

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang berubah dari normal menjadi abnormal. Sel-sel kanker ini dapat menyebar kebagian tubuh lainnya sehingga dapat menimbulkan kematian baik secara langsung maupun tidak langsung (WHO, 2008). Tahapan awal sebelum terjadinya kanker yaitu tahap tumor. Tumor merupakan penamaan bagi setiap bentuk abnormal dari massa sel yang tidak mengalami inflamasi dan 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 (Ranasasmita, 2008).

WHO (2008) menyatakan pada tahun 2015, diperkirakan ada 9 juta orang yang meninggal karena kanker dan tahun 2030 diperkirakan ada 11,4 juta kematian karena kanker. Jumlah kematian akibat kanker lebih besar daripada total jumlah kematian akibat TBC, HIV, dan malaria. Di negara berkembang jumlah penderita kanker mengalami peningkatan setiap tahunnya hingga mencapai 6,25 juta orang. Hasil penelitian Kemenkes RI (2007) dilaporkan bahwa kanker merupakan penyebab kematian ke-5 di Indonesia setelah penyakit kardiovaskular, infeksi, pernafasan, dan pencernaan.

Salah Satu jenis kanker yang menjadi penyebab kematian adalah kanker kulit. Hal ini dikarenakan sel-sel kanker dapat menyebar ke bagian tubuh lain. Kanker kulit merupakan proses keganasan yang timbul dipermukaan kulit dan berasal dari sel epitel, sel pluripotensial, atau dari sel melanin didalam kulit (Cipto, 2001). Sel-sel kulit yang sehat secara normal dapat membelah diri secara teratur untuk menggantikan sel-sel kulit mati dan menumbuhkan kulit baru. Sel-sel yang abnormal dapat tumbuh di luar kontrol dan membentuk kanker.

Karsinogen adalah bahan yang dapat memicu terjadinya kanker atau keganasan. Pada umumnya karsinogen dapat dibedakan menjadi tiga kelompok, yaitu bahan kimia, radiasi dan virus. Ketiga kelompok tersebut tersebar luas di alam, dan diperkirakan akan mengalami peningkatan yang tajam seiring dengan perkembangan budaya atau perilaku manusia (Sudiana, 2008). Senyawa 7,12-dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) merupakan zat kimia yang termasuk dalam *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang dikenal bersifat mutagenik, teratogenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosupresif (Budi, 2010). Mekanisme aktivasi DMBA melibatkan enzim sitokrom P450 isoform CYP1A1 dan peroksidase menjadi *intermediate* reaktif yang dapat merusak DNA yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Epoksida dehidrodiol akan mengikat gugus amino ekosiklik purin DNA secara kovalen menjadi bentuk *adduct* yang stabil, sedangkan kation radikal akan mengikat N7 atau C8 purin menjadi bentuk *adduct* tidak stabil yaitu depurinisasi menjadi tempat yang kehilangan purin pada DNA. Jalur epoksida dehidrodiol inilah yang bertanggung

jawab terhadap inisiasi tumor karsinogenik DMBA dibanding bentuk kation radikal (Melendez-Colon *et al.*, 1999).

Penggabungan karsinogen dengan molekul DNA atau RNA akan mengakibatkan terjadinya proses karsinogenesis. Karsinogenesis dapat diartikan sebagai proses terjadinya kanker (Mulyadi, 1996). Model karsinogenesis kulit telah dikembangkan oleh Astutiningsih (2010) pada mencit jantan galur Balb/c berumur 5 minggu dengan berat 30-40 gram. Pemberian DMBA sebagai penginduksi kanker paru-paru dan kulit yaitu dengan melarutkannya 20 mg/KgBB dalam minyak wijen dan diberikan secara oral sebanyak 2 kali dalam seminggu selama 5 minggu. Manoharan (2010) dalam penelitiannya menggunakan mencit jantan galur *Swiss albino* umur 4-6 minggu dengan berat 15-20 g diolesi DMBA (25µg dalam 0,1 ml aseton) sebanyak 2 kali dalam seminggu selama 8 minggu. Penelitian lain sebagai model kanker kulit menggunakan mencit betina (FVB) umur 6-8 minggu yang diinduksi DMBA sebanyak 50µg/200µl aseton dan TPA 3µg/200µl aseton selama 28 minggu. Fase papiloma mencit dimulai dari minggu ke-0 hingga ke-12 setelah pemberian DMBA dan fase kanker dimulai pada minggu ke-14 hingga minggu ke-28 (Fu *et al.*, 2009). Dalam penelitian ini peneliti menggunakan mencit galur *Balb/c* yang berumur 4-6 minggu dengan berat 15-20gram yang diinduksi DMBA sebanyak 25µg/100µl aseton sebanyak 2 kali dalam seminggu selama 8 minggu secara subkutan.

DMBA juga merupakan suatu senyawa kimia yang tidak dapat dihindari dalam kehidupan sehari-hari baik secara sadar maupun tidak sadar. Budi (2010) menyatakan bahwa secara alami DMBA dapat ditemukan di alam (di dalam air,

tanah maupun udara) sebagai hasil dari proses pembakaran yang tidak sempurna, seperti dalam asap tembakau, asap pembakaran kayu, asap pembakaran gas, bensin, minyak, batubara atau daging. Apabila seseorang sering terpapar oleh senyawa DMBA tersebut, maka tidak menutup kemungkinan orang itu akan mengidap penyakit kanker. Akan tetapi dalam suatu hadis telah dikatakan bahwa Allah menciptakan suatu penyakit pasti ada obatnya yang telah diriwayatkan oleh Bukhari dan Muslim yakni sebagai berikut:

ما أَنْزَلَ اللهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya : *“Tidaklah Allah menurunkan satu penyakit melainkan Allah telah menurunkan untuknya obat penyembuh.”* (HR. Bukhari, no: 5354 dan Muslim, no: 2204).

Hadis di atas menyatakan bahwa “setiap kali Allah SWT menurunkan penyakit, pasti ada obatnya yang dapat digunakan untuk mencegah, menyembuhkan atau meringankan penyakit tersebut. Hadis ini juga mengandung dorongan untuk mempelajari pengobatan penyakit. Karena Allah telah menjelaskan pada kita bahwa seluruh penyakit memiliki obat, maka hendaknya kita berusaha mempelajarinya dan kemudian mempraktekannya. Oleh karena itu, manusia yang diberi akal pikiran dapat memanfaatkan dengan cara menggali sumber alam sebagai sarana pengobatan kanker yang efektif dan aman.

Alberts *et al.*, (1994), pengobatan tumor dan kanker yang aman dan efektif masih belum ditemukan. Dengan demikian, usaha untuk menemukan obat kanker perlu terus dilakukan untuk mendapatkan obat yang efektif dengan efek samping yang kecil. Salah satu usaha yang perlu ditempuh adalah dengan

menggali sumber alam nabati yang secara empiris telah banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengobati kanker.

Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai antikanker adalah benalu teh. Syukri (2008) menyatakan bahwa benalu merupakan tumbuhan yang merugikan yakni sekelompok tumbuhan parasit obligat yang hidup dan tumbuh pada batang (dahan) pohon tumbuhan lain, tetapi di sisi lain tumbuhan ini juga dapat memberikan manfaat bagi manusia.

Benalu teh (*Scurrula atropurpurea* Bl. Dans) adalah tumbuhan parasit dari famili Loranthaceae yang tumbuh pada pohon teh sebagai tumbuhan inangnya (Junaedi, 2003). *Scurrula atropurpurea* secara tradisional telah dikenal berfungsi sebagai obat deuretik, cacar air, anti viral, anti hipertensi, dan antikanker (Sulistio, 2008). Benalu teh meskipun telah dikenal sebagai tumbuhan parasit (tumbuhan yang merugikan) akan tetapi tumbuhan ini memiliki nilai manfaat. Sesuai dengan firman Allah surah Luqman [31]:10 yang menerangkan suatu tumbuhan dapat memberikan suatu manfaat bagi manusia, ayat tersebut berbunyi:

خَلَقَ السَّمَوَاتِ بِغَيْرِ عَمَدٍ تَرَوْنَهَا ۖ وَالْأَرْضَ رَوَّاسِي ۚ أَنْ تَمِيدَ بِكُمْ ۖ وَبَثَّ فِيهَا

مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ ۖ وَأَنْزَلْنَا مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿١٠﴾

Artinya: Dia menciptakan langit tanpa tiang yang kamu melihatnya dan dia meletakkan gunung-gunung (di permukaan) bumi supaya bumi itu tidak menggoyangkan kamu; dan memperkembang biakkan padanya segala macam jenis binatang. dan kami turunkan air hujan dari langit, lalu kami tumbuhkan padanya segala macam tumbuh-tumbuhan yang baik. (Q.S. Luqman[31]:10)

Menurut tafsir Jalalain sebagai berikut: “Dan kami telah menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan disana segala macam tumbuh-tumbuhan

yang mulia”, maksudnya jenis tumbuh-tumbuhan yang baik (Junaidi, 2010). Tumbuh-tumbuhan yang baik dapat dimaknai sebagai tumbuhan yang bermanfaat. Salah satu tumbuhan yang bermanfaat tersebut adalah benalu teh. Manfaat yang diperoleh dari tumbuhan tersebut yaitu dapat digunakan sebagai obat antikanker.

Daun dan batang *Scurrulla atropurpurea* mengandung bermacam-macam senyawa aktif yaitu; enam senyawa asam lemak tak jenuh ((*Z*)-9-*octadecenoic acid*, (*Z,Z*)-*octadeca-9,12- dienoic acid*, (*Z,Z,Z*)- *octadeca-9,12,15-trienoic acid*, *octadeca-8,10-diynoic acid*, (*Z*)-*octadec-12-ene-8,10- diynoic acid*, *octadeca-8,10,12-trynoic acid*), dua senyawa *xantin* (*theobromine* dan *caffeine*), dua senyawa flavonol glikosida (*quercitrin* dan *rutin*), flavon ((+)- *catechin*, (-)-*epicatechin*, (-)-*epicatechin-3-O-gallate*, (-)-*epi-gallocatechin-3-O-gallate*, (+)-*gallocatechin*, (-)-*epigallo-catechin*), dan satu senyawa lignan glikosida (*aviculin*), dan satu senyawa monoterpene glukosida (*Icariside B*) (Sulistio, 2008). Devehat dkk (2002) membuktikan bahwa Kuersetin merupakan salah satu senyawa aktif yang terkandung dalam *Scurrulla atropurpurea*, yang memiliki efek sitotoksik pada kanker manusia yang berpotensi sebagai regulator negatif onkogen dan regulator positif gen tumor suppressor melalui beberapa mekanisme, yakni menghambat proses sinyal transduksi, memacu *cell cycle arrest*, apoptosis, atau bahkan menghambat metastasis (Rizali dan Auerkari, 2003).

Ohashi (2003) melaporkan bahwa ekstrak metanol *Scurrulla atropurpurea* menunjukkan efek anti invasif sebesar 99,4% dan pengaruh *epigallocatechin-3-O-gallate* sebesar 72,8% terhadap invasi *melanoma maligna* pada tikus secara invitro dengan konsentrasi 10µg/ml. Penelitian lain aktivitas proliferasi sel dan

perubahan histopatologik pada epitel mukosa nasofaring mencit C₃H yang diinduksi formalin menimbulkan pengaruh berbeda pada perlakuan pencegahan dengan menggunakan ekstrak *Scurrulla atropurpurea* sebanyak 1,5g/KgBB per hari dibandingkan dengan perlakuan pengobatan dengan ekstrak yang sama. Persentase penghambatan ekstrak *Scurrulla atropurpurea* terhadap kanker nasofaring mencit yang diinduksi formalin secara *preventif* (pencegahan) sebesar 52,6% sedangkan secara *kuratif* (pengobatan) sebesar 42,1% dibandingkan dengan kontrol (diinduksi dengan formalin). Hasil yang didapatkan menunjukkan perbedaannya tidak bermakna jika dibandingkan dengan kontrol. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa *Scurrulla atropurpurea* berpotensi sebagai antikanker nasofaring (Sulistyo,2008). Berdasarkan penelitian yang telah dijelaskan di atas, pemberian ekstrak *Scurrulla atropurpurea* berpotensi untuk menghambat invasi kanker sehingga tidak terjadi metastasis. Terbukti dengan pemberian ekstrak *Scurrulla atropurpurea* secara *preventif* maupun *kuratif* dapat menghambat metastasis sel kanker sebesar $\pm 50\%$ secara *in vivo*. Oleh karena itulah, penelitian ini menggunakan ekstrak *Scurrulla atropurpurea* dengan dosis bertingkat yaitu 750mg/KgBB, 1500mg/kgBB dan 2250mg/KgBB. Hal ini dimaksudkan untuk mengetahui dosis efektif yang dapat menghambat invasi sel tumor.

Uji aktivitas ekstrak metanol benalu teh pada kulit mencit yang diinduksi DMBA dapat dilihat melalui beberapa parameter, diantaranya preparat histopatologi jaringan kulit mencit. Arjono dan Corwin (2000) menyatakan bahwa histopatologi kanker kulit ditandai dengan adanya dispalsia atau kerusakan pertumbuhan sel yang menyebabkan lahirnya sel-sel yang berbeda ukuran, bentuk

dan penampakkannya dibandingkan dengan sel normal. Ketebalan lapisan kulit juga dapat diindikasikan bahwa sel yang ada pada jaringan tersebut mengalami proliferasi tinggi (Soeripto, 1997), sehingga lapisan epitel semakin mendekati permukaan kulit dan terjadi penumpukan sel keratinosit (Fawcett, 2002). Parameter yang dapat diamati selanjutnya yaitu kejadian tumor yang meliputi insidensi tumor yaitu perhitungan (insidensi tumor) jumlah mencit yang terkena tumor setiap kelompok (Astutiningsih, 2010), pengukuran volume nodul (Manoharan, 2010), luas permukaan luka dan kerontokan bulu (Pratiwi, 2013). Parameter pendukung pengamatan kejadian kanker kulit mencit dilakukan dengan pengukuran berat badan dalam tiap minggunya (Astutiningsih, 2010).

Berdasarkan latarbelakang yang telah dipaparkan di atas diperlukan upaya untuk menanggulangi kejadian kanker kulit dengan menggunakan bahan alam (herbal) yaitu ekstrak metanol Benalu Teh (*Scurrulla atropurpurea*). Oleh karena itu penelitian mengenai, “Uji Aktivitas Senyawa Antitumor Ekstrak Metanol Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea*) pada Kulit Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi DMBA Secara In Vivo” perlu untuk dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas, permasalahan yang diangkat pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh ekstrak metanol benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) sebagai antitumor terhadap histopatologi kulit yaitu sel epitel yang mengalami displasia dan ketebalan lapisan kulit mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz(α)antrasen) secara In Vivo?

2. Bagaimana aktivitas antitumor ekstrak metanol benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) pada kejadian tumor kulit meliputi insidensi tumor, volume tumor, luas permukaan luka dan kerontokan bulu mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz(α)antrasen) secara In Vivo?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak metanol benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) sebagai antitumor terhadap histopatologi kulit yaitu sel epitel yang mengalami displasia dan ketebalan lapisan kulit mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz(α)antrasen) secara In Vivo
2. Untuk mengetahui aktivitas antitumor ekstrak metanol benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) pada kejadian tumor kulit meliputi insidensi tumor, volume tumor, luas permukaan luka dan kerontokan bulu mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz(α)antrasen) secara In Vivo.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Terdapat pengaruh ekstrak metanol benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) sebagai antitumor terhadap histopatologi kulit yaitu sel epitel yang mengalami displasia dan ketebalan lapisan kulit mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz(α)antrasen) secara In Vivo

2. Terdapat aktivitas antitumor ekstrak metanol benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) pada kejadian tumor kulit meliputi insidensi tumor, volume tumor, luas permukaan luka dan kerontokan bulu mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz(α)antrasen) secara In Vivo.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Secara teoritis penelitian ini dapat memberikan informasi secara ilmiah mengenai aktivitas antitumor ekstrak metanol benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) pada kulit mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA (7,12-dimetilbenz(α)antrasen) secara In Vivo, serta dapat mengungkapkan mekanisme kerja benalu teh dalam menghambat perkembangan kanker kulit.
2. Secara aplikatif penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada masyarakat mengenai potensi benalu teh sebagai alternatif pengobatan kanker.

1.6 Batasan Penelitian

Batasan penelitian ini meliputi hal-hal sebagai berikut:

1. Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan galur *Balb/c* yang berumur 4-6 minggu dan berat 15-20gram.
2. Organ yang diamati adalah kulit yang terkena tumor dengan ciri-ciri adanya sel-sel dengan jumlah melimpah yang membentuk massa sel (nodul).

3. Pakan mencit yang digunakan adalah pelet sebanyak 5gram/ mencit/ hari sedangkan minum diberikan tanpa batas (*ad libitum*). Pemberian pakan dilakukan pada pukul 08.00 WIB.
4. Bahan induksi kanker yang digunakan yaitu DMBA (7,12-dimetilbenz(α)ntrasen) (Sigma Chem). DMBA konsentrasi 25 μ g/100 μ l aseton diberikan setelah mencit diaklimatisasi. Lama pemberian DMBA adalah 6 minggu dengan 2 kali pemberian dalam satu minggu. Pemberian dilakukan secara subkutan pada hari senin dan kamis pukul 12.00 WIB.
5. Ekstrak yang digunakan adalah ekstrak metanol Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea*) dengan konsentrasi 750mg/KgBB; 1500mg/KgBB (Sulistyo, 2008) dan 2250mg/KgBB dalam 0,5 ml Na-CMC 0,5% per hari secara oral menggunakan sonde lambung. Ekstrak diberikan setelah pemberian DMBA berakhir. Lama pemberian adalah 6 minggu. Pemberian ekstrak ini rutin tiap hari pada pukul 12.00 WIB.
6. Pengamatan dilakukan pada minggu ke-13 setelah pemberian ekstrak metanol benalu teh.
7. Parameter yang diamati adalah preparat histopatologi jaringan kulit yang terkena kanker ditandai dengan adanya kerusakan pertumbuhan sel (displasia) dan ketebalan lapisan kulit dikarenakan proliferasi tinggi (Soeripto, 1997), lapisan kulit yang diamati adalah lapisan epidermis dan dermis, serta kejadian tumor yang meliputi insidensi tumor, volume nodul, luas permukaan luka dan kerontokan bulu. Parameter pendukung yang

mudah untuk diamati adalah berat badan mencit yang ditimbang satu minggu sekali.

