

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Insiden penyakit kanker di dunia mencapai 12 juta penduduk dengan PMR 13%. Diperkirakan angka kematian akibat kanker adalah sekitar 7,6 juta pada tahun 2008. Di negara maju seperti Amerika Serikat dan Inggris, kematian akibat kanker menduduki peringkat kedua setelah penyakit kardiovaskuler. Salah satu penyakit kanker yang menyebabkan kematian tertinggi di dunia adalah kanker paru. Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker yang mempunyai tingkat insidensi yang tinggi di dunia, sebanyak 17% insidensi terjadi pada pria (peringkat kedua setelah kanker prostat) dan 19% pada wanita (peringkat ketiga setelah kanker payudara dan kanker kolorektal) (Ancuceanu and Victoria, 2004).

Faktor- faktor risiko kanker paru yaitu merokok, terpapar asbestos, riwayat adanya penyakit paru interstisial, terpapar zat beracun, terpapar uranium atau radon. Dari semua faktor risiko diatas, merokok adalah penyebab utama terjadinya kanker paru pada 80-90% kasus kanker paru (Kopper & Timar, 2005).

Asap rokok yang terhisap dalam tubuh mengandung radikal bebas dan merupakan beban oksidan yang berlebihan ini akan menyebabkan timbulnya stres oksidatif (Kirkham *et al.*, 2005). Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan sistem pertahanan antioksidan. Partikel, zat kimia dan gas bersifat reaktif beserta radikal bebas yang terdapat dalam rokok tersebut akan menyebabkan beban oksidan yang sangat berlebihan terhadap paru (Stevenson *et al.*, 2005).

Pada metabolisme yang normal, tubuh menghasilkan partikel berenergi tinggi dalam jumlah kecil yang dikenal sebagai radikal bebas. Radikal bebas dan sejenisnya diproduksi dalam sistem biologis pertahanan anti mikroba, melalui aksi monooksigenase yang berfungsi ganda oleh berbagai enzim oksidatif seperti *xanthine oxidase*. Radikal bebas juga banyak dijumpai pada lingkungan, asap rokok, polusi udara, obat, bahan beracun, makanan dalam kemasan, bahan aditif dan masih banyak lagi. Salah satu contoh senyawa yang merupakan radikal bebas yang sangat reaktif adalah senyawa *7,12-dimetilbenz(a)antracene* (Droge, 2002).

Senyawa *7,12-dimetilbenz(a)anthracene* (DMBA) adalah zat kimia yang termasuk dalam *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang dikenal bersifat mutagenik, teratogenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosupresif. Secara alami DMBA dapat ditemukan di alam sebagai hasil dari proses pembakaran yang tidak sempurna seperti pada pecahan

tar dari asap rokok, asap pembakaran kayu, asap pembakaran gas (Kim *et al.*, 2010).

Secara alami, tubuh juga telah mempunyai antioksidan sebagai inhibitor yang bekerja menghambat oksidasi dengan cara bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas yang relatif stabil. Akan tetapi, bila terjadi paparan radikal bebas yang terlalu banyak maka antioksidan alami tersebut tidak mampu untuk mengatasinya. Dalam keadaan seperti ini tubuh memerlukan suplai antioksidan dari luar tubuh salah satunya adalah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* L.) dari suku *Thymelaceae* (Simanjuntak, 2008).

Berdasarkan penelitian sebelumnya tentang aktivitas antioksidan dan antibakteri produk kering, instan dan *effervescent* dari buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), didapatkan hasil bahwa mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) memiliki aktifitas antioksidan yang tinggi terutama dalam bentuk *effervescent* (Dewanti dkk., 2004)

Dalam kulit buah mahkota dewa terkandung senyawa *alkaloid*, *saponin*, dan *flavonoid*. Dalam daun mahkota dewa terkandung *alkaloid*, *saponin*, serta *polyfenol*. Buah mahkota dewa berbentuk bulat dengan ukuran bervariasi mulai dari sebesar bola pingpong sampai sebesar buah apel, dengan ketebalan kulit antara 0,1–0,5 mm. Buah mahkota dewa ini biasanya digunakan untuk mengobati berbagai penyakit dari mulai flu,

rematik, paru-paru, sirosis hati sampai kanker. Bijinya dianggap beracun, sehingga hanya digunakan sebagai obat luar untuk mengobati penyakit kulit. Batang tanaman mahkota dewa yang bergetah digunakan untuk mengobati penyakit kanker tulang, sehingga mungkin hanya akar dan bunganya saja yang jarang dipergunakan sebagai obat (Soeksmanto, 2006).

Senyawa *flavonoid* dalam buah mahkota dewa merupakan kandungan yang tertinggi, disamping senyawa *alkaloid*, *saponin*, *fenolik hidrokuinon*, *tanin*, dan *steroid*. Senyawa *flavonoid* mempunyai khasiat sebagai antioksidan dengan menghambat berbagai reaksi oksidasi serta mampu bertindak sebagai pereduksi *radikal hidroksil*, *superoksida*, dan *radikal peroksil* (Satria, 2005). Semakin tinggi kadar *flavonoid*, maka potensi antioksidannya akan semakin tinggi (Soeksmanto dkk., 2007).

Untuk membuktikan hal ini maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA. Organ yang dipilih adalah paru-paru, untuk melihat gambaran histopatologi paru-paru setelah diinduksi DMBA dan diberi ekstrak mahkota dewa.

## B. Perumusan Masalah

Perumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA?
2. Apakah ada pengaruh pemberian peningkatan dosis ekstrak etanol 70% buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA?

## C. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi oleh DMBA.
2. Mengetahui apakah ada pengaruh pemberian peningkatan dosis ekstrak etanol 70% buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi oleh DMBA.

#### D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti.

2. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek ekstrak mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap paru-paru.

3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek ekstrak buah mahkota dewa terhadap paru-paru. Penelitian ini juga dapat mendukung upaya pemeliharaan tanaman mahkota dewa sebagai salah satu tanaman berkhasiat obat.

4. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Meningkatkan penelitian dibidang *agromedicine* sehingga dapat menunjang pencapaian visi FK Unila 2015 sebagai fakultas kedokteran sepuluh terbaik di Indonesia pada Tahun 2025 dengan kekhususan dalam *agromedicine*.

5. Bagi Peneliti Lain
  - a. Dapat dijadikan bahan acuan untuk dilakukannya penelitian yang serupa yang berkaitan dengan efek buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*)
  - b. Mencari khasiat senyawa lainnya yang terdapat dalam buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) sehingga dapat dipakai untuk penelitian selanjutnya.

## E. Kerangka Teori

Senyawa *7,12-dimetilbenz(a)anthracene* (DMBA) pada aktivasi metabolitnya memproduksi karsinogen pokok, yaitu *dihydrodiol epoxide*, yang dapat memediasi transformasi neoplastik dengan menginduksi kerusakan deoxyribonucleic acid (DNA) dan membentuk *reactive oxygen species* (ROS) berlebihan, serta memediasi proses inflamasi kronis (Manoharan *et al.*, 2013).

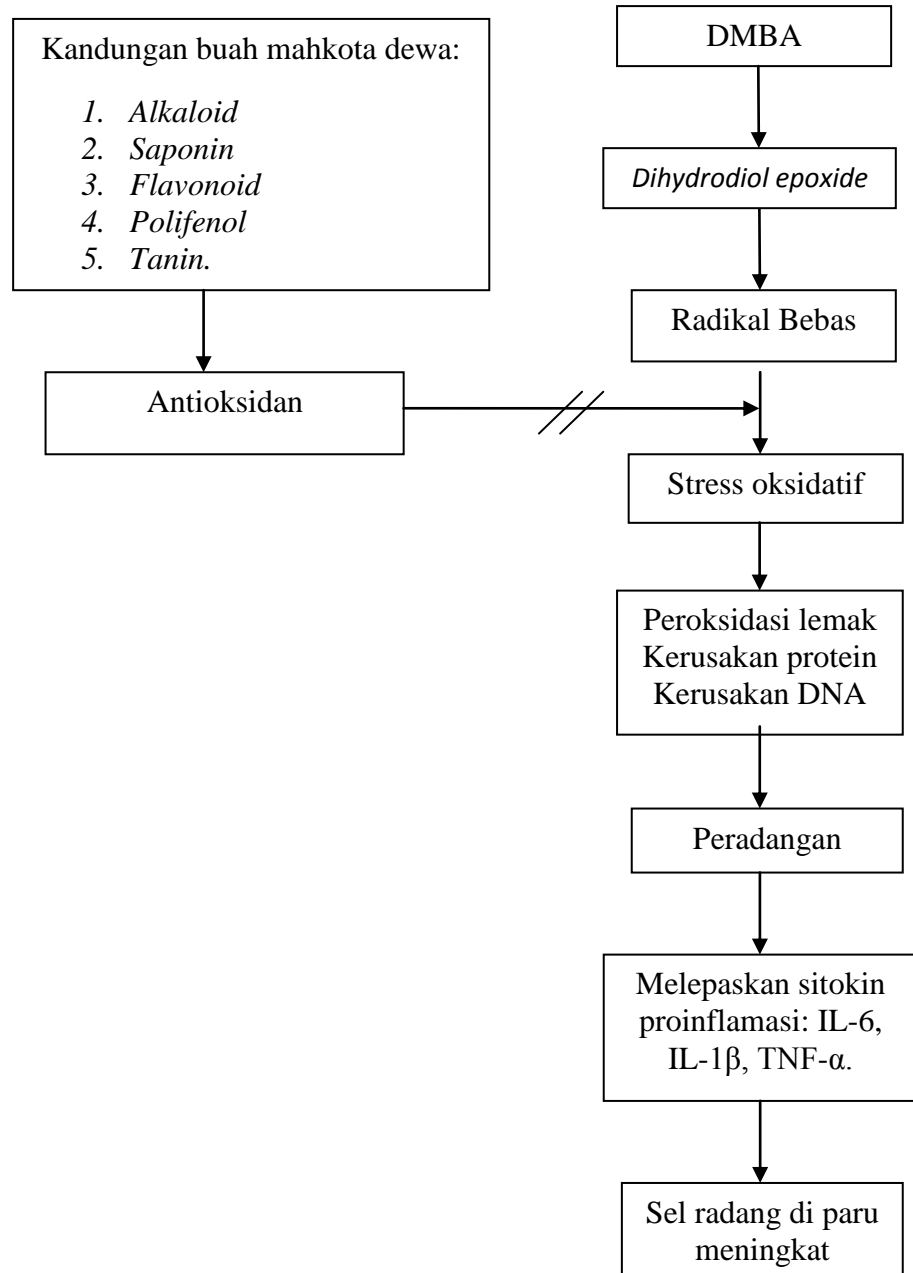
Bila radikal bebas berada dalam jumlah yang sangat banyak tanpa bisa diimbangi oleh antioksidan tubuh maka akan membentuk keadaan yang disebut stres oksidatif. Keadaan stres oksidatif tersebut dapat menyebabkan dampak negatif pada jaringan yaitu terjadinya kerusakan jaringan, melalui mekanisme perusakan lipid, protein, dan DNA penyusun sel. Selanjutnya kerusakan ini dapat menyebabkan peradangan. Proses peradangan menstimulasi mediator-mediator diantaranya adalah

*Interleukin-6, Interleukin-1 $\beta$ , dan tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )* yang menstimulasi reaksi peradangan dan kemotaktis sel-sel radang. Selanjutnya sel radang di paru meningkat terus menerus di epitel jalan napas termasuk di septa alveoli sehingga menyebabkan peningkatan jumlah sel radang (Robbins *et al.*, 2007).

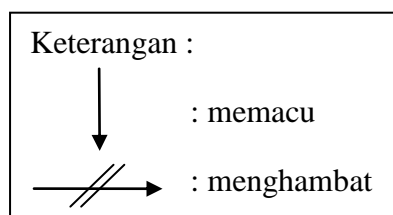
Kandungan senyawa aktif yang terdapat pada tanaman mahkota dewa adalah *alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan polifenol*. Senyawa kimia tersebut mempunyai efek antioksidan yang menghambat pembentukan radikal bebas (Harmanto, 2001).

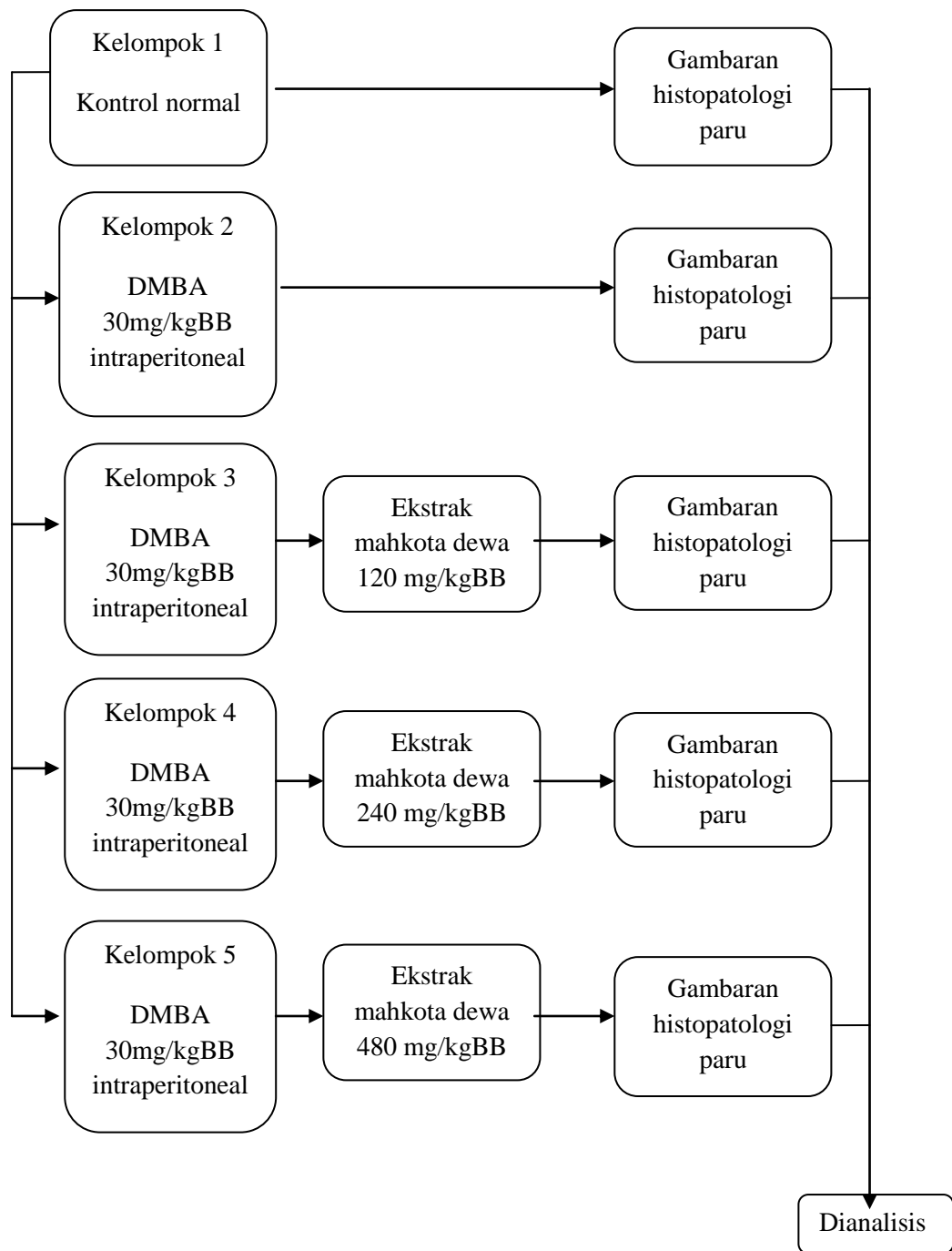
Golongan senyawa dalam tanaman yang berkaitan dengan aktivitas antioksidan salah satunya adalah *flavonoid*. *Flavonoid* adalah suatu antioksidan alam dan mempunyai aktivitas biologis, antara lain sebagai antioksidan yang dapat menghambat berbagai reaksi oksidasi, serta mampu bertindak sebagai pereduksi *radikal hidroksil, superoksida* dan *radikal peroksil* (Soeksmanto, 2007).





**Gambar 1.** Bagan Kerangka Teori



**F. Kerangka Konsep****Gambar 2.** Bagan Kerangka Konsep

**G. Hipotesis**

Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap gambaran histopatologi tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.