

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang dan Masalah

Kanker merupakan masalah paling utama dalam bidang kesehatan dan menjadi salah satu dari 10 penyebab kematian utama di dunia serta merupakan penyakit ganas yang bisa mengakibatkan kematian pada penderitanya karena sel kanker merusak sel lain. Sel kanker adalah sel normal yang mengalami mutasi atau perubahan genetik dan tumbuh tanpa terkoordinasi dengan sel-sel tubuh lain. Proses pembentukan kanker (karsinogenesis) merupakan kejadian somatik dan sejak lama diduga karena akumulasi perubahan genetik dan epigenetik yang menyebabkan perubahan pengaturan normal kontrol molekuler perkembangbiakan sel. Perubahan genetik tersebut dapat berupa aktivasi proto-onkogen dan atau inaktivasi gen penekan tumor yang dapat memicu tumorigenesis dan memperbesar progresinya (Syarifudin, 2007).

Kanker paru adalah salah satu jenis penyakit paru yang memerlukan penanganan dan tindakan yang cepat dan terarah. Penegakan diagnosis penyakit ini membutuhkan keterampilan dan sarana yang tidak sederhana dan memerlukan pendekatan multidisiplin kedokteran. Penyakit ini membutuhkan kerja sama yang erat dan terpadu antara ahli paru dengan ahli radiologi diagnostik, ahli patologi anatomi, ahli radiologi terapi dan ahli bedah thoraks, ahli rehabilitasi medik dan ahli-ahli lainnya (PDPI, 2003)

Kanker paru saat ini semakin meningkat jumlahnya dan menjadi salah satu masalah kesehatan dunia termasuk di Indonesia. Data WHO menunjukkan kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker baik pada laki – laki maupun perempuan. Setiap tahun sekitar enam juta orang di dunia meninggal akibat kanker, satu juta di antaranya disebabkan oleh kanker paru. Karsinoma paru di Indonesia menduduki peringkat ke-4 dari seluruh kanker yang sering ditemukan di rumah sakit. Data Departemen Kesehatan menunjukkan jumlah penderita kanker di Indonesia mencapai 6% dari populasi (PDPI, 2003).

Penyebab dari kanker paru adalah multifaktorial yaitu meliputi genetik, nutrisi, konsumsi alkohol, merokok dan pemaparan kumulatif dalam jangka waktu lama terhadap kontaminan seperti heterosiklik amina maupun pestisida. Menurut Quinn *et al* (2009), benzo()piren, telah diidentifikasi sebagai golongan senyawa Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) yang memiliki sifat karsinogenik tinggi, karena dapat membentuk kompleks dengan DNA secara permanen dan menyebabkan mutasi pada gen. Molekul-molekul PAH di udara akan bergabung dengan partikel debu dan masuk ke dalam air, tanah maupun tanaman untuk kemudian berinteraksi dengan manusia. Telah terbukti bahwa kandungan senyawa PAH karsinogenik pada makanan yang dipanggang cukup tinggi, terutama pada produk hasil pemanggangan dengan kayu atau arang. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)* merekomendasikan nilai *Minimal Risk Level (MRL)* benzo()pyrene pada manusia sebesar 0,01ppm/kgBB/hari.

Secara *in vivo*, benzo(*a*)piren telah terbukti dapat menyebabkan tumor pada setiap model hewan percobaan, baik melalui jalur makanan, pernapasan, maupun kontak pada permukaan kulit. Inisiasi proses karsinogenik dari benzo(*a*)piren bahkan dapat terjadi pada bagian jaringan yang jauh dari titik asal paparannya. Menurut penelitian Juliyarsi dan Melia (2007) menunjukkan bahwa pemberian benzo(*a*)piren dosis 0,3mg/20 gram BB/hari selama 10 hari yang diberikan secara sub-kutan dapat menginduksi terjadinya kanker payudara pada mencit. Pada tikus percobaan, konsumsi benzo(*a*)piren dengan dosis 120ppm/kgBB/hari dapat menyebabkan kematian dengan lama konsumsi kurang dari 14 hari. Lebih lanjut, konsumsi benzo(*a*)piren dengan dosis sebesar 10ppm/kgBB/hari akan menyebabkan gangguan sistem reproduksi pada induk hewan dan gangguan pertumbuhan pada anak yang dilahirkan. Karena itulah benzo(*a*)piren dikategorikan sebagai senyawa genotik karsinogen dan digunakan sebagai senyawa acuan dalam menentukan faktor potensi relatif senyawa-senyawa PAH lainnya sebagai penyebab kanker (Harrigan *et al*, 2006).

Upaya penemuan obat kanker yang efektif dan selektif sebagai usaha pengobatan kanker secara kemoterapi menjadi sangat penting saat ini disamping pengobatan secara fisik seperti pembedahan dan radioterapi. Pada umumnya obat kanker yang berasal dari senyawa kimia sintetik bekerja tidak selektif karena memiliki mekanisme kerja merusak DNA tidak hanya pada sel kanker tetapi pada sel normal di sekitarnya.

Asam Amino Taurin (*2-aminoethanesulphonic Acid*) adalah asam amino semi-esensial yang mengandung gugus belerang dalam struktur kimianya. Sebagai asam amino, taurin adalah jenis non-esensial yang dapat diproduksi sendiri oleh tubuh apabila tidak diperoleh dari makanan. Tidak seperti asam amino lain, taurin tidak ikut dalam sintesa protein dan banyak ditemukan dalam jaringan otot jantung dan otak manusia. Kebutuhan taurin dengan konsentrasi tinggi dapat diperoleh dari jaringan otot mamalia, ikan laut dan tiram (Guz *et al*, 2007).

Beberapa penelitian membuktikan bahwa taurin memiliki kemampuan untuk melindungi kerusakan pada hati yang disebabkan reaksi dari *reactive oxygen species* (ROS) (Issabeagloo *et al*, 2011) dan kerusakan akut pada organ paru (Abdih *et al*, 2000). Schuller-Lewis and Qinn (1994) juga menyatakan taurin mampu melindungi kerusakan yang akut pada organ paru pada tikus sebagai hewan uji. Penelitian ini menunjukkan taurin memiliki efek protektif terhadap kerusakan paru yang akut dengan cara menghambat radikal bebas untuk berikatan dengan komponen molekuler sel.

Menurut Huxtable (1992), taurin memiliki peranan penting dalam berbagai fungsi fisiologis seperti konjugasi dengan asam empedu, modulasi kandungan kalsium, menjaga kestabilan osmolaritas, antioksidan dan stabilisasi pada membran. Men *et al* (2010) mengatakan taurin dapat melindungi kerusakan pada sel paru tikus dan kerusakan paru akut pada domba yang diinduksi endotoksin (Egan *et al*, 2001). Mekanisme protektif ini menunjukkan fungsi taurin sebagai antioksidan. Selain itu, taurin juga mampu melindungi

endotelium, meningkatkan aktivitas *polymorphonuclear* (PMN), *antiarrhythmic*, dan sebagai osmoregulator (Watson *et al*, 1994).

Penelitian di Irlandia yang dilakukan oleh Bouchier-Hayes *et al* (1998), menunjukkan fungsi taurin sebagai antioksidan dari oksidan rokok, taurin dapat mengembalikan atau melindungi keadaan normal pembuluh darah para perokok. Oksidan rokok yang merupakan molekul oksigen dengan elektron tidak berpasangan *reactive oxygen species* (ROS) banyak terdapat dalam pembuluh darah, maka molekul tersebut menjadi tidak stabil, liar dan radikal. Akibatnya, ROS akan berusaha mencari pasangannya dengan merebut pasangan elektron molekul lainnya, yang tanpa disadari secara perlahan-lahan akan menimbulkan “*plaque*” akibat aktivitas makrofag dan terakumulasi menutupi saluran pembuluh darah (*Foam Cell*). Apabila sifat oksidan itu semakin reaktif dan sulit untuk dikendalikan, maka untuk menyeimbangkan “keliaran” radikal bebas diperlukan sejumlah antioksidan misalnya asam amino taurin (Bouchier-Hayes *et al*, 1998).

Selain itu, telah diketahui bahwa taurin di samping sebagai antioksidan dari oksidan rokok, juga berperan melindungi jantung dari efek negatif kelebihan ataupun kekurangan ion kalsium (Ca^{2+}), dengan jalan mengatur kuantitas ion kalsium intraseluler. Dari kedua mekanisme patofisiologik inilah mendasari pembuktian kemampuan taurin sebagai antioksidan yang dapat mencegah bahaya dari oksidan-oksidan rokok (Guyton dan Hall, 1996).

Antioksidan merupakan sebutan untuk zat yang berfungsi melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Secara alami, zat ini sangat besar peranannya pada manusia untuk mencegah terjadinya penyakit. Antioksidan memiliki kemampuan untuk menekan kerusakan sel yang terjadi akibat proses oksidasi radikal bebas. Kerusakan sel yang ditimbulkan dapat menyebabkan sel tersebut menjadi tidak stabil yang berpotensi menyebabkan proses penuaan dan kanker. Antioksidan membantu menghentikan proses perusakan sel dengan cara memberikan elektron kepada radikal bebas. Antioksidan akan menetralkan radikal bebas sehingga tidak mempunyai kemampuan lagi mencuri elektron dari sel dan DNA. Dengan demikian dapat dikatakan jika suatu senyawa berfungsi sebagai antioksidan maka dapat berfungsi juga sebagai antikanker (Cotton, 2007).

Pada penelitian ini dilakukan pengujian efek antikanker dari taurin secara *in vivo* menggunakan benzo()piren. Sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian tentang efek antikanker dari taurin, oleh karena itu perlu dilakukan uji efek antikanker dari taurin terhadap mencit jantan (*Mus musculus*).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas dirumuskan masalah penelitian yaitu apakah pemberian taurin dapat melindungi dan memperbaiki kerusakan paru mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi benzo()piren ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh taurin dengan dosis 3,9 , 7,8 , dan 15,6 mg/BB terhadap kerusakan paru mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi benzo()piren.

D. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh informasi yang mendukung penggunaan taurin sebagai obat antikanker, terutama terhadap kanker paru.

E. Kerangka Pikir

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia, dengan angka kejadian yang mengalami peningkatan setiap tahunnya. Kanker terjadi akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali secara normal. Sel-sel tersebut terbentuk karena terjadinya mutasi gen sehingga mengalami perubahan baik bentuk, ukuran, maupun fungsi dari sel tubuh yang asli. Mutasi gen ini dipicu oleh keberadaan suatu bahan asing yang masuk ke dalam tubuh diantaranya zat bahan makanan tambahan, radioaktif, oksidan, atau karsinogen yang dihasilkan oleh tubuh sendiri secara alamiah.

Penyakit kanker dapat menyerang semua bagian organ tubuh dan dapat menyebabkan kematian, serta dapat terjadi pada manusia dari semua kelompok usia dan ras. Diantara berbagai penyakit kanker, kanker paru merupakan penyebab kematian terbesar dari segala jenis kanker. Kanker paru adalah tumor

berbahaya yang tumbuh di paru, dimana sebagian besar kanker paru berasal dari sel-sel di dalam paru tapi dapat juga berasal dari bagian tubuh lain yang terkena kanker. Penderita kanker paru biasanya akan mengalami gangguan pernapasan yang akut.

Pengobatan kanker dapat dilakukan secara medis maupun secara tradisional. Pengobatan secara medis misalnya dengan operasi, radioterapi dan kemoterapi, namun terkadang pengobatan ini dapat menimbulkan efek samping. Walaupun usaha pengobatan kanker sudah banyak dilakukan namun belum ditemukan obat yang dapat mengatasi penyakit tersebut secara memuaskan. Oleh karena itu diperlukan obat yang dapat menghambat atau menyembuhkan penyakit kanker secara selektif, efektif dan tidak menimbulkan efek samping. Saat ini mulai banyak dikembangkan berbagai senyawa organik sebagai obat terapi alternatif untuk kanker paru.

Salah satu senyawa organik yang berpotensi sebagai penghambat kanker adalah taurin. Senyawa organik osmolit taurin diyakini dapat mencegah munculnya kembali karsinogenesis pada jaringan. Adanya kandungan antioksidan di dalam taurin diduga memiliki aktifitas antikanker. Senyawa ini di dalam tubuh akan menangkap radikal bebas penyebab kanker. Namun, karena kurangnya data ilmiah dari hasil-hasil penelitian, kemampuan tersebut belum diakui di kalangan medis. Berdasarkan hal tersebut, maka akan dilakukan penelitian untuk membuktikan khasiat senyawa organik osmolit taurin sebagai penghambat serta mencegah kembalinya karsinogenesis kanker paru yang diujicobakan pada mencit yang diinduksi dengan benzo(a)piren.

Penggunaan taurin dengan dosis bertingkat diharapkan dapat memberikan gambaran informasi kepada masyarakat sebagai senyawa penghambat kanker yang bisa diterapkan nantinya.

F. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah taurin dapat memperbaiki kerusakan paru mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi benzo()piren.