

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang dan Masalah

Neoplasma (tumor) terutama yang bersifat ganas (kanker), diketahui masih mempunyai mortalitas yang tinggi, dan pengobatannya saat ini belum memuaskan. Menurut WHO, Indonesia menduduki peringkat ke-6 dengan tingkat kejadian kanker adalah 180 per 100.000 penduduk. *Hepatocellular Cell Carcinoma* (HCC) merupakan salah satu dari neoplasma organ dalam yang paling umum terdapat pada manusia. Kanker merupakan suatu jenis penyakit berupa pertumbuhan sel yang tidak terkendali secara normal. Penyakit ini dapat menyerang semua bagian organ tubuh dan dapat menyebabkan kematian, serta dapat terjadi pada manusia dari semua kelompok usia dan ras. Diperkirakan kematian akibat kanker di dunia mencapai 4,3 juta per tahun dan 2,3 juta diantaranya ditemukan di negara berkembang. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 penderita kanker baru untuk setiap 100.000 penduduk per tahunnya (Mun'im *et al*, 2006).

Kanker merupakan penyakit dengan multi faktor penyebab yang terbentuk dalam jangka waktu yang lama dan mengalami kemajuan melalui stadium yang berbeda-beda. Kanker dapat terjadi karena adanya perubahan DNA sel atau disebut juga mutasi, yang dapat terjadi pada sekuens DNA yang mengatur siklus sel yaitu protoonkogen yang nantinya menjadi onkogen. Selain itu dapat juga terjadi pada sekuens DNA yang berperan melakukan

apoptosis seperti p53. Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan terjadinya pembentukan jaringan baru yang abnormal dan bersifat ganas serta tidak terkendali (Zeinab *et al*, 2012).

Kanker dapat disebabkan oleh faktor endogen maupun eksogen. Faktor endogen dapat berupa faktor genetik, penyakit, dan hormon. Sedangkan faktor eksogen dapat berasal dari makanan, virus, senyawa-senyawa karsinogenik seperti polusi udara, zat warna, logam-logam karsinogen, dan banyak penyebab lainnya seperti siklofosfamida (Hanahan and Weinberg, 2000).

Zat-zat yang dapat menyebabkan mutasi disebut dengan mutagen. Salah satu mutagen adalah polisiklik aromatis hidrokarbon (PAH) yang merupakan kelompok dari senyawa berukuran besar dengan dua atau lebih cincin aromatik yang umumnya terbuat dari atom karbon dan hidrogen yang bersifat karsinogen. PAH ditemukan pada saat pembakaran bahan organik yang tidak sempurna. Benzo( *a* )piren merupakan salah satu dari tiga produk degradasi PAH yang berpotensi sebagai bahan sitotoksik, mutagenik, agen immunosupresif, dan karsinogen. Beberapa penelitian menyatakan bahwa benzo( *a* )piren adalah mutagen dan dapat menginduksi pertumbuhan kanker (Halliwell and Gutteridge, 1998).

Kejadian dan jenis penyakit kanker erat hubungannya dengan berbagai faktor antara lain adalah jenis kelamin, usia, ras, dan paparan terhadap beberapa zat yang bersifat karsinogenik (Ngatidjan, 1991). Zat yang bersifat karsinogen ini

dapat dibagi dalam beberapa kelompok baik yang sintetik maupun yang berasal dari alam (Weizman dan Yanif, 1999).

Pengobatan kanker secara medis dilakukan dengan terapi penyinaran, pembedahan, dan kemoterapi (Cerutti *et al*, 1994). Obat antikanker yang ideal seharusnya dapat menghabiskan sel kanker tanpa membahayakan jaringan sehat. Namun sampai sekarang belum ditemukan obat yang memenuhi kriteria demikian. Pemakaian sitostatika sebagai antikanker menimbulkan efek samping yang besar, diantaranya kerusakan pada jaringan dengan laju proliferasi yang tinggi. Sebagian besar sitostatika juga bersifat karsinogenik pada dosis tinggi. Oleh karena itulah pengembangan penelitian terus dilakukan sampai saat ini untuk menemukan obat antikanker yang ideal (Corwin, 1997).

Pengobatan dengan menggunakan obat-obatan/ kemoterapi yang sekarang diterapkan, seperti taxol, klorambusil, alkaloid indo seperti vinblastin, dan vinkristin, bekerja dengan cara mempengaruhi metabolisme asam nukleat terutama DNA atau biosintesis protein secara tidak selektif, sehingga bersifat toksik tidak hanya pada sel kanker tetapi juga pada sel normal, terutama sel normal yang memiliki kecepatan proliferasi yang tinggi seperti sumsum tulang belakang (Siswandono, 2000).

Menurut Alberts *et al* (1994), pengobatan 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 dicoba adalah dengan

menggali sumber alam nabati yang secara empiris telah banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengobati kanker. Mengenai efek suatu bahan sangat erat kaitannya dengan senyawa kimia yang terkandung dalam bahan tersebut, salah satunya adalah daun sirsak. Dalam daun sirsak terkandung senyawa alkaloid, saponin, dan flavonoid (Gotama *et al*, 1999).

Diantara senyawa-senyawa tersebut, flavonoid mempunyai bermacam-macam efek, yaitu efek antitumor, anti HIV, immunostimulant, antioksidan, analgesik, antiradang (anti inflamasi), antivirus, antibakteri, antifungal, antidiare, antihepatotoksik, antihiperqlikermik, dan sebagai vasodilator (Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2001).

Kanker merupakan penyakit yang menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian. Hal ini menyebabkan pengembangan penelitian untuk menemukan obat-obat baru terus berkembang, bahkan dari bahan alampun kini banyak diteliti untuk pengobatan penyakit kanker ini (Albert *et al*, 1994).

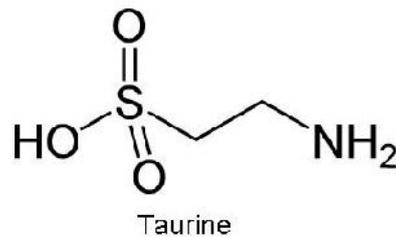
Salah satu jenis tanaman yang dapat yang memiliki aktivitas sebagai agen kemopreventif adalah sirsak, terutama pada daunnya. Zat aktif dalam tanaman sirsak yang mampu berperan sebagai antikanker adalah *Annonaceous acetogenins*. *Acetogenins* merupakan inhibitor kuat dari kompleks I mitokondria atau *NADH dehidrogenase*. Zat ini akan mengakibatkan penurunan produksi ATP yang akan menyebabkan kematian sel kanker, lalu kemudian memicu terjadinya aktivasi jalur apoptosis serta mengaktifkan p53 yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah terjadinya proliferasi tak

terkendali. Selain itu, senyawa triterpenoid dan flavonoid di dalam daun sirsak juga memiliki efek antikarsinogenesis (Retnani, 2011).

Pengobatan kanker menggunakan tanaman obat yang di dalamnya terkandung senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid memiliki kemampuan menangkap radikal bebas yang dapat menyebabkan kanker. Flavonoid merupakan senyawa golongan fenol yang pada umumnya banyak terdapat pada tumbuhan berpembuluh. Sirsak (*Annona muricata*) merupakan tanaman yang berasal dari negara Amerika Selatan, yaitu Meksiko. Keberadaan tanaman tersebut diduga dibawa oleh orang Belanda semasa zaman penjajahan. Tanaman ini telah menyebar di seluruh pelosok Indonesia, walaupun masih ditanam di pekarangan rumah. Penyebaran tanaman sirsak di Indonesia dapat dijumpai di daerah Jawa Barat, terutama Rajamandala dan Bandung Selatan serta Jawa Tengah di daerah Karanganyar (Mahendra, 2005).

Taurin atau *2-aminoethanesulfonic acid*, adalah senyawa yang diproduksi secara alami dalam tubuh manusia. Taurin ditemukan dalam kadar tinggi di otot rangka, jantung, serta dalam sel darah putih dan sistem saraf pusat, zat ini merupakan komponen penting dalam empedu serta membantu pencernaan lemak dan penyerapan vitamin yang larut dalam lemak. Taurin juga ditemukan dalam rumput laut, jamur, dan bakteri. Zat ini sering dianggap sebagai asam amino, meskipun hal ini tidak sepenuhnya benar karena keduanya memiliki struktur kimia berbeda. Zat ini diduga dapat bertindak sebagai antioksidan sehingga membantu mencegah kerusakan sel dan jaringan yang disebabkan oleh oksidasi. Sebagai contoh, proses biokimia

dalam tubuh memproduksi asam hipoklorit (HOCl) sebagai produk sampingan. Bahan kimia ini merupakan oksidan kuat yang memiliki potensi merusak sel. Taurin bereaksi dengan proses biokimia tersebut untuk menghasilkan senyawa *taurine chloramine* yang kurang reaktif (Murray, 1996).



Gambar 1. Struktur Taurin (Murray, 1996)

Arouma *et al* (1988), berpendapat taurin mampu secara langsung mengikat spesies oksigen reaktif klasik (ROS) pada antioksidan. Satu-satunya spesies reaktif yang langsung dinetralkan oleh taurin adalah HOCl, yang diubah menjadi *N chlorotaurine*. Dikarenakan *N-chlorotaurine* kurang beracun dari HOCl, sehingga netralisasi HOCl oleh taurin mungkin membatasi miokard kerusakan yang disebabkan oleh neutrofil. Hal ini menyebabkan pembentukan *N-chlorotaurine* yang memiliki aktivitas antioksidan yang paling penting dari taurin.

Studi terbaru telah menemukan bahwa taurin dapat mengatur tingkat ROS generasi oleh mitokondria. Hal ini penting karena peningkatan superoksida generasi oleh mitokondria mampu memulai permeabilitas mitokondria transisi, yang pada gilirannya memicu apoptosis yang rusak. Sebagian besar studi yang menganggap suatu aktivitas antioksidan untuk taurin

memanfaatkan tingkat farmakologi dari b-amino asam untuk meminimalkan kerusakan oksidatif (Schaffer *et al*, 2009).

Taurin dapat berfungsi sebagai antikarsinogenik, manfaatnya sebagai antikarsinogenik yaitu pelindung sel-sel tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Taurin dianggap sebagai faktor penting untuk mengontrol berbagai perubahan biokimia yang terjadi selama proses penuaan dan membantu pembuangan radikal bebas (Redmon *et al*, 1983).

Beberapa studi telah meneliti potensi kerusakan oksidatif oleh taurin. Dalam satu studi tersebut, Harada *et al* (1988), menunjukkan bahwa induksi yang potensial adalah taurin, menunjukkan tekanan oksidatif yang disebabkan adanya *adriamycin* dalam hati, suatu efek dianggap memperburuk *cardiotoxicity* dari *adriamycin*. Dalam penelitian terkait, Schaffer *et al* (2009), juga menemukan bahwa defisiensi obat induksi taurin meningkatkan angiotensin II-dimediasi apoptosis yang dapat mencegah kanker. Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian tentang pemberian senyawa taurin dan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai anti kanker, oleh karena itu akan dilakukan penelitian tentang pemberian senyawa taurin dan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai anti kanker terhadap gambaran histopatologi hepar mencit putih (*Mus musculus*) secara *in vivo*.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang dikemukakan di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah pemberian taurin dan ekstrak daun sirsak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar mencit putih (*Mus musculus*) yang diinduksi benzo( )piren.

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian taurin dan ekstrak daun sirsak terhadap gambaran histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) yang terinduksi benzo( )piren.

## **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan :

1. Dapat berguna bagi pengembangan penelitian dari taurin sebagai antikanker secara *in vivo*.
2. Penelitian aktivitas taurin dan daun sirsak diharapkan dapat dikembangkan sebagai bahan *kemopreventif* baru dalam pencegahan kanker hati yang lebih poten dan aman.
3. Dapat digunakan untuk pengembangan ilmu pengetahuan dalam penemuan senyawa obat baru.

## E. Kerangka Pemikiran

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya kerusakan dan ketidaknormalan gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel yang mengakibatkan timbulnya mutasi genetik yang sangat potensial menghasilkan sel kanker. Di Indonesia, penyakit kanker merupakan penyebab kematian sekitar 4,3% dan menduduki peringkat keenam dengan kecenderungan yang semakin meningkat.

Adanya kecenderungan peningkatan jumlah pasien penderita kanker di Indonesia erat kaitannya dengan perubahan perilaku atau gaya hidup (*life style*) masyarakat yang semakin modern antara lain mengkonsumsi bahan makanan instant atau melalui proses pengolahan yang tidak sehat yang kemungkinan banyak mengandung karsinogen. Salah satu jenis kanker berbahaya adalah kanker hati. Kanker hati merupakan gangguan pada hepar yang berawal dari tumor hepar, kondisi ini dimulai dari sirosis. Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan terjadinya pembentukan jaringan baru yang abnormal dan bersifat ganas serta tidak terkendali. Oleh sebab itu 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 juga pada sel normal di sekitarnya. Daun sirsak (*Annona muricata*) oleh penduduk Asia dan khususnya di Indonesia, telah

digunakan secara tradisional sebagai obat dan pencegah penyakit kanker yang tidak menimbulkan efek toksik yang merugikan. Disamping itu juga ada senyawa taurin yang berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan membantu menghentikan proses perusakan sel dengan cara memberikan elektron kepada radikal bebas. Dengan demikian dapat dikatakan jika suatu senyawa berfungsi sebagai antioksidan maka dapat berfungsi juga sebagai anti kanker. Oleh sebab itu perlu diteliti penggunaan senyawa taurin dan ekstrak daun sirsak sebagai anti kanker pada mencit yang diinduksi zat karsinogenik yaitu benzo( )piren.

Belum ada penelitian tentang bagaimana gambaran histopatologi pada sel hepar yang rusak, yang diberi taurin dan ekstrak daun sirsak, apakah ada perubahan gambaran histopatologi hepar yang diinduksi zat karsinogenik. Penelitian ini dilakukan pada mencit putih yang diinduksi dengan benzo( )piren selama 10 hari secara subkutan, kemudian dilanjutkan dengan pemberian zat uji selama 15 hari dan dilihat perubahan organ tubuh melalui analisis gambaran histopatologi pada hati. Hasil analisis perubahan gambaran histologis pada hati ini diharapkan dapat dilanjutkan untuk uji klinik dan dapat disosialisasikan ke masyarakat bahwa taurin dan daun sirsak dikembangkan sebagai bahan kemopreventif baru dalam pencegahan kanker hati yang lebih poten dan aman.

## **F. Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah pemberian taurin dan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) dapat memperbaiki dan melindungi kerusakan histopatologi hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi benzo( )piren.