dosis yang diberikan sebanyak 75 mg/kg BB/tikus, pada penelitian Medina dan Frances (2003) 65 mg/kg BB/ tikus, pada penelitian Hakkak *et al.* (2005) 5 mg/tikus/minggu (dalam empat minggu), pada penelitian Lenoir *et al.* (2005) 15 mg/tikus, 1 mg/tikus/minggu (dalam empat dan enam minggu) dalam penelitian Motoyama (2008), dan 220 mg DMBA/kg BB tikus (dosis 20 mg DMBA/kg BB untuk 11 kali pemberian) dalam penelitian Ranasasmita (2008). Semua dosis dapat menghasilkan kanker dengan formasi, latensi dan multisiplitas bervariasi.

Pengobatan untuk penyakit kanker sendiri bermacam-macam, diantaranya operasi/pembedahan, radiasi, terapi gen, imunoterapi dan kemoterapi. Dalam dua dekade terakhir penderita sarkoma melakukan pengobatan melalui pembedahan (operasi) dan juga melakukan kombinasi kemoterapi dan radioterapi sebagai pengganti amputasi (Smookler *et al.*, 2001). Namun dalam pengobatannya akan menimbulkan efek samping. Efek samping kemoterapi timbul karena obat-obat kemoterapi sangat kuat, dan tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga

menyerang sel-sel sehat, terutama sel-sel yang membelah dengan cepat. Kendala lain yang dihadapi dalam pengobatan kanker adalah mahalnya biaya pengobatan (Diananda, 2009). Hal ini mendorong para peneliti untuk menemukan obat antikanker baru.

Salah satu metode pengobatan kanker yang telah dan masih terus dikembangkan adalah secara kemoterapi menggunakan agen antikanker dari bahan alam. Penggunaan bahan alam relatif lebih aman karena efek sampingnya relatif kecil jika dibandingkan operasi dan radioterapi. Jika dibandingkan dengan obat kimia, obat herbal memang cenderung lebih aman. Obat herbal berfungsi meningkatkan daya tahan tubuh penderita dan melokalisasi sel-sel kanker sehingga sel-sel kanker tidak mudah menyebar dan lebih mudah diangkat. Obat herbal memiliki kelebihan, yaitu toksisitasnya relatif lebih rendah dibanding obat-obatan kimia sehingga lebih aman untuk tubuh penderita (Maharani, 2009).

Apabila digunakan dengan tepat, agen antikanker dari bahan alam tidak memberi efek samping karena sifatnya yang alami sehingga dapat dicerna oleh tubuh. Agen antikanker dari bahan alam mampu mengobati pada sumber penyakit dengan memperbaiki sel-sel, jaringan dan organ tubuh yang rusak dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Kamuhabwa *et al.*, 2000).

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, maka pengobatan penyakit juga berkembang. Manusia berpikir untuk mencari alternatif bahan alam yang dapat berpotensi sebagai obat anti kanker. Sebagaimana hadits

shohih yang diriwayatkan oleh Imam Muslim dari Jabir bin Abdillah, dia berkata bahwa Nabi Muhammad Sallallahu ‘Alaihi Wasallam bersabda :

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Azza wa Jalla.” (HR. Muslim no. 5705)

Melalui hadits tersebut, Rasulullah Sallallahu ‘Alaihi Wasallam ingin memberikan informasi kepada kita bahwa (لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ) yang artinya setiap penyakit pasti memiliki obat. Oleh sebab itu kita sebagai khalifah di bumi harus terus berusaha untuk mencari obat untuk penyakit kanker. Pengobatan penyakit kanker dapat dilakukan dengan menggunakan bahan alam yang memiliki beberapa senyawa sebagai anti kanker. Lisdawati (2009) mengatakan beberapa senyawa yang telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker antara lain golongan alkaloid, terpenoid, flavonoid, santon dan kumarin.

Berbagai senyawa antikanker yang bermanfaat untuk mengobati penyakit kanker terkandung dalam berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang Allah ciptakan di bumi ini. Allah Subhanahu wa Ta’ala berfirman bahwa Allah telah menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik, seperti dalam QS. Asy-Syu’ara ayat 7 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik” (QS. As-syu’ara ayat 7)

Pada QS. Asy-Syu'ara ayat 7 di atas, menurut tafsir Al Qurthubi ada tiga kata yang ditekankan yaitu kata **يُرُوا** yang artinya memperhatikan, **زُوجٍ** yang artinya tumbuh-tumbuhan dan **كَرِيمٍ** artinya baik dan mulia. Dalam ayat tersebut kita sebagai manusia diperintahkan untuk memperhatikan tumbuh-tumbuhan yang baik dan mulia yang telah Allah tumbuhkan di bumi ini. Tumbuh-tumbuhan yang baik dapat diartikan tumbuhan yang memiliki berbagai manfaat di dalamnya.

Allah Subhanahu wa Ta'ala telah menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik dan mulia, salah satunya adalah tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*). Tanaman widuri merupakan tanaman yang mudah didapatkan karena tanaman ini tumbuh liar di daerah dataran rendah dan merupakan tanaman semak yang banyak tumbuh di daerah beriklim tropis. Tanaman ini telah dimanfaatkan masyarakat sebagai obat tradisional untuk obat sakit gigi, penawar racun, obat masuk angin dan batuk asma (Kartasaputra, 1988). Namun pemanfaatan Widuri sebagai tanaman antikanker belum banyak dilakukan.

Hasil uji secara *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun widuri (*Calotropis gigantea*) memiliki aktivitas antiproliferatif dalam menghambat 6 sel kanker manusia yaitu, MCF-7, MDA-MB-231, Hela, HT-29, SKOV-3 dan HepG2 dengan penghambatan pertumbuhan sel $\leq 50\%$. Aktivitas penghambatan pertumbuhan dengan kurang dari 50% pertumbuhan sel dianggap negatif sementara aktivitas penghambatan pertumbuhan dengan lebih dari 50% dianggap positif, yang artinya ekstrak metanol daun widuri memiliki aktivitas antiproliferatif dalam menghambat 6 sel kanker manusia. Ekstrak Diklorometana daun widuri lebih kuat

dari atau sebanding dengan obat standar xanthorrhizol, kurkumin, dan tamoxifen (Wong *et al.*, 2011).

Ekstrak etil asetat bunga widuri mempunyai aktivitas antitumor dalam melawan Ehrlich's ascites carcinoma (EAC) pada mencit Swiss yang diberikan secara intraperitoneal pada dosis 50, 100 dan 200 mg/Kg BB (Habib *et al.*, 2009). Dosis tersebut ideal dalam menghambat Ehrlich's ascites carcinoma (EAC). Dosis yang digunakan dalam penelitian ini setara dengan dosis di atas yaitu 50, 100 dan 150 mg/Kg BB.

Pada tanaman widuri ini telah ditemukan lebih dari 23 jenis senyawa bioaktif dari berbagai bagian tanaman, beberapa diantaranya memiliki potensi sebagai antikanker yaitu alkaloid dan terpenoid (Yudi, 2004). Selain itu senyawa bioaktif yang juga berperan sebagai antikanker adalah kardenolida. Kardenolida merupakan turunan dari senyawa terpenoid yang banyak ditemukan pada bagian daun widuri (Kumar, 2011). Kardenolida merupakan kumpulan senyawa aktif dalam daun widuri yang berpotensi sebagai senyawa sitotoksik yaitu beracun terhadap sel. Sifatnya yang sitotoksik ini bermanfaat bagi kesehatan dan sangat berguna dalam menyerang sel kanker. Walaupun sifatnya sitotoksik, namun kardenolida tidak menyerang sel normal karena kardenolida bertindak dalam cara yang sangat spesifik terhadap sel kanker (Seeka, 2010).

Kardenolida yang terdapat dalam daun widuri mampu mengendalikan mitokondria. Mitokondria merupakan organel sel penghasil energi berupa *Adenin Trifosfat* (ATP) yang dibutuhkan sel kanker untuk berkembang. Kardenolida

merupakan inhibitor spesifik terhadap enzim ATPase, sehingga produksi ATP menurun dan sel kanker kekurangan energi yang menyebabkan sel kanker mati (Mahdiana, 2012).

Untuk mendapatkan senyawa bioaktif yang diinginkan agar bisa memberikan pengaruh terhadap jaringan fibrosarkoma mencit, maka perlu dipilih pelarut yang tepat. Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol. Etanol merupakan pelarut golongan alkohol yang paling banyak digunakan dalam proses isolasi senyawa organik bahan alam karena dapat melarutkan seluruh senyawa metabolit sekunder. Ekstrak etanol digunakan untuk proses isolasi senyawa tanin dan terpenoid. Pemilihan etanol sebagai pelarut karena sifat dari senyawa terpenoid adalah polar dan akan larut dengan baik dengan pelarut-pelarut polar (Fatoni *et al.*, 2008).

Berdasarkan yang telah dipaparkan di atas, maka penting dilakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol daun widuri (*Calotropis gigantea*) terhadap gambaran histologis fibrosarkoma pada mencit jantan (*Mus Musculus*) yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(α)Antrasena (DMBA) secara *in vivo*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dan memberikan informasi ilmiah mengenai kemampuan daun widuri (*Calotropis gigantea*) dalam menghambat pertumbuhan fibrosarkoma.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun widuri (*Calotropis*

gigantea) terhadap gambaran histologi fibrosarkoma mencit yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(α)Antrasena (DMBA).

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun widuri (*Calotropis gigantea*) terhadap gambaran histologi fibrosarkoma mencit yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(α)Antrasena (DMBA)

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai kemampuan daun widuri (*Calotropis gigantea*) dalam menghambat pertumbuhan fibrosarkoma sehingga dapat dikembangkan sebagai obat antikanker.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Hewan uji yang dipakai adalah mencit (*Mus musculus*) jantan galur Balb/C, umur 50-60 hari dan diaklimatisasi selama 7 hari dengan berat badan antara 20-30 gr sebanyak 30 ekor.
2. Bahan pemicu kanker yang digunakan dalam penelitian ini adalah 7,12-dimetilbenz(α)Antrasena (DMBA) dengan menggunakan pelarut aseton yang disuntikkan secara subkutan di tengkuk mencit sebanyak dua kali seminggu selama 6 minggu

3. Daun widuri diperoleh dari LIPI Purwodadi Pasuruan Jawa Timur
4. Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi yaitu etanol 70% sebagai pelarut yang diberikan per oral sebanyak 0,5 mL selama 14 hari setelah 6 minggu penginduksian DMBA.
5. Bahan pengencer ekstrak etanol daun widuri (*Calotropis gigantea*) CMC Na 0.5 %
6. Parameter yang diambil yaitu gambaran histologis fibrosarkoma yang meliputi jumlah sel fibroblas dan persentase luas kerusakan serat kolagen jaringan kulit mencit.

1.6 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun widuri (*Calotropis gigantea*) terhadap gambaran histologi fibrosarkoma mencit yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(α)Antrasena (DMBA)