

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol yang diikuti proses invasi ke jaringan sekitar dan penyebarannya (metastatis) ke bagian tubuh yang lain. Sifat utama sel kanker ditandai dengan hilangnya kontrol pertumbuhan dan perkembangan sel kanker tersebut (King, 2000). *American Cancer Society* (2008) menyatakan bahwa kanker dapat disebabkan oleh faktor eksternal (infeksi, radiasi, zat kimia tertentu, tembakau) dan faktor internal (mutasi, hormon, kondisi sistem imun) yang dapat menginisiasi terjadinya proses karsinogenesis (pembentukan kanker).

Faktor lingkungan dan faktor genetik telah diidentifikasi sebagai penyebab naiknya resiko perkembangan kanker. Kedua faktor tersebut menunjukkan hubungan signifikan pada kanker hepar. Umumnya kanker hepar disebabkan oleh bahan kimia yang bersifat karsinogen yaitu senyawa *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH) (McMaster, 2011).

Senyawa PAH (*Polisiklik Aromatik Hidrokarbon*) adalah senyawa organik yang tersebar luas di alam, berasal dari pirolisis, pembakaran yang tidak sempurna (pembakaran hutan, buangan motor, gunung berapi) dan proses pembakaran yang menggunakan suhu tinggi pada pengolahan minyak bumi (Neff, 1979). Senyawa tersebut bersifat karsinogenik yang memiliki gugus metil hidrofobik (Elisabeth, dkk., 2000).

Berdasarkan sifat PAH yang hidrofobik (tidak suka air), dan tidak memiliki gugus metil atau gugus reaktif lainnya untuk dapat diubah menjadi senyawa yang lebih polar. Akibatnya senyawa PAH sangat sulit diekskresi dari dalam tubuh dan biasanya terakumulasi pada jaringan hepar, ginjal, maupun adiposa atau lemak tubuh. Dengan struktur molekul yang menyerupai basa nukleat (adenosin, timin, guanin, dan sitosin), molekul PAH dapat dengan mudah menyisipkan diri pada untai DNA. Akibatnya fungsi DNA akan terganggu dan apabila kerusakan ini tidak dapat diperbaiki dalam sel, maka akan menimbulkan penyakit kanker (Elisabeth, dkk., 2000).

Hepar adalah organ tubuh utama untuk tempat metabolisme obat (detoksifikasi). Hal ini disebabkan hepar mengandung lebih banyak enzim-enzim metabolisme (Nogrady, 1992). Namun hasil metabolisme beberapa obat bersifat lebih toksik, sehingga mampu berikatan kovalen dengan asam nukleat dan menyebabkan karsinogenesis. Kepekaan terhadap senyawa karsinogen tersebut dikarenakan adanya reaksi oksidasi enzim sitokrom P450 (CYP) yang terikat pada retikulum endoplasma sel hepar, sehingga rentan terhadap kanker.

Rowlands *et al.* (2001) menyatakan senyawa PAH juga terdapat pada 7.12-dimetilbenz(α)antrasen (DMBA) sebagai penginduksi karsinogen sel hepar. DMBA adalah prokarsinogen yang bekerja secara tidak langsung dan membutuhkan metabolik untuk menjadi produk yang aktif yaitu *ultimate carcinogen* (bekerja secara langsung) berupa DMBA-3,4-dihydrodiol-1,2-epoxide.

Metabolik DMBA menjadi produk aktif *ultimate carcinogen* melibatkan proses dua oksidasi terpisah oleh enzim CYP (*cytochrome P450*). Oksidasi

pertama menghasilkan *3,4-dihydrodiol* dan dikatalis oleh CYP1A1 atau CYP1B1. Oksidasi kedua menghasilkan metabolit mutagenik yaitu *3,4-dihydrodiol-1,2-epoxide* yang dikatalis CYP1B1. CYP1A1 dan CYP1B1 termasuk enzim bioaktivasi karsinogen yang menyebabkan *DNA adduct* yang menentukan mutasi dalam gen dan mampu mengendalikan siklus sel, sehingga mendorong pembelahan sel kanker (Rowlands *et al.*, 2001).

Penyakit merupakan suatu keadaan abnormal pada tubuh yang mengakibatkan ketidaknyamanan terhadap orang yang dipengaruhi. Oleh karena itu diperlukan adanya upaya untuk mencari kesembuhan. Kesembuhan segala penyakit bersumber dari Allah SWT sebagaimana tercantum dalam surah Asy-Syu'ara' ayat 80, Allah SWT berfirman:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَبِهِوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya: *dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku.* (Q.S Asy-Syu'ara': 80)

Ayat di atas menunjukkan bahwa "*apabila*" (وَإِذَا) mempunyai makna kemungkinan atau kepastian, "*aku sakit*" (مَرَضْتُ) bermakna disandarkan penyakit kepada diri sendiri, dan kata "*Dialah*" (بِهِوَ) bermakna disandarkan kepada Pencipta. Sehingga makna kalimat "*dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku*" yaitu besar kemungkinan kesembuhan dari penyakit bersumber SWT (Shihab, 2002). Namun bukan berarti kemungkinan upaya manusia untuk meraih kesembuhan tidak diperlukan lagi. Sebagaimana ditegaskan dalam hadis Nabi Muhammad SAW yang memerintahkan untuk berobat yaitu:

عَنْ أَبِي الدَّرْدَاءِ أَنَّ النَّبِيَّ صَلَّى اللهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ: أَنْزَلَ الدَّوَاءَ فَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً وَهُوَ قَوْلُهُ: لَا تَتَدَاوُوا وَابْتَدُوا بِحَرَامٍ

Artinya: *Dari Abi Ad-Darda' radhiyallahuanhu bahwa Nabi saw. bersabda, "Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obat. Dan Dia menjadikan buat tiap-tiap penyakit ada obatnya. Maka, makanlah obat, tapi janganlah makan obat dari yang haram. (HR. Abu Daud)*

Hadis di atas menunjukkan bahwa turunya penyakit dan kesembuhan bersumber dari Allah SWT. Walaupun sebab dari sumber penyakit biasanya berawal dari diri sendiri. Namun untuk mencari kesembuhan sebagaimana pada kata "*makanlah obat*" (تَدَاوُوا) berupa perintah, sehingga manusia harus berusaha melakukan pengobatan secara medis.

Pengobatan kanker secara medis memerlukan biaya yang sangat tinggi. Selain melalui bedah dan radiasi, pengobatan kanker mengandalkan kemoterapi (Djajanegara, 2010). Kanker adalah salah satu diantara penyakit yang sepenuhnya tidak dapat ditundukkan oleh kemoterapi (Christina *et al.*, 2004).

Umumnya, pengobatan kanker dilakukan dengan obat-obat sintetis dan radiasi tetapi yang digunakan tersebut banyak menimbulkan efek samping yang merugikan penderita. Oleh karenanya, kini banyak dilakukan penelitian-penelitian untuk mencari alternatif pengobatan kanker terutama yang menggunakan bahan-bahan alam (Ganiswara dan Nafrial, 1995).

Indonesia adalah salah satu negara yang dikenal dengan alamnya yang kaya dengan tanaman berkhasiat untuk pengobatan penyakit secara tradisional, salah satunya adalah tanaman pegagan (*Centella asiatica* L.) (Santoso, 1992). Di Jawa Barat, pegagan (*Centella asiatica* L.) banyak tumbuh di perkebunan atau di

pekarangan. Masyarakat Jawa Barat mengenalnya sebagai salah satu tanaman lalap (Dharmono, 2007).

Pegagan (*Centella asiatica* L.) mengandung triterpen glikosida seperti centellasaponin, asiaticoside, madecassoside scelefoside (Matsuda *et al.*, 2001), Asiatic acid dan asam madecassic (Patella *et al.*, 2009). Asiatic acid dapat menginduksi apoptosis dan menahan siklus sel pada sel-sel kanker payudara manusia (Hsu *et al.*, 2005).

Pittella *et al.* (2009) melaporkan bahwa ekstrak air (*aqueous extract*) 50 g/L *Centella asiatica* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap melanoma tikus (B16F1), kanker payudara manusia (MDA MB-231) dan *cell line* glioma tikus (C6), dengan nilai IC50 (*Inhibiting Concentration 50*), masing-masing yaitu 698.0, 648.0 dan 1000.0 µg/mL. Bhavna dan Jyoti (2011) menambahkan bahwa pegagan dilaporkan memiliki efek aktivitas tumor pada sel Neuro-2a dengan nilai LC50 (*Lethal Concentration 50*) antara 2.528-4.939 mg/mL.

Berdasarkan uraian di atas, aktivitas senyawa bioaktif pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap kanker secara *in vitro* telah banyak diteliti, namun pengaruh bioaktif senyawa ekstrak kasar pegagan tersebut terhadap sel hepar yang dipapar dengan 7.12-dimetilbenz(α)antrasen belum dilaporkan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh senyawa bioaktif ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap pertumbuhan sel hepar *baby hamster* yang dipapar dengan 7.12-dimetilbenz(α) antrasen.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini yaitu:

1. Adakah pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap pertumbuhan kultur primer sel hepar *baby hamster* yang dipapar 7.12-dimetilbenz (α) antrasen?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap sitotoksisitas kultur primer sel hepar *baby hamster* yang dipapar 7.12-dimetilbenz(α)antrasen?

1.3 Tujuan

Tujuan pada penelitian ini yaitu:

1. untuk mengetahui pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap pertumbuhan kultur primer sel hepar *baby hamster* yang dipapar 7.12-dimetilbenz(α)antrasen.
2. untuk mengetahui pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap sitotoksisitas kultur primer sel hepar *baby hamster* yang dipapar 7.12-dimetilbenz(α)antrasen.

1.4 Hipotesis

1. Ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) berpengaruh terhadap pertumbuhan kultur primer sel hepar *baby hamster* yang terpapar 7.12-dimetilbenz(α)antrasen.

2. Ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) berpengaruh terhadap sitotoksitas kultur primer sel hepar *baby hamster* yang terpapar 7.12-dimetilbenz(α)antrasen.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat pada penelitian ini adalah :

- 1 Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap pertumbuhan kultur primer sel hepar *baby hamster* yang dipapar 7.12-dimetilbenz(α)antrasen.
- 2 Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap sitotoksitas kultur primer sel hepar *baby hamster* yang dipapar 7.12-dimetilbenz(α)antrasen.
- 3 Memberikan informasi tentang potensi pegagan sebagai salah satu alternatif dalam pengobatan herbal untuk kanker.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Sampel yang digunakan untuk kultur adalah sel hepar *baby hamster* berumur 2 hari.
2. Bahan yang digunakan untuk menginduksi kanker adalah 7.12-dimetilbenz(α)antrasen (DMBA) dengan konsentrasi 0.1 μ g/ml, dan pelarut yang digunakan adalah DMSO 1%. Pemaparan 7.12-dimetilbenz(α)antrasen (DMBA) dilakukan pada jam ke-0 (pada saat penanaman sel) dan diinkubasi selama 48 jam.

3. Metode ekstraksi simplisia dengan maserasi *water steril*, bagian yang digunakan yaitu tangkai daun (*petiole*) dan akar pegagan (*Centella asiatica* L.) dengan berbagai konsentrasi diantaranya adalah konsentrasi 250 $\mu\text{g/mL}$, 500 $\mu\text{g/mL}$, 1000 $\mu\text{g/mL}$, 2000 $\mu\text{g/mL}$, 4000 $\mu\text{g/mL}$. Perlakuan ekstrak diberikan pada jam ke-48 (dari penanaman sel) dan diinkubasi selama 24 jam (sampai jam ke 72).
4. Media kultur yang digunakan adalah media DMEM (Dullbecco's Modified Eagle Medium) dengan suplementasi 10% serum FBS (Fetal Bovine Serum).
5. Parameter dalam penelitian ini meliputi konfluen, viabilitas, dan sitotoksisitas kultur primer sel hepar dalam kultur yang dinyatakan dengan nilai LC50 (*Lethal Concentration 50*).