

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*)

##### 2.1.1 Kandungan dan Manfaat Tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*)

Tumbuhan merupakan salah satu makhluk hidup ciptaan Allah yang memiliki banyak sekali manfaat. Dalam tumbuh-tumbuhan terkandung beberapa zat yang bermanfaat untuk makhluk hidup lainnya. Dalam firman-Nya Allah menjelaskan kekuasaan-Nya dalam menciptakan segala macam tumbuhan sebagaimana termaktub dalam QS Al-An'am ayat 99 yang berbunyi:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا  
نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ  
وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ ۗ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ ۗ إِنَّ فِي  
ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya: “Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman” (QS. AL-An'am/6: 99)

Berdasarkan ayat tersebut, *نَبَاتٍ كُلِّ شَيْءٍ* yang artinya “Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan” menjelaskan bahwa Allah Subhanahu wa Ta’ala telah menumbuhkan berbagai jenis tumbuh-tumbuhan dengan berbagai manfaat didalamnya. Salah satu contohnya adalah tanaman Widuri. Khasiat tanaman widuri antara lain: kulit akar widuri berkhasiat sebagai peluruh batu empedu (kolagoga), peluruh keringat (diaforetik), perangsang muntah (emetik), memacu kerja enzim pencernaan (alternatif), dan peluruh kencing (diuretik). Daun berkhasiat sebagai penghilang nyeri (*rubifasien*) dan menghilangkan gatal. Getahnya beracun dan dapat menyebabkan muntah, namun berkhasiat sebagai obat pencahar (Dalimartha, 2003).

Secara tradisional daun widuri telah digunakan sebagai tanaman obat untuk beberapa penyakit seperti paralisis, pembengkakan, demam, gigitan ular beracun, penyakit vatha, cacingan dan bisul (Kumar *et al.*, 2011). Selain itu family *Apocynaceae* juga digunakan untuk mengobati kanker dan TBC karena kandungan alkaloidnya (Suffredini *et al.*, 2002).

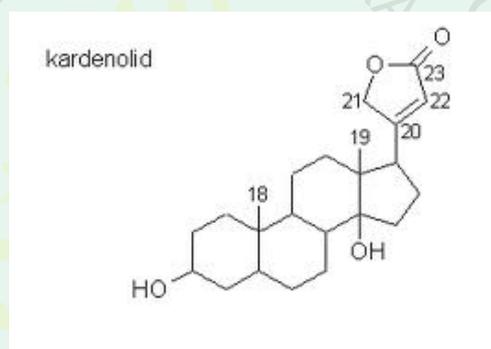
Widuri (*Calotropis gigantea*) termasuk dalam famili *Apocynaceae* yang dilaporkan memiliki sejumlah senyawa obat. Daun tanaman ini secara tradisional sebagai antipiretik, antioksidan, analgesik, *abortifacient*, hepatoprotektif, antimikroba, antimalaria, dan agen antifertilitas (Ahmed *et al.*, 2005)

Tabel 2.1 Komponen Senyawa Bioaktif Daun Widuri (Kumar, 2011)

Chemical constituent	Plant Part	Chemical Nature
19-Nor-and 18,20-Epoxy-cardenolides	Leaves	Cardenolides
15beta-hydroxycardenolides	Leaves	Cardenolides
16-alpha-hidroxygalactinic acid methyl ester	Leaves	Cardenolides

Tanaman widuri mengandung lebih dari 23 jenis senyawa bioaktif dari berbagai bagian tanaman, salah satu senyawa bioaktif tersebut adalah kardenolida yang banyak ditemukan pada bagian daun widuri (Kumar, 2011). Kardenolida telah terbukti secara *in vitro* bersifat sitotoksik (Seeka, 2010). *Cardenolide* atau yang dikenal dengan kardenolida merupakan senyawa steroid yang mengandung atom C-23 dengan cincin lakton segi lima tidak jenuh yang menempel pada atom C nomor 17 bentuk beta (Smithz, 2009).

Berikut struktur dasar kardenolida :



Gambar 2.1 Struktur Dasar Kardenolid (Smithz, 2009).

Dua jenis kardenolida baru serta 12 senyawa yang dikenal diisolasi dari ekstrak diklorometana daun *Calotropis gigantea*. Beberapa isolat dievaluasi untuk diuji aktivitas sitotoksiknya terhadap jalur sel kanker KB, BC, dan NCI-H187. Dan semua kardenolida yang diuji ditemukan memiliki efek penghambatan yang kuat. Deoxysugar di rantai C-3, sebuah golongan formil di rantai C-0, dan  $\alpha$ ,  $\beta$   $\gamma$ -lakton tak jenuh sangat penting untuk aktivitas sitotoksik (Lhinhatrakool, 2006).

Kardenolida bertindak dalam cara yang sangat spesifik terhadap sel kanker, karena kardenolida adalah inhibitor spesifik terhadap enzim ATPase. Mekanisme

inhibisi tersebut dapat memacu terjadinya aktivasi jalur apoptosis serta mengaktifkan protein p53 (*tumor suppressor genes*). Protein p53 selain sebagai pengatur atau pelindung siklus sel, secara patologis juga berperan dalam proses apoptosis melalui aktivasi protein Bax yang akan merangsang mitokondria untuk memproduksi sitokrom-C. Adanya sitokrom-C bersama dengan *Apoptosis Protease Activating Factor-1* (Apaf-1) menyebabkan aktivasi *caspase inisiator* (caspase 9). Caspase 9 ini bekerjasama dengan caspase 8 untuk menstimulir terbentuknya *caspase executor* (caspase 3) dan caspase 3 mengaktifasi DNAase yang selanjutnya akan memecah DNA menjadi fragmen dan terjadi peningkatan apoptosis (Saifuddin, 2007).

Beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun widuri memiliki aktivitas anti-diarheal karena kandungan flavonoid dan alkaloidnya (Yogesh, *et al.*, 2010), antiulser (pengurang asam lambung) (Swapna *et al.*, 2011) dan anti-inflamasi (Jagtap *et al.*, 2010). Ekstrak alkoholik daun widuri memiliki aktivitas antihiperlikemia, *antinosiseptif* (analgesik, penurun stimulus nyeri) (Haque, *et al.*, 2012), antioksidan dan antibakteri (Jayakumar *et al.*, 2010). Ekstrak air daun widuri mempunyai aktivitas antibakteri pada *E. Coli* dan *K. Pneumoniae* (Kumar; *et al.*, 2010).

### **2.1.2 Taksonomi Tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*)**

Menurut Dalimartha (2003), taksonomi tanaman widuri (*Calotropis gigantea*) adalah sebagai berikut:

Kingdom     Plantae  
Subkingdom Tracheobionta  
Super Divisi Spermatophyta

Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Magnoliopsida
Sub Kelas	Asteridae
Ordo	Gentianales
Famili	Asclepiadaceae
Genus	<i>Calotropis</i>
Spesies	<i>Calotropis gigantea</i>

### 2.1.3 Habitat dan Nama Lain Tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*)

Tanaman widuri merupakan tumbuhan yang umum dijumpai di Indonesia, Malaysia, Filipina, Thailand, Sri Lanka, India dan China. Tanaman widuri berasal dari India. Tanaman ini merupakan semak tegak dengan tinggi 0,5-3 m. Widuri banyak ditemukan di daerah bermusim kemarau panjang, seperti padang rumput yang kering, lereng-lereng gunung yang rendah dan pantai berpasir (Dalimartha, 2003).

Tanaman widuri memiliki nama latin *Calotropis gigantea* dan di Indonesia sendiri banyak sebutan untuk tanaman ini, seperti di daerah Sumatera masyarakat menyebutnya dengan nama rubik, biduri, lembega, rembega, rumbigo. Masyarakat Jawa menyebutnya babakoan, badori, biduri, widuri, saduri, sidoguri, bidhuri, burigha. Masyarakat Bali menyebutnya dengan manori, maduri. Nusa tenggara menyebutnya muduri, rembiga, kore, krokoh, kolonsusu, modo kapauk, modo kampauk. Sedangkan Sulawesi menyebutnya dengan rambega (Pusat Data dan Informasi, 2013).

### 2.1.4 Morfologi Tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*)

Ciri morfologi tanaman widuri adalah sebagai berikut (Agra, 2008) :

1. Daun

Tanaman widuri memiliki daun tunggal, berbentuk bulat telur atau bulat panjang, bertangkai pendek, tumbuh berhadapan (*folia oposita*), pangkal berbentuk jantung, tepi rata, pertulangan menyirip (*pinnate*), panjang 8-30 cm dan lebar 4-15 cm berwarna hijau muda. Permukaan atas daun muda berambut rapat dan berwarna putih (*lamban laun* menghilang), sedangkan permukaan bawahnya tetap berambut tebal dan berwarna putih.



Gambar 2.2 Daun widuri (IFAS, 2010)

## 2. Batang

Batang berbentuk bulat, kulit tebal, berwarna putih. Permukaan batang halus dengan tinggi  $\pm 2$  m, percabangan simpodial (batang utama tidak tampak jelas).

## 3. Akar

Akar tanaman widuri berjenis akar tunggang, yang memiliki fungsi untuk memperteguh berdirinya tanaman.

## 4. Bunga

Bunga majemuk, tumbuh dalam anak payung di ujung atau di ketiak daun, tangkai bunga panjang dan berambut rapat, mahkota berbentuk kemudi kapal. Kelopak berwarna hijau, mahkota berwarna putih sedikit keunguan, panjang mahkota  $\pm 4$  mm.

## 5. Buah

Buah bumbung (folliculus), bulat telur, warna hijau, bentuk dengan biji lonjong, kecil dan berwarna coklat.

#### 6. Biji

Bijinya kecil, lonjong, pipih, berwarna coklat, berambut pendek dan tebal, umbai rambut serpa sutera panjang. Jika salah satu bagian tumbuhan dilukai, akan mengeluarkan getah berwarna putih, encer, rasanya pahit dan kelat, tetapi lama-kelamaan teras manis, baunya sangat menyengat serta beracun

### 2.2 Ekstraksi Maserasi

Secara umum ekstraksi senyawa metabolit sekunder dari seluruh bagian tumbuhan seperti buah, bunga, daun, kulit batang dan akar menggunakan sistem maserasi menggunakan pelarut organik polar. Maserasi merupakan proses perendaman sampel dengan pelarut organik yang digunakan pada temperatur ruangan. Proses ini sangat menguntungkan dalam isolasi senyawa bahan alam karena dengan perendaman sampel tumbuhan akan terjadi pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik dan ekstraksi senyawa akan sempurna karena dapat diatur lama perendaman yang dilakukan (Darwis, 2000).

Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan kedalam golongan minyak atsiri, alkaloida, flavonoida dan lain-lain. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang terandung dalam simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Ditjen POM, 2000).

Penelitian ini menggunakan sediaan dalam bentuk ekstrak etanol 70% daun widuri (*Calotropis gigantea*). Etanol merupakan pelarut golongan alkohol yang paling banyak digunakan dalam proses isolasi senyawa organik bahan alam karena dapat melarutkan seluruh senyawa metabolit sekunder. Selain itu etanol dipertimbangkan sebagai pelarut karena etanol lebih selektif, tidak mudah ditumbuhi kapang dan jamur, tidak beracun, netral dan absorpsinya baik. Etanol dapat bercampur dengan segala perbandingan dan panas yang diperlukan untuk perekatan yang lebih sedikit (Hargono, 1986).

Selain pelarut hal penting yang lain yang harus diperhatikan dalam proses ekstraksi yaitu metode yang dilakukan dalam mengekstrak. Penelitian ini metode ekstrak yang digunakan adalah metode maserasi karena metode tersebut merupakan salah satu metode umum dalam proses ekstraksi bahan alam, selain itu metode tersebut merupakan metode yang sederhana dan mudah (Cheong *et al.*, 2005). Selain itu pemilihan pelarut untuk proses maserasi akan memberikan efektivitas yang tinggi dengan memperhatikan kelarutan senyawa bahan alam terhadap pelarut tersebut (Darwis, 2000).

## **2.3 Deskripsi Fibroblas**

### **2.3.1 Fibroblas**

Fibroblas adalah sel jenis tertentu pada jaringan ikat yang berasal dari sel-sel embrional mesenkim. Fibroblas mengeluarkan kedua komponen berserat dan substansi dasar jaringan ikat. Fibroblas adalah sumber utama disekresikannya

kolagen. Fibroblas biasanya terletak di dekat serat kolagen dan dikelilingi oleh substansi dasar yang telah dikeluarkannya (Henrikson, 1997) .

Fibroblas adalah jenis yang paling umum dari sel yang ditemukan di jaringan ikat. Sebuah sel yang dapat berubah ke berbagai bentuk , tergantung pada aktivitasnya. Fibroblas menghasilkan dua kelas utama bahan ekstraseluler yang ditemukan dalam jaringan ikat yaitu serat dan substansi dasar . Serat adalah helai makromolekul protein yang membuat jaringan ikat yang kuat, tangguh, dan elastis. Sedangkan substansi dasar adalah kompleks cairan kental yang membentuk matriks yang mengandung serat dan organel sel (Moran, 2010).

Tiga jenis utama serat dalam jaringan ikat, yaitu serat kolagen, serat retikuler, dan serat elastis . Dari jumlah tersebut , serat kolagen adalah yang terkuat dan juga yang paling umum. Pembentukan serat-serat kolagen terjadi sebagai berikut : Asam amino disintesa menjadi rantai-rantai polipeptida dalam kaitan dengan ribosom dari retikulum endoplasma kasar. Dari sisterna-sisterna retikulum endoplasma, protein yang terbentuk itu dibawa ke kompleks golgi dan diproses lebih lanjut. Kemudian dibawa ke permukaan sel dengan gelembung-gelembung yang berasal dari kompleks golgi. Selanjutnya protein tersebut dilepaskan sebagai makromolekul tropokolagen dan kemudian dipolimerisasi dekat dengan permukaan sel menjadi benang-benang halus atau filamen yang memperlihatkan nodula-nodula pada jarak selang 64 nm. Filamen-filamen itu berfungsi sebagai model untuk tambahan polimerisasi tropokolagen, dan melalui pengumpulan pertama melahirkan mikrofibil-mikrofibil tipis yang meningkat dalam ukuran panjang dan besar menjadi filamen-filamen yang lebih tebal yang menunjukkan periodisitas

sebesar 64 nm. Mikrofilament tersusun dalam deretan sejajar bergabung untuk membentuk fibril, gabungan yang terakhir membentuk berkas-berkas. Jika prosesnya diikuti dengan menggunakan asam amino triptofan, maka akan tampak terbentuknya pendahulu kolagen dalam kerang lebih 30 menit, dikeluarkan dari sel setiap 4 jam, dan diserap ke dalam matriks dalam waktu 35 jam (Bevelander, 1988).

Serat elastis ketika membentang dapat kembali ke panjang aslinya. Serat elastis juga dibuat oleh fibroblas yang memiliki dua komponen, yaitu inti berserat dan bagian yang amorf. Bagian amorf terbuat dari protein elastin yang dianggap bertanggung jawab untuk kapasitas serat elastis untuk kembali ke bentuk semula setelah diregangkan. Bukan kebetulan kemudian bahwa jaringan ikat yang mengalami deformasi sering mengandung kedua jenis serat tersebut, serat kolagen untuk kekuatan dan serat elastis untuk elastisitas (Moran, 2010).

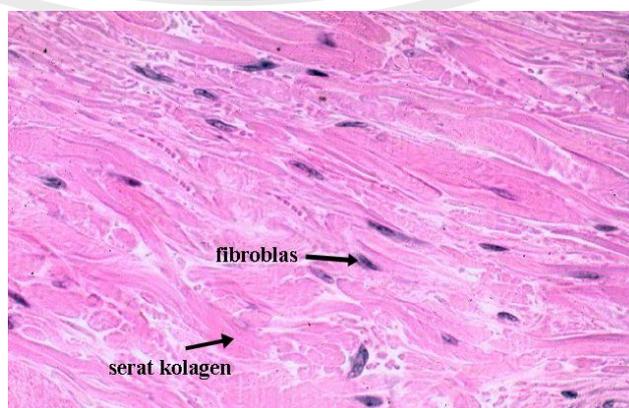
Jenis ketiga serat pada jaringan ikat adalah serat retikular, yang biasa ditemukan di organ-organ sistem kekebalan tubuh, di mana mereka membentuk jaringan ikat kerangka untuk limpa dan kelenjar getah bening. Baru-baru ini, mikroskop elektron telah menunjukkan bahwa serat retikular sebenarnya terbuat dari fibril kolagen. Fibril kolagen yang membentuknya memiliki inti yang ditutupi oleh lapisan glikoprotein yang menyerupai bahan membran basal. Dalam organ seperti limpa dan kelenjar getah bening, serat retikular dikelilingi oleh sel-sel retikular tipis yang mengandung sitoplasma yang sangat mirip (mungkin identik) untuk fibroblas (Moran, 2010).

Populasi fibroblas dalam jaringan penyambung tidak statis atau tetap. Jika terjadi luka, fibroblas baru dapat dicari dari populasi sel-sel mesenkima yang belum

terdiferensiasi yang tampaknya bertahan dalam jaringan setelah perkembangan embrional mereka. Sel-sel ini berpindah ke tempat luka dan selanjutnya memperbanyak diri melalui pembelahan sel. Ketika mereka mulai dengan proses respirasi lukanya, para fibroblas itu mengeluarkan sekresi berupa glikoprotein dan mukopolisakarida, yang merupakan komponen-komponen dari bahan dasar. Kemudian sel-selnya mulai membuat kolagen. Apabila kandungan kolagen dari tempat lukanya meningkat, maka daya regangnya juga naik sampai terjadi suatu bekas luka. Proses ini menunjukkan bahwa beberapa jaringan penyambung (kolektif) sejati mempunyai kemampuan sangat besar untuk reparasi (Bevelander, 1988).

### 2.3.2 Histologi Fibroblas

Fibroblas merupakan jenis sel tetap utama dari jaringan ikat. Jaringan ikat berkembang dari jaringan embrional yang disebut mesenkim, yang kemudian sel-selnya berkembang menjadi fibroblas. Fibroblas menghasilkan komponen ekstrasel dari jaringan ikat yang berkembang. Bentuk sel ini tergantung pada sifat substratnya. Sel biasanya tersebar sepanjang berkas serat kolagen dan tampak dalam sedian sebagai sel fusiform dengan ujung-ujung meruncing (Fawcett, 2002).



Gambar 2.3 Fibroblas dalam jaringan ikat (Peter, 2014)

Fibroblas memiliki inti berbentuk lonjong panjang mengandung satu atau dua nukleoli. Sel-sel muda lebih basofil dan mempunyai lebih banyak sitoplasma. Bentuk selnya bervariasi tergantung dari banyaknya ruang yang tersedia baginya. Jika dilihat dari samping, nukleus fibroblas berbentuk kumparan gelendong dan lebih mudah terlihat (Bevelander, 1988).

Fibroblas bervariasi dalam penampilannya, tergantung pada keadaan fisiologisnya. Pada waktu sel beristirahat, nukleusnya kecil, sitoplasmanya pucat dan organel-organelnya berkurang dalam ukuran dan jumlahnya. Dalam keadaan aktif, ketika memproduksi serat atau bahan interseuler, selnya membesar sesuai dengan kenaikan dalam ukuran besar nukleusnya dan jumlah organelnya. Sitoplasmanya lebih basofil sebagai akibat dari peningkatan dalam retikulum endoplasma kasar (Bevelander, 1988).

#### **2.4 Kanker**

Pola hidup manusia di zaman modern yang serba instan ini dihadapkan dengan berbagai masalah, salah satunya adalah masalah kesehatan. Pola hidup yang menuntut kerja cepat dan serba instan saat ini membuat manusia sering mengabaikan kesehatannya. Rasulullah shallallahu'alaihi wasallam mengabarkan bahwa kebanyakan manusia melalaikan dan terpedaya dengan nikmat ini. Imam al-

Bukhari rahimahullah meriwayatkan dalam Shahihnya dari hadits ‘Abdullah bin ‘Abbas radhiyallahu ‘anhuma berkata Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda:

نِعْمَتَانِ مَعْبُودُونَ فِيهِمَا كَثِيرٌ مِنَ النَّاسِ الصَّحَّةُ وَالْفُرَاغُ” (رواه البخاري)

“Dua kenikmatan yang banyak manusia terpedaya yaitu sehat dan waktu luang” (HR. Bukhari No.6412 dari Ibnu Abbas radhiyallahu ‘anhuma, lihat Fath al-Bari [11/258])

Berdasarkan hadist di atas, dua kenikmatan (نِعْمَتَانِ) yang membuat manusia terpedaya (مَعْبُودُونَ) yaitu sehat dan waktu luang. Rasulullah mengingatkan kepada kita bahwa betapa pentingnya nilai kesehatan bagi manusia. Menjaga kesehatan adalah diantara upaya untuk tidak melalaikan nikmat Allah tersebut, termasuk mencegah diri dari penyakit kanker.

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali dan akan terus membelah diri. Sel-sel tersebut lalu menyusup ke jaringan sekitarnya dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, serta menyerang organ-organ penting dan saraf tulang belakang (Maharani, 2009).

Istilah lain yang digunakan untuk menyebut kanker di dunia medis adalah neoplasma dan tumor. Neoplasma berasal dari bahasa Yunani *neos* ‘baru’ dan *plasma* ‘pembentukan’. Tumor berasal dari bahasa Latin *tumere* yang artinya pembengkakan. Ketiga istilah ini (kanker, neoplasma, dan tumor) kerap kali dipakai untuk menggambarkan hal yang sama, meski kenyataannya berbeda. Tumor merupakan penamaan bagi setiap bentuk abnormal dari massa sel yang tidak

mengalami inflamasi dan tidak memiliki fungsi fisiologis. Neoplasma diartikan dengan lebih sempit, yakni sebagai pertumbuhan sel baru yang tidak memiliki fungsi fisiologis. Tingkat keganasan tumor dibagi menjadi dua, yakni jinak dan ganas. Tumor jinak merupakan jenis tumor yang tidak menyebar ke jaringan yang berdekatan, tidak bermetastasis menjadi lebih besar, dan bisa dihilangkan dengan pembedahan minor. Tumor ganas yang disebut kanker, merupakan neoplasma dengan ciri-ciri bersifat menyebar ke jaringan lain, bermetastasis, dan menyebabkan kematian bagi inang (penderita). Kanker tergolong karsinoma apabila berasal dari jaringan epitel dan tergolong sarkoma (sarcoma) apabila berasal dari jaringan mesenkim (mesenchymal). Nodul merupakan massa kecil yang berbentuk melingkar atau tak beraturan (Mish *et al.*, 1990; Alison 2003).

#### **2.4.1 Penyebab Kanker**

Mutasi gen pada organisme terjadi akibat adanya faktor yang menyebabkan kerusakan gen (Robbin, 2007):

1. **Konstitusi Genetika**

Konstitusi genetika diakibatkan karena kerusakan struktur dan atau kerusakan fungsi dan sistem kerja. Kerusakan struktur berupa perubahan urutan, sisipan atau pengurangan nukleotida, perpindahan gen maupun persilangan sebagian kromosom. Kerusakan fungsi dan sistem kerja menentukan kemampuan tubuh untuk memperbaiki kerusakan gen dalam kromosom, menetralkan karsinogen yang masuk ke dalam tubuh, menjaga imunitas tubuh dan mematikan sel kanker yang baru terbentuk.

2. **Karsinogenesis**

Beberapa contoh dari bahan kimia yang kerjanya langsung memicu terjadinya kanker (*Direct-Acting Carcinogenesis*) adalah sebagai berikut:

1. *Alkylating Agents*:

- a. *Dimethyl sulfate*;
- b.  *$\beta$ -Propiolactone*;
- c. *ethylmethane sulfonate (EMS)*

2. *Polycyclic dan Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons*:

- a. *Benz(a)anthracene*;
- b. *Benzo(a)pyrene*;
- c. *Dibenz(a,h)anthracene*

3. *Aromatic Amines*:

- a. *2-Naphtylamine ( $\beta$ -naphthylamine)*
- b. *Benzidine*
- c. *dimethylaminoazobenzene*

3. Sinar Ionisasi

Hanya Ultraviolet B (UVB) yang bersifat karsinogen. UVA mempunyai panjang gelombang pendek, tidak menembus kulit. UVC punya daya tembus kulit lebih poten dan lebih bersifat mutagen dibandingkan UVB, tetapi UVC sudah diblok oleh atmosfer. Cara UVB merubah gen (Sarjadi, 2000):

- a. Menimbulkan formasi dimer pirimidin sehingga dalam transkripsi mRNA tidak dapat membaca
- b. Menekan viabilitas dan fungsi limfosit
- c. Menyebabkan mutasi Ras dan TP53

Mekanisme ionisasi radiasi berlangsung melalui 2 cara (Sarjadi, 2000):

- a. Secara langsung merusak DNA sehingga menyebabkan mutasi gen
- b. Efek dari ionisasi air dan elektrolit yang menghasilkan radikal hidroksil yang dapat merusak membran sel, DNA maupun protein sel

#### 4. Infeksi Virus

Protein DNA virus setelah menembus membran sel mengadakan fusi dengan protein DNA hospes menimbulkan mutasi gen. Manifestasi timbulnya kanker tergantung sistem imunitas tubuh dan mekanisme penghindaraan virus.

5. Keadaan klinis tertentu yang merupakan predisposisi terjadinya neoplasma ganas
  - a. Replikasi sel generatif persisten: misal pada karsinoma sel squamosa di tepi suture atau fistula kulit atau pada luka kulit yang tidak tumbuh – tumbuh
  - b. Proliferasi hiperplastik dan displastik: karsinoma bronkogenik pada mukosa dispatik akibat kebiasaan merokok
  - c. Gastritik atrofi kronik: karsinoma lambung pada anemia pernisiiosa

#### 2.4.2 Jenis Kanker

Jenis kanker dapat dikelompokkan menjadi kategori yang lebih besar.

Kategori utama dari kanker adalah (*National Cancer Institute, 2010*) :

1. Karsinoma, yaitu kanker yang dimulai dari jaringan kulit atau di dalam jaringan yang berbaris maupun menutupi organ dalam.
2. Sarkoma, yaitu kanker yang dimulai pada tulang, kartilago, lemak, otot, pembuluh darah maupun jaringan penghubung atau pendukung lainnya.

3. Leukimia, yaitu kanker yang dimulai pada jaringan pembentuk darah seperti sumsum tulang dan menyebabkan jumlah produksi sel darah abnormal meningkat dalam jumlah besar dan memasuki sistem sirkulasi darah.
4. Limfoma dan myeloma, yaitu kanker yang terjadi pada sel yang termasuk dalam sistem imun atau kekebalan tubuh.
5. Kanker pada sistem saraf pusat, yaitu kanker yang dimulai pada jaringan otak dan tulang belakang.

#### **2.4.3 Tahapan Pembentukan Sel Kanker**

Beberapa konsep dasar tentang mekanisme terjadinya kanker telah banyak diajukan. Di antaranya adalah Doll's nature, nature and luck dan teori promotion and initiation.

##### **1. Doll's nature, Nurture and Luck**

Nature yang dimaksud adalah bawaan genetika dari individu semenjak lahir, misalnya orang kulit putih lebih berkemungkinan menderita kanker kulit daripada berkulit berwarna. Nurture berkaitan dengan apa yang dilakukan sejak lahir dan luck berkaitan dengan nasib atau faktor keberuntungan (Junaidi, 2007).

Gabungan ketiga faktor inilah yang menentukan terjadinya kanker. Antara nature dan nurture, faktor nurture kelihatan menonjol pada kanker tertentu dan sebaliknya faktor nature menonjol pada aspek lain terjadinya kanker. Misalnya dari riwayat keluarga wanita yang memiliki anggota keluarga penderita kanker payudara maka resikonya 2-3 kali lebih tinggi daripada wanita yang tidak memiliki anggota keluarga penderita kanker payudara (Junaidi, 2007).

Rasulullah shallallahu'alaihi wasallam bersabda bahwa nasib manusia sudah ditetapkan oleh Allah sejak manusia di dalam kandungan, seperti yang disebutkan pada hadits di bawah ini:

إِنَّ أَحَدَكُمْ يُجْمَعُ خَلْقُهُ فِي بَطْنِ أُمِّهِ أَرْبَعِينَ يَوْمًا نُطْفَةً، ثُمَّ يَكُونُ عَلَقَةً مِثْلَ ذَلِكَ، ثُمَّ يَكُونُ مُضْغَةً مِثْلَ ذَلِكَ، ثُمَّ يُرْسَلُ إِلَيْهِ الْمَلَكُ فَيَنْفُخُ فِيهِ الرُّوحَ، وَيُؤَمَّرُ بِأَرْبَعِ كَلِمَاتٍ: بِكُتْبِ رِزْقِهِ وَأَجَلِهِ وَعَمَلِهِ وَشَقِيٍّ أَوْ سَعِيدٍ.....

*Artinya: “Sesungguhnya seorang dari kalian dikumpulkan penciptaannya dalam perut ibunya selama 40 hari dalam bentuk nuthfah (bersatunya sperma dengan ovum), kemudian menjadi ‘alaqah (segumpal darah) seperti itu pula. Kemudian menjadi mudhghah (segumpal daging). Kemudian seorang Malaikat diutus kepadanya untuk meniupkan ruh di dalamnya, dan diperintahkan untuk menulis empat hal, yaitu rizkinya, ajalnya, amalnya dan celaka atau bahagianya”. (HR Bukhari dan Muslim. Shahih dikeluarkan oleh Al Bukhari di dalam [Bid’ul Khalqi/3208/Fath]. Muslim di dalam [Al Qadar/2463/Abdul Baqi]).*

Hadits tersebut menjelaskan tentang proses penciptaan manusia, yang dimulai dalam bentuk nuthfah, kemudian menjadi ‘alaqah hingga menjadi mudhghah sampai ditiupkannya ruh. Dan saat itu juga ditetapkannya nasib manusia meliputi rizkinya, ajalnya, amalnya dan celaka atau bahagianya. Dalam perkembangan ilmu modern hadits diatas bisa dikaitkan dengan ilmu genetika. Gen sebagaimana diketahui adalah *blue print of life* suatu organisme. DNA adalah cetak biru yang menuntun pembangunan dan perkembangan dari suatu makhluk hidup. Secara garis besar, peran DNA di dalam sebuah sel adalah sebagai materi genetik, artinya DNA menyimpan cetak biru bagi segala aktivitas sel. Ini berlaku umum bagi setiap organisme (Campbell, 2002).

Gen adalah salah satu ayat kauniyah Allah yang terkait erat dengan hadist tersebut. Faktor genetik penyebab kanker merupakan fakta ilmiah dari kutipan

hadits ( بَكْتَبِ رِزْقَهُ وَأَجَلَهُ وَعَمَلِهِ وَشَقِيٍّ أَوْ سَعِيدٍ ) yang menjelaskan kata شَقِيٍّ yang dapat diartikan sebagai sakit, yang dapat disebabkan karena kelainan genetik seperti halnya pada penyakit kanker. Adanya kelainan genetik pada penyakit kanker merupakan takdir Allah yang tidak dapat kita diubah, tidak dapat memilih serta kita tidak memiliki kemampuan untuk mengubahnya.

## 2. Teori *Promotion* dan *Initiation*

Sel-sel kanker dibentuk dari sel-sel normal dalam suatu proses kompleks yang disebut transformasi, yang terdiri dari tahap inisiasi dan promosi. Teori *promosi-inisiasi* menyatakan bahwa langkah pertama karsinogenesis adalah mutasi menetap dari DNA sel selama transkripsi DNA. Agar kanker dapat terbentuk dari kejadian awal ini, maka harus ada interaksi yang berlangsung lama bagi sel tersebut dengan berbagai zat promotor (zat yang merangsang reproduksi dan pembelahan sel) (Junaidi, 2007):

### a. Fase Inisiasi

Pada tahap inisiasi suatu perubahan dalam bahan genetik sel yang memancing sel menjadi ganas. Perubahan dalam bahan genetik sel ini disebabkan oleh suatu agen yang disebut karsinogen, yang bias berupa bahan kimia, virus, radiasi (penyinaran) atau sinar matahari. Tetapi tidak semua sel memiliki kepekaan yang sama terhadap suatu karsinogen. Kelainan genetik dalam sel atau bahan lainnya yang disebut promotor, menyebabkan sel lebih rentan terhadap suatu karsinogen. Bahkan gangguan fisik menahun pun bias membuat sel menjadi lebih peka untuk mengalami suatu keganasan.

Pada tahap inisiasi sel normal yang terpajan karsinogen ada 3 hal yang akan terjadi, yaitu *Repair DNA*, sel menjadi normal kembali, dan sel mati atau menjadi mutasi (Singletary *et al.*,1998).

b. Fase Promosi

Pada tahap promosi, suatu sel yang telah mengalami ini sia-siakan berubah menjadi ganas. Sel yang belum melewati tahap inisiasi tidak akan terpengaruh oleh promosi. Karena itu diperlukan beberapa faktor untuk terjadinya keganasan (gabungan dari sel yang peka dan suatu karsinogen).

#### 2.4.4 Penyebaran Sel Kanker

Penyebaran sel kanker dari tumor primer terjadi melalui dua proses utama (Otto, 2005):

1. Penyebaran langsung ke area didekatnya (*Invasi*)

Invasi langsung adalah kemampuan tumor untuk menembus dan merusak jaringan sekitar

- a. Faktor angiogenesis tumor, suatu substansi yang disekresikan oleh sel kanker, merangsang pembentukan kapiler baru, merangsang laju pertumbuhan dan invasi jaringan lokal.
- b. Tekanan mekanis dan laju pertumbuhan tumor, replikasi tidak terkontrol menghasilkan massa tumor terbungkus padat dan meluas yang memberi tekanan pada jaringan sekitar
- c. Motilitas sel dan hilangnya adhesivitas selular, mempunyai kecenderungan untuk bergerak dan meningkatkan dispersi sel tumor

- d. Enzim yang disekresi tumor, menyebabkan destruksi barier jaringan normal memungkinkan invasi sel kanker
  - e. Penyemaian serosa, sel menyebar setempat kedalam jaringan dan menembus rongga tubuh misal paru-paru, ovarium, pleura dan rongga peritoneal
  - f. Instrumentasi bedah, sel tumor dapat disemaikan oleh jarum pada saat mereka diangkat, atau manipulasi tumor selama pembedahan dapat melepaskan sel kedalam sirkulasi
2. Penyebaran metastatik ke jaringan bukan didekatnya

Proses ini memungkinkan pelepasan sel dari tempat primer dan menyebar serta melekat pada struktur yang jauh dari asalnya. Urutan kejadian pada proses metastatik melalui saluran hematogen (diseminasi sel tumor melalui vena atau arteri) sebagai berikut:

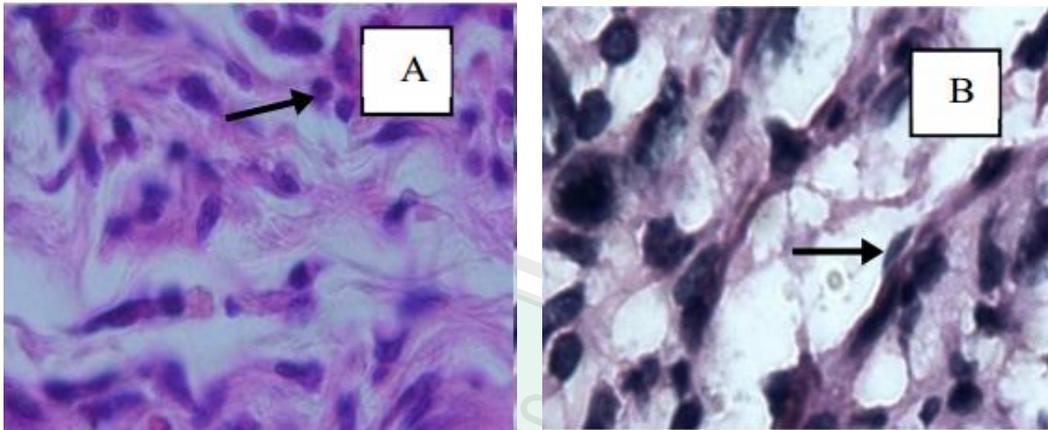
- a. Pertumbuhan dan perkembangan tumor primer
- b. Angiogenesis pada tempat primer
- c. Pelepasan
- d. Sirkulasi sel tumor
- e. Penempelan sel tumor pada endotelium vaskular
- f. Predileksi tempat
- g. Keluar dari sirkulasi (ekstravasasi)
- h. Angiogenesis implan metastatik

Proses metastasis meliputi invasi tumor pada sistem limfatik, pembuluh darah atau rongga tubuh yang diikuti oleh transportasi dan pertumbuhan massa sel tumor sekunder yang tidak berhubungan dengan tumor primer (Mitchell, 2009).

## 2.5 Fibrosarkoma

Fibrosarkoma adalah neoplasma ganas yang berasal dari sel mesenkim, dimana secara histologi sel yang dominan adalah sel fibroblas yang membelah secara berlebihan dan tidak terkendali, dapat menyerang jaringan setempat dan dapat menuju lokasi lain dalam tubuh (bermetastase). Derivatif sel mesenkim, fibroblas, ditemukan di seluruh tubuh dan sel-sel ini bertanggung jawab untuk memproduksi kolagen. Fibroblas juga mensintesis *glykoaminoglican*, glikoprotein dan serat *reticular* serta elastis. Pembelahan sel yang tidak terkontrol dapat menginvasi jaringan lokal serta dapat bermetastase jauh ke bagian tubuh lain (Krygjer dan Velerae, 2009).

Fibrosarkoma dapat dikenali sebagai massa berinfiltrasi besar, lunak, putih, kelabu mutiara. Pada transeksi, tumor tampak sebagai daging ikan segar yang khas. Area nekrosis atau perdarahan sering terdapat pada tumor ini, yang mencerminkan kecepatan tumbuh diluar kemampuan perbekalan darah. Secara histologi, lesi menunjukkan berbagai derajat anaplasia. Beberapa fibrosarkoma berdiferensiasi baik ditandai oleh fibroblas yang tampak matur dengan beberapa mitosis dan beberapa plemorfi ringan sel-selnya (Robbins dan Kumar, 1995).



Gambar 2.4 Polimorfisme inti pada jaringan fibrosarkoma. (A) Sel dengan inti normal, (B) Sel dengan inti polimorfisme (Nurhayati, 2011).

Gambaran secara makroskopis mempunyai ciri-ciri fenotip dengan pertumbuhan yang berlebih, invasi lokal dan mempunyai kemampuan penyebaran yang jauh. Sifat-sifat seperti ini ditemukan saat tahap-tahap penampilan suatu fenomena yang disebut progresif tumor. Pada gambaran secara mikroskopis dapat juga dilihat perkembangan kanker dengan ciri-ciri, susunan sel yang tidak teratur, selularitas yang padat, terdapat banyak sel dan ukuran sel yang berbeda (*pleomorphism*), inti sel membesar, kromatin menebal, kasar, tidak rata, terjadi hiperkromasi dan basofilik. Anak inti tajam dan sering menonjol dengan ukuran yang bervariasi serta terjadi banyak mitosis. Bentuk inti bermacam-macam serta dan kromosomnya aneuploid. Pada sitoplasma terdapat vakuola, bentuk sitoplasma bermacam-macam dan bila dilakukan pewarnaan terhadap sitoplasma terjadi peningkatan pengikatan warna. Dapat pula ditemukan basofil, susunan sel yang tidak teratur dan kadang-kadang tidak dapat dikenali, bentuk selnya bermacam-macam, sel atipik lazim terjadi, dan kadar enzim selnya sering mengalami kekurangan (Cotran *et al.*, 1999).

Bentuk sel fibroblas normal tergantung pada sifat substratnya. Sel biasanya tersebar sepanjang berkas serat kolagen dan tampak dalam sediaan sebagai sel fusiform dengan ujung-ujung meruncing (Fawcett, 2002). Fibroblas memiliki inti berbentuk lonjong panjang mengandung satu atau dua nukleoli. Sel-sel muda lebih basofil dan mempunyai lebih banyak sitoplasma. Jika dilihat dari samping, nukleus fibroblas berbentuk kumparan gelendong dan lebih mudah terlihat (Bevelander, 1988).

### **2.5.1 Epidemiologi Fibrosarkoma**

Penyebab pasti dari fibrosarkoma belum diketahui, namun ada beberapa faktor yang sering berkontribusi seperti faktor radiasi yang menyebabkan adanya perubahan genetik oleh karena hilangnya alel, poin mutasi, dan translokasi kromosom. Selain beberapa penyebab di atas, fraktur tulang, penyakit paget, dan operasi patah tulang juga dapat menimbulkan fibrosarkoma sekunder (Bullets, 2014).

Fibrosarkoma lebih jarang ditemukan dibandingkan tumor-tumor tulang lainnya. Tipe ini umumnya terjadi pada orang-orang yang berumur 35-55 tahun dengan proporsi jumlah laki-laki yang lebih dominan terkena daripada perempuan. Fibrosarkoma juga memengaruhi jaringan-jaringan lunak dari kaki dibelakang lutut (Maharani, 2009).

Seseorang dengan riwayat infark tulang atau iradiasi merupakan faktor risiko pada fibrosarkoma sekunder. Fibrosarkoma pada grade yang tinggi merupakan faktor risiko yang signifikan untuk terjadi metastasis dan kekambuhan lokal (Cance *et al.*, 2010).

### 2.5.2 Patofisiologi

Fibrosarkoma dapat terjadi akibat pengaruh paparan radiasi dari lingkungan yang mengakibatkan terjadinya translokasi kromosom pada sekitar 90% kasus. *x-radiation* dan *gamma radiation* paling berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan. Ionisasi radiasi menyebabkan terjadinya perubahan genetik yang meliputi mutasi gen, mutasi *mini-satellit* (perubahan jumlah *DNA sequences*), formasi mikronukleus (tanda kehilangan atau kerusakan kromosom), aberasi kromosomal (struktur dan jumlahnya), perubahan ploidi (jumlah dan susunan kromosom), *DNA strand breaks* dan instabilitas kromosom. Ionisasi radiasi mempengaruhi semua fase dalam siklus sel, namun fase G<sub>2</sub> merupakan yang paling sensitif (Ortho Bullets, 2014).

Sepanjang hidup sel pada sumsum tulang, mukosa usus, epitelium testikular seminiferus, folikel ovarium rentan mengalami trauma dan sebagai akibatnya akan selalu mengalami proses mitosis. Iradiasi selama proses mitosis mengakibatkan aberasi kromosomal. Tingkat kerusakan bergantung pada intensitas, durasi, dan kumulatif dari radiasi. DNA dapat mengalami kerusakan secara langsung maupun tidak langsung melalui interaksi dengan *reactive products* yang berupa radikal bebas. Pengamatan terhadap kerusakan DNA diduga sebagai hasil perbaikan DNA atau sebagai akibat dari replikasi yang salah. Perubahan ekspresi gen memicu timbulnya suatu tumor. Sebagai akibat paparan *x-radiation* dan *gamma radiation* sangat kuat berkorelasi terhadap timbulnya keganasan atau kanker. Kerusakan DNA yang dimanifestasikan dalam bentuk translokasi kromosom gene COL1A1 pada kromosom 17 dan gen *platelet-derived growth factor B* pada

kromosom 22 mengakibatkan terjadinya keganasan pada jaringan fibrous. Perubahan fibrosarkoma dicirikan dengan pertumbuhan pola *herringbone* yang nampak pada klasik fibrosarkoma (Wong, 2008).

### 2.5.3 Gejala Fibrosarkoma

Gejala pada fibrosarkoma pada awal mulanya sering tidak tampak atau tanpa dirasakan adanya nyeri. Biasanya tumor baru tampak setelah timbul gejala dan teraba suatu benjolan. Pada lesi yang besar terjadi peregangan pada kulit dan nampak mengkilat berwarna keunguan. Pada massa yang sangat besar terjadi pelebaran pembuluh darah vena (Sriwibowo, 2005).

Pada gambaran histologi fibrosarkoma memiliki pola pertumbuhan fascicula sel berbentuk fusiform ataupun spindle. Batas antar sel nampak tidak jelas dengan sedikit sitoplasma dan serabut kolagen membentuk anyaman paralel. Histologi grading terutama berdasarkan derajat selularitas, diferensiasi sel, gambaran mitotik dan jumlah kolagen yang dihasilkan oleh sel nekrosisnya (Wong, 2008).

### 2.5.4 Deteksi Fibrosarkoma

Deteksi adanya fibrosarkoma dapat dilakukan melalui 2 pemeriksaan, yaitu pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

#### 1. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik yang perlu dicari adalah (Sriwibowo, 2005):

- a. Lokasi tumor
- b. Deskripsi tumor, yang meliputi tegas atau tidaknya batas tumor, ukuran tumor, permukaan tumor, konsistensi tumor, nyeri atau tidak saat di tekan

- c. Kelejar getah bening regional apakah teraba atau tidak
2. Pemeriksaan Penunjang (Sjamsuhidajat, 2007):
- a. Foto Rontgen

Pada foto rontgen biasanya tampak massa isodens berlatar belakang bayangan otot. Selain itu juga bisa menunjukkan reaksi tulang akibat invasi tumor jaringan lunak seperti destruksi, reaksi periosteal atau remodeling tulang.
  - b. Ultrasonografi

Pada pemeriksaan tumor jaringan lunak, ultrasonografi memiliki dua peran utama yaitu dapat membedakan tumor kistik atau padat dan mengukur besarnya tumor.
  - c. CT-scan

Pada kasus fibrosarkoma pemeriksaan CT-scan biasanya digunakan untuk mendeteksi klasifikasi dan osifikasi serta melihat metastase tumor di tempat lain.
  - d. MRI

MRI merupakan modalitas diagnostik terbaik untuk mendeteksi, karakterisasi, dan menentukan stadium tumor. MRI mampu membedakan jaringan tumor dengan otot di sekitarnya dan dapat menilai bagian yang terkena pada komponen neurovaskuler yang penting dalam limb salvage surgery. MRI juga bisa digunakan untuk mengarahkan biopsi, merencanakan teknik operasi, mengevaluasi

respon kemoterapi, penentuan ulang stadium, dan evaluasi jangka panjang terjadinya kekambuhan lokal

e. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan melakukan biopsi. Biopsi terbuka meliputi insisi dan eksisi. Insisi dilakukan bila ukuran tumor lebih dari 3cm sementara pemeriksaan eksisi dilakukan jika ukuran tumor kurang dari 3cm. Biopsi tertutup meliputi core biopsy / Tru-cut biopsy dan biopsi aspirasi jarum halus

### 3.5.5 Stadium Fibrosarkoma

Tanda dan gejala pada fibrosarkoma sulit dibedakan dari tumor lainnya sehingga diperlukan pemeriksaan jaringan dengan mikroskop sehingga didapatkan derajat dan stadium dari fibrosarkoma. Dibawah ini tabel stadium dari fibrosarkoma (Sriwibowo, 2005):

Tabel 2.2 Stadium Fibrosarkoma

STADIUM	DESKRIPSI TUMOR	KGB	METASTASIS SEL	DERAJAT
I A	Tumor berukuran 5 cm dengan letak tumor didekat permukaan	Kelenjar Getah Bening (KGB) regional belum teraba	Belum ada metastasis	Derajat rendah
I B	Tumor berukuran 5 cm dengan letak tumor lebih dalam	Kelenjar Getah Bening (KGB) regional belum teraba	Belum ada metastasis	
II A	Tumor berukuran lebih dari 5 cm dengan letak tumor didekat permukaan	Kelenjar Getah Bening (KGB) regional belum teraba	Belum ada metastasis	Derajat tinggi

II B	Tumor berukuran lebih dari 5 cm dengan letak tumor lebih dalam	Kelenjar Getah Bening (KGB) regional belum teraba	Belum ada metastasis jauh
III	Letak tumor lebih dalam	KGB aksila melekat satu sama lain atau ke jaringan sekitarnya	Belum ada metastasis jauh
IV	Tumor seperti stadium I, II, atau III	Terdapat kelenjar getah bening aksila supraklavikula	Metastasis jauh

Pada stadium rendah nampak sel spindle yang beraturan dalam fasikula dengan selularitas rendah sampai sedang dan nampak seperti *herringbone*. Terdapat nuklear pleomorfisme derajat rendah dan jarang bermitosis dan nampak stroma kolagen. Pada stadium tinggi terlihat nuclear pleomorfisme yang tajam, selularitas lebih luas, dan mitosis atypical. Nukleus dapat berbentuk spindle, oval atau bulat. Penampilan histologi fibrosarkoma stadium tinggi mirip dengan tumor lainnya seperti *malignant fibrous histiocyoma*, *liposarcoma* atau *synovial sarcoma* (Wong, 2008).

## 2.6 7,12-Dimetilbenz( $\alpha$ )antrasena sebagai Karsinogen

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 *supressorgene*. Pada umumnya karsinogen dapat dibedakan menjadi tiga kelompok yaitu bahan kimia, radiasi dan virus. Ketiga kelompok ini selalu ada di

alam, dan diperkirakan akan mengalami peningkatan yang tajam selaras dengan perkembangan budaya atau perilaku manusia (Sudiana, 2008).

Senyawa DMBA merupakan suatu karsinogen dengan rumus empiris  $C_{20}H_{16}$ , berat molekul 256.34 g/mol, dan titikleleh 122-123°C. Warna bubuk hidrokarbon poliaromatik (polyaromatic hydrocarbon disingkat PAH) ini adalah kuning hingga kuning agak kecokelatan dengan sedikit kandungan warna hijau. Senyawa ini dalam metabolisme hewan pengerat akan bereaksi dengan sitokrom p450 untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA pada sel yang aktif membelah sehingga menyebabkan DNA adduct (Sigma-Aldrich, 2007).

7,12-Dimetilbenz( $\alpha$ )antrasena (DMBA) merupakan senyawa karsinogen pada hewan percobaan, tetapi bukan merupakan karsinogen direct. Aktivitas karsinogenik dari DMBA terjadi melalui aktivasi metabolisme (biotransformasi) untuk menghasilkan karsinogenesis. Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom P450 membentuk *proximate carcinogen* dan *ultimate carcinogen* (Dandekar *et al.*, 1986).

DMBA merupakan karsinogen yang sering digunakan dalam penelitian untuk menginduksi kanker. DMBA dapat menginduksi beberapa tipe kanker yang berbeda. Misalnya, papiloma dan karsinoma sel *squamous* meningkat ketika DMBA diinduksikan ke kulit. Leukimia terjadi ketika DMBA diinjeksikan secara intravena (Osaka *et al.*, 1997) dan secara oral dapat menyebabkan tumor payudara (Russo *and* Russo, 1996). Fibrosarkoma dengan berbagai tingkat diferensiasi, berkembang ketika DMBA diinjeksikan secara subkutan dalam *limbs* (Mitelman *and* Levan, 1972).

Metabolit aktif dari DMBA adalah DMBA-3,4-diol-1,2 *epoxides* yang mampu membentuk DNA *adduct*. Metabolit DMBA yang membentuk DNA *adduct* menentukan mutasi dalam gen dan mampu mengendalikan siklus sel, sehingga mendorong pembelahan sel kanker. Senyawa *epoxide* tersebut nantinya akan berikatan secara kovalen dengan gugus amino eksosiklik deoksiadenosin (dA) atau deoksoguanosin (dG) pada DNA. Interaksi ini (DNA *adduct*) dapat menginduksi mutasi pada gen-gen penting sehingga menyebabkan inisiasi kanker (Hakkak *et al.*, 2005).

DMBA merupakan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan kolagen. Penderita kanker umumnya mengalami kekurangan vitamin C dan E yang berperan penting sebagai pembentuk kolagen. Kandungan fitokimia dalam daun widuri seperti asam fenolik, polifenol, flavonoid, flavonol, terpenoid, vitamin C, vitamin E, karotenoid, asam fenolik, fitat, dan fitoestrogen mampu menekan aktivitas radikal bebas sehingga menghambat mekanisme kerusakan sel (Srivastava, 2012)

## **2.7 Hewan Mencit (*Mus Musculus*)**

### **2.7.1 Mencit (*Mus Musculus*) sebagai Hewan Coba**

Hewan coba atau sering disebut hewan laboratorium adalah hewan yang khusus diternakkan untuk keperluan penelitian biologik. Hewan laboratorium tersebut digunakan sebagai model untuk penelitian pengaruh bahan kimia atau obat pada manusia. Mencit banyak digunakan dalam berbagai bidang penelitian ilmiah. Secara umum dapat dipergunakan sebagai pengganti dari subjek diinginkan,

sebagai model dalam penelitian biomedis, sebagai instrumen untuk mengukur suatu besaran kualitas atau kuantitas biologis (uji biologi), dan sebagai penghasil produk-produk biologi (Setijono, 1985).

Semua galur mencit laboratorium yang ada pada saat ini merupakan turunan mencit liar sesudah melalui peternakan selektif (domestikasi). Mencit liar tersebar diseluruh dunia dengan karakteristik tertentu baik dari fenotip maupun genotipnya. Mencit laboratorium mempunyai kisaran fenotip yang bervariasi, tetapi umum digunakan berwarna putih (albino) dan mempunyai mata merah (Kurnianto *et al.*, 2001).

Pada penelitian ini hewan coba yang digunakan adalah Mencit (*Mus musculus*). Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu hewan percobaan dilaboratorium yang biasa disebut dengan tikus putih, hewan ini dapat berkembang biak secara cepat dan dalam jumlah yang cukup besar. Mencit termasuk hewan pengerat (*Rodentia*) yang cepat berbiak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, bervariasi genetiknya, cukup besar, anatomi serta fisiologisnya terkarakteristik dengan baik (Smith dan Mangkoewidjojo, 1997).

Adapun data biologis mencit di laboratorium adalah sebagai berikut (Smith dan Mangkoewidjojo, 1997) :

Tabel 2.3 Data Biologis Mencit di Laboratorium

Lama hidup	1-2 tahun, bisa sampai 3 tahun
Lama bunting	19-21 hari
Umur disapih	21 hari
Umur dewasa	35 hari
Umur dikawinkan	8 minggu (jantan dan betina)
Berat dewasa	20-40 gr jantan; 18-35 gr betina
Berat lahir	0,5-0,1 gram
Jumlah anak	Rata – rata 6 bisa 15

Suhu (rektal)	36-39°C (rata-rata 37,9°C)
Konsumsi oksigen	2,38-4,48 ml/gr/jam
Volume darah	75-80 ml/kg
Sel darah merah	7,7-12,5x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Sel darah putih	6,0-12,6x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Trombosit	150-400x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Hb	13-16/100ml
Kecepatan tumbuh	1gr/hari

Makanan yang dibutuhkan mencit (*Mus musculus*) setiap harinya sekitar 3-5 gram per hari. Diantaranya faktor yang perlu diperhatikan dalam memberikan makanan kepada mencit yaitu kualitas bahan pangan terutama daya cerna dan palabilitas. Hal ini dikarenakan kualitas makanan mencit akan mempengaruhi terhadap kondisi mencit secara keseluruhan diantaranya kemampuan untuk tumbuh, berbiak ataupun perlakuan terhadap pengobatan (Smith, 1997).

Adapun klasifikasi mencit adalah sebagai berikut (Astuti, 2007):

Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Famili	Muridae
Sub-famili	Murinae
Genus	Mus
Spesies	<i>Mus musculus</i>