

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang dan Masalah

Kanker adalah pembentukan jaringan baru yang abnormal dan bersifat ganas (*maligne*), suatu kelompok sel yang tiba-tiba menjadi liar dan memperbanyak diri secara pesat dan terus menerus (*proliferasi*) (Huspa, 2009). 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).

Menurut Sundaryono (2011), kanker terjadi pada pertumbuhan sel-sel normal melalui proses kesalahan yang berubah menjadi sel-sel ganas yang berproliferasi dengan cepat. Kanker bisa terjadi pada semua jaringan termasuk pada jaringan darah. Sel-sel jaringan darah akan mengalami pembelahan secara terus menerus yang akan mengalami pertumbuhan yang meningkat. Sel-sel darah yang sering membelah akan berakibat pada semakin besarnya kondisi tidak normal. Perubahan ini tidak terdeteksi dan dapat menyebabkan pertumbuhan abnormal, dan perubahan pada sel-sel jaringan darah baik pada jumlah maupun bentuk sel-sel eritrosit dan leukosit (Yuliangga 2008).

Perubahan yang umum terutama menurunnya sel eritrosit dan meningkatnya jumlah sel darah putih leukosit secara ganas.

Pertumbuhan dan perkembangan yang tidak normal pada sel-sel darah dapat berubah menjadi sel-sel ganas. Keganasan dari sel-sel darah yang merupakan salah satu jenis penyakit serius adalah leukemia (Lisdawati *et al*, 2002).

Leukemia memiliki sifat ganas pada jaringan darah yang akhirnya dapat menyebabkan kematian. Kekurangan jumlah sel-sel darah merah merupakan kelainan hematologi yang biasa dan sering ditemukan pada pasien kanker.

Banyak pasien telah didiagnosis menderita anemia akibat berbagai penyakit kronik, seperti kanker (Syafei, 2009).

Benzo( $\alpha$ )piren adalah salah satu *hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH)* dan ditemukan dimana saja (*ubiquitously*) yang terdapat di lingkungan (Xue and Warshawsky, 2005). Benzo( $\alpha$ )piren juga ada di dalam beberapa makanan dalam jumlah yang cukup besar seperti daging merah yang dimasak, ayam goreng dengan kulit dan telur goreng (Ronco *et al*, 2011). Benzo( $\alpha$ )piren bisa mewakili untuk semua *PAH* dan diurutkan pada Kelas-I oleh Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC, 2010). Benzo( $\alpha$ )piren sama seperti golongan *PAH* lainnya, merupakan zat yang bersifat tidak mudah bereaksi. Tingkat toksisitas benzo( $\alpha$ )piren tergantung pada bentuk transformasinya dalam tubuh makhluk hidup. Adanya cincin benzene pada struktur kimianya, memudahkan benzo( $\alpha$ )piren dan polutan jenis *PAH* lainnya untuk berikatan dengan oksigen dan menghasilkan ion-ion reaktif, seperti ion

karbon. Anyakora *et al* (2008), menjelaskan bahwa di lingkungan, benzo( $\alpha$ )piren akan berubah menjadi lemak (*fat*) yang bersifat mudah larut (*soluble*), masuk dalam tubuh organisme dan terakumulasi.

Secara *in vivo*, benzo( $\alpha$ )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( $\alpha$ )piren bahkan dapat terjadi pada bagian jaringan yang jauh dari titik asal paparannya. Penelitian terbaru oleh Gangar *et al* (2010), induksi zat karsinogen benzo( $\alpha$ )piren pada tikus memperlihatkan efek berat badan dan hematologi yang signifikan pada jumlah eritrosit, jumlah leukosit, dan diferensiasi leukosit secara menyeluruh, dan merupakan indikator penting pada proses karsinogenesis atau tumorigenesis pada tikus. Efek mutagenik dari benzo( $\alpha$ )piren telah diteliti menggunakan uji *mikronukleus (MN)* pada sel *eritrosit polikromatik (PCE)* dari sumsum tulang femur mencit albino. Mencit albino diinjeksi dengan larutan benzo( $\alpha$ )piren 0,3% (b/v) sebanyak 0,1 ml pada daerah tengkuk secara subkutan, sebanyak sepuluh kali dalam interval waktu satu hari. Ternyata terdapat kenaikan frekuensi *mikronukleus eritrosit polikromatik (MNPCE)* yang cukup besar yang menunjukkan bahwa benzo( $\alpha$ )piren memiliki efek mutagenik dengan tingkat mutagenisitas yang cukup tinggi (Sumpena, 2009).

Pengobatan kanker secara medis dilakukan dengan terapi penyinaran, pembedahan, dan kemoterapi (Calabresi and Chabner, 2001). Obat antikanker

yang ideal seharusnya dapat menghabiskan sel kanker tanpa membahayakan jaringan sehat. Namun sampai sekarang belum ditemukan obat yang memenuhi kriteria demikian (Fahmi dkk, 1993). Berbagai macam senyawa telah dikembangkan melawan kanker yang meliputi senyawa-senyawa pengalkalasi, antimetabolit, obat-obat radiomimetik, hormon dan senyawa antagonis. Obat antikanker yang ideal seharusnya cepat membunuh sel kanker tanpa membahayakan jaringan normal. Sampai sekarang belum ditemukan obat yang memenuhi kriteria sehingga perlu dikembangkan obat baru yang mempunyai efek terapi yang baik (Nurrochmad, 2004).

Menurut Marley *et al* (2013), asam amino (AA) adalah salah satu kelas penting dari molekul sinyal sel, terlibat dalam regulasi ekspresi gen dan *kaskade fosforilasi* protein. Beberapa asam amino juga sebagian berfungsi sebagai prekursor hormon sintesis dan sebagai zat nitrogen molekul rendah. Taurin (*asam 2-aminoethanesulfonic*) adalah  $\beta$ -AA dan asam amino yang paling banyak pada mamalia, yang didistribusikan secara luas di dalam sistem saraf pusat (SSP) dan menempati tempat kedua setelah glutamat dalam kaitannya dengan konsentrasi. Peran taurin dalam sel tampaknya ditentukan oleh jenis sel. Penelitian tentang pengobatan dengan taurin sebelum induksi racun kadmium telah mencegah gangguan oksidatif karena induksi racun dalam eritrosit dari hewan percobaan (Sinha *et al*, 2007). Penelitian lain tentang peran protektif dari taurin terhadap stres oksidatif pada polimer dinding sel eritrosit (murine) telah dibuktikan (Hynek *et al*, 2012). Hal ini yang bisa membuktikan bahwa taurin menjadi bermanfaat di bidang kesehatan (Stapleton

*et al.*, 1998). Penelitian ini membuktikan kandungan taurin pada tubuh manusia bisa bersifat terapotik dan protektif terhadap beberapa penyakit.

Menurut Stapleton *et al* (1998), pada kucing yang yang diberikan taurin menunjukkan peningkatan jumlah sel mononuclear mutlak, peningkatan respon *chemiluminescen*, dan fagositosis staphylococcus dibanding dengan kucing yang tidak diberi taurin. Taurin juga diketahui sebagai zat antioksidan baik secara tidak langsung yaitu dengan menstabilkan membran dan secara langsung yaitu dengan melalui penyerapan HOC1 (Stapleton *et al.*, 1998).

Sebuah penelitian di Irlandia yang dilakukan oleh Bouchier-Hayes *et al* (1998), telah berhasil menemukan fungsi taurin sebagai antioksidan dari oksidan rokok, dimana taurin dapat mengembalikan atau melindungi keadaan normal pembuluh darah para perokok. Ketika oksidan rokok yang merupakan molekul oksigen dengan elektron tidak berpasangan (*Reactive Oxygen Species* atau *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 taurine (Bouchier-Hayes *et al.*, 1998).

Selain itu, taurin dilaporkan dapat menginduksi produksi *reduced glutathione* (*GSH*) pada organ yang berbeda (Anand *et al.*, 2011). Induksi ini terhubung dengan efek perlindungan dari taurin pada glutathione dan tergantung enzim glutathione (Pushpakiran *et al.*, 2004). Di sisi lain, glutathione dan derivatif glutathione yang dipengaruhi oleh taurin, yang berarti bahwa semua senyawa ini memiliki efek protektif dan *modulatory* di beberapa jaringan (Janaky *et al.*, 2008). Hal ini menunjukkan akumulasi *GSH* dalam plasma darah di bawah pengaruh kadar taurin. Kehadiran dalam darah sebagai konsekuensi dari akumulasi *GSH* dalam organ dan diikuti kebocoran pada plasma. Selain itu sumber glutathione dapat dipertahankan karena sifat antioksidan dari taurin dan kemampuannya untuk *xenobiotik konjugat* (Emudianughe *et al.*, 1983). Bahkan terdapat penelitian pendukung yang menyatakan taurin yang telah dimodifikasi dengan tembaga (Cu), memiliki kemampuan untuk menghambat kerja *proteosme* dan menginduksi aktivitas apoptosis pada sel-sel kanker leukemia dan payudara. Taurin sebagai antikanker dimungkinkan melalui antioksidasi, immunomodulasi, peningkatan perbaikan pada DNA dan penghambatan proliferasi sel (Xia Zhang *et al.*, 2008).

Pengobatan kanker menggunakan tanaman obat yang di dalamnya terkandung senyawa flavonoid memiliki kemampuan menangkap radikal bebas yang dapat menyebabkan kanker. Secara *in vitro* daun dewa telah terbukti mengandung senyawa fenolik yang dapat menghambat radikal bebas (Rivai, 2012).

Tanaman dewa (*Gynura segetum* (Lour) Merr) merupakan tanaman tahunan yang secara turun menurun digunakan sebagai tanaman obat seperti obat

kanker dan seluruh bagian tanaman berkhasiat untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit (Rivai, 2012). Tanaman ini tergabung dalam kuartet zat anti kanker, yaitu daun dewa yang mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, dan tannin (Sundaryono, 2011).

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas dirumuskan masalah penelitian yaitu apakah pemberian taurin dan daun dewa (*Gynura segetum* (Lour) Merr) dapat melindungi dan memperbaiki kerusakan sel-sel darah mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi benzo( $\alpha$ )piren?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh taurin dan daun dewa peningkatan jumlah eritrosit, jumlah leukosit, dan jenis sel darah putih (leukosit) mencit yang diinduksi dengan benzo( $\alpha$ )piren, serta perbandingan efek yang diberikan taurin dengan efek antikanker daun dewa (*Gynura segetum* (Lour) Merr).

#### D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi masyarakat sebagai sumber informasi tentang kemampuan taurin yang berpotensi sebagai antikanker, terutama terhadap kanker darah (leukemia).

#### E. Kerangka Pemikiran

Kanker adalah penyakit yang menimbulkan kematian kedua setelah jantung. Kanker tumbuh dan berkembang melalui pertumbuhan sel-sel normal yang menyimpang akibat faktor luar dan dalam sehingga sel-sel normal berubah menjadi sel-sel ganas yang berproliferasi cepat dan biasanya terjadi pada semua jaringan, misalnya darah, hati, paru-paru dan organ lain. Sel-sel jaringan darah akan mengalami pembelahan secara terus menerus hingga akhirnya jaringan darah mengalami pertumbuhan yang meningkat. Sel-sel darah yang sering membelah berpotensi terhadap semakin besar terjadinya suatu kesalahan. Perubahan ini awalnya tidak terdeteksi dan akhirnya dapat menyebabkan pertumbuhan abnormal hingga adanya perubahan sel-sel jaringan darah, yaitu perubahan pada jumlah hingga bentuk sel-sel eritrosit dan leukosit. Demikian juga dengan jaringan organ tubuh lainnya. Abnormalitas pada sel disebabkan oleh pengaruh pemaparan bahan yang bersifat karsinogenik seperti *xenobiotik* atau senyawa yang bersifat racun. Salah satu *xenobiotik* yang cukup akrab dengan kehidupan manusia sehari-hari adalah benzo( $\alpha$ )piren. Benzo( $\alpha$ )piren merupakan senyawa *hidrokarbon polisiklik*

*aromatik* yang digolongkan sebagai senyawa pro karsinogen kuat. Senyawa ini dijumpai di lingkungan sebagai hasil pirolisis lemak atau sebagai hasil proses pembakaran yang tidak sempurna, seperti pada daging panggang, sate, makanan yang diasap, asap rokok dan asap kendaraan bermotor.

Benzo( $\alpha$ )piren terakumulasi dalam darah sehingga menyebabkan terbentuk *reactive oxygen species (ROS)* tinggi yang akan mengikis zat antioksidan endogen terjadi stres oksidatif yang memicu kerusakan DNA atau RNA sel normal menjadi sel kanker. Pada fase promosi senyawa benzo( $\alpha$ )piren akan mengakibatkan terjadinya inflamasi sehingga meningkatkan resiko terjadinya kanker dan mendorong yang pertumbuhan kanker memasuki fase progresi. Benzo( $\alpha$ )piren akan menginduksi pertumbuhan kanker pada fase progresi dengan mendorong terjadinya proliferasi yang tidak terkontrol, invasi, dan metastasis dari sel kanker, yang memicu terbentuknya kanker adalah dengan jalan mengaktifkan sel kanker, mengaktifkan gen tumor penekan p53 yang menyediakan dan memfasilitasi sel tersebut untuk berkembang seperti hiperaktif pertumbuhan dan pembelahan sel, mencegah terjadinya program kematian sel (apoptosis), kehilangan sifat normal dari sel dan mampu bertahan dan berkembang dalam jaringan lingkungannya.

Pada jaringan darah, perubahan yang umum terutama meningkatnya jumlah sel darah putih leukosit secara ganas. Keganasan sel-sel darah leukosit ini merupakan salah satu jenis penyakit serius yaitu leukemia. Leukemia

selanjutnya memiliki sifat ganas pada jaringan darah dengan mempengaruhi jumlah sel darah merah yang akhirnya dapat menyebabkan kematian.

Kekurangan jumlah darah merah adalah kelainan hematologi yang biasa dan sangat sering ditemui pada pasien kanker. Banyak pasien awalnya telah didiagnosis anemia akibat penyakit kronik, seperti kanker. Obat anti kanker sendiri yang digunakan dalam pengobatan, idealnya seharusnya dapat menghabiskan sel kanker tanpa membahayakan jaringan sehat, namun hingga saat ini belum ditemukan obat yang memenuhi kriteria demikian.

Asam amino taurin ( *2-aminoethanesulphonic acid* ) merupakan asam amino semi esensial atau asam amino derivative yang mengandung gugus belerang dalam struktur kimia. Sebagai asam amino, taurin adalah jenis non-esensial, yaitu dapat diproduksi sendiri oleh tubuh apabila tidak didapat dari makanan. Pada beberapa penelitian, taurin memiliki kemampuan untuk menangkal radikal bebas (*ROS*) yang menyebabkan stres oksidatif pada sel-sel normal yang secara cepat terjadi mutasi DNA sehingga menimbulkan keganasan sel kanker terutama leukemia. Taurin sebagai antioksidan dimungkinkan secara tidak langsung mampu menstabilkan membran sel dan langsung mampu mengikat radikal bebas hingga stabil. Konsentrasi taurin yang tinggi pada neutrofil diperkirakan memiliki peran dalam sistem imun. Taurin dapat mencegah kerusakan limfosit akibat radikal bebas dan memfasilitasi proteksi selular melalui proses stabilisasi membran.

Pengobatan kanker dengan tanaman obat yang terkandung senyawa flavonoid mempunyai kemampuan menangkap radikal bebas (antioksidasi) yang dapat menyebabkan kanker. Tanaman daun dewa (*Gynura segetum* (Lour) Merr) adalah tanaman yang mengandung flavonoid.

Taurin dan ekstrak daun dewa diujikan pada penderita leukemia untuk mengetahui efek anti kanker yang terdapat pada keduanya. Dengan menggunakan mencit (*Mus musculus*) yang telah diinduksi zat karsinogen benzo( $\alpha$ )piren, sampai terjadi nodul pada tengkuk jaringan sub kutan mencit. Selanjutnya pemberian taurin dan ekstrak daun dewa dengan dosis yang telah ditentukan secara oral pada waktu pagi dan sore hari selama 15 hari setelah terdapat nodul pada sub kutan mencit.

Pengukuran berat badan, penghitungan sel darah putih (*WBC*), dan sel darah merah (*RBC*), serta jenis-jenis leukosit pada darah peripheral merupakan parameter dasar untuk mengetahui secara keseluruhan proses karsinogenesis atau tumorigenesis akibat akumulasi zat karsinogen. Disamping itu dapat merupakan parameter pemeriksaan rutin yang biasa dilakukan pada pengobatan zat antikanker yang di berikan pada penderita kanker secara menyeluruh.

Pemeriksaan hematologi secara menyeluruh pada darah mencit dapat menunjukkan akumulasi zat karsinogen benzo( $\alpha$ )piren dan efek anti kanker taurin serta daun dewa khususnya kanker leukemia dan mempunyai efek samping yang menguntungkan pada sel-sel normal.

## **F. Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini senyawa taurin dan ekstrak daun dewa dapat memperbaiki kelainan pada eritrosit dan leukosit mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi benzo( $\alpha$ )piren.