

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Polisiklik aromatik hidrokarbon atau PAH merupakan salah satu kelompok karsinogen terbesar di lingkungan (Prihatiningsih, 2017) yang terdiri atas beberapa rantai siklik aromatik dan tersebar luas di alam sebagai akibat dari pembakaran material organik yang tidak sempurna (CDC, 2009). Senyawa 7,12-dimetilbenzo(a)antracena (DMBA) merupakan senyawa golongan PAH yang bersifat karsinogen genotoksik (Prihatiningsih, 2017). Berdasarkan laporan Centers for Disease Control and Prevention disingkat CDC (2009) dalam *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*, paparan PAH termasuk *benzo(a)anthracene* terhadap populasi manusia mengalami peningkatan seiring dengan kemajuan industri dalam beberapa tahun terakhir. Benua Asia merupakan penyumbang emisi PAH terbesar yaitu 53,5% dari total emisi PAH global, dimana Indonesia termasuk dalam lima negara dengan jumlah emisi PAH terbesar setelah China, India, Amerika Serikat, dan Nigeria. Fenomena tersebut tidak lepas dari sumber paparan radikal bebas senyawa DMBA yang semakin banyak di lingkungan berupa hasil pembakaran yang tidak sempurna, terutama polutan asap kendaraan bermotor, asap rokok, dan asap dapur (Zhang, 2009).

Paparan radikal bebas DMBA secara terus menerus memungkinkan radikal bebas tersebut berikatan dengan sel di dalam tubuh kita. DMBA dimetabolisme oleh hepar dan akan menjadi senyawa yang reaktif setelah mengalami metabolisme, hal ini kemungkinan dapat menyebabkan kerusakan hepar (Conney, 1982; Rahardian, 2013). Alur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom P450. Enzim sitokrom P450 CYP1A1 atau CYP1B1 dan enzim microsomal hidrolase pada metabolisme fase 1 mengubah DMBA menjadi DMBA-3,4-diol-1,2-epoksida (DMBA-DE). DMBA-DE dan senyawa xenobiotik PAH lainnya mengakibatkan pembentukan radikal reaktif yang bersifat destruktif, hepatotoksik, serta menginduksi peningkatan *Reactive Oxygen Species (ROS)* dalam sel secara berlebihan (Gao *et al.*, 2007; Adetyara *et al.*, 2012).

Senyawa DMBA adalah prokarsinogen yang akan menjadi metabolit aktif setelah dimetabolisme oleh sitokrom P-450 dan mengikat secara kovalen dengan DNA untuk membentuk adduk DNA yang pada gilirannya dapat memicu pembentukan ganas. Pemberian DMBA pada hewan percobaan menyebabkan kerusakan struktur sel yang diikuti dengan nekrosis (Wibowo, 2010).

Senyawa DMBA mempengaruhi berat badan dan berat organ hepar tikus putih. Berat badan merupakan salah satu respon yang menggambarkan perkembangan tikus (Halimah, 2017) dan juga merupakan indikator umum untuk menilai status kesehatan (Kusnul, 2019). Penyebab hal tersebut adalah adanya efek stress yang timbul paparan senyawa DMBA. Tingkat stress yang tinggi diketahui dapat menurunkan konsumsi pakan atau mempengaruhi keseimbangan metabolisme pada hewan coba, sehingga dapat berakibat lebih lanjut terhadap ketidakstabilan berat badan hewan coba (Wahyuningsih, 2017). Paparan senyawa kimia juga menyebabkan perubahan berat organ pada hewan uji. Hal ini merupakan salah satu indikator adanya perubahan sel pada organ akibat. Peningkatan berat organ hepar ini dapat terjadi karena kerusakan sel-sel hepar baik berupa nekrosis, degenerasi dan hepatitis (Raymond *et al.*, 1983).

Senyawa DMBA, secara luas digunakan sebagai senyawa model untuk menginduksi tumor payudara (Kocdor, 2015) dan kanker kulit (Motoyama *et al.*, 2008) pada tikus dan dengan demikian digunakan untuk menilai kemanjuran agen kemopreventif *in vivo* untuk mencegah penyakit yang disebabkan oleh PAH (Kocdor, 2015). Dihydrodiol epoksida merupakan hasil metabolisme DMBA, yang mengikat dan merusak DNA, berkontribusi terhadap mutasi gen dan karsinogenesis (Qiblawi, 2017).

Kanker adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali (Lubis, 2017). Kanker dapat disebabkan oleh faktor eksternal (infeksi, radiasi, zat kimia tertentu, tembakau) dan faktor internal (mutasi, hormon, kondisi sistem imun) yang memicu terjadinya proses karsinogenesis (Kurniasih, 2015). Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Jumlah kematian akibat kanker pada tahun 2007 sebanyak 7,9 juta kematian.

Angka kematian akibat kanker secara global diproyeksikan akan meningkat sebesar 45% dari kondisi tahun 2007 yaitu menjadi 11,5 juta kematian pada tahun 2030. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya. Secara nasional, prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang (Departemen Kesehatan RI, 2015).

Hepar adalah organ yang sangat rentan dengan gangguan akibat paparan zat toksik, karena organ tersebut penting dan vital untuk detoksifikasi bahan bersifat toksik yang masuk dalam tubuh. Hal ini menyebabkan hepar menjadi sering terpapar dengan zat-zat toksik atau zat karsinogenik yang mengakibatkan kerusakan sel-selnya. Kerusakan sel hepar dapat berakibat proliferasi sel yang berlebihan sehingga terjadi tumor atau kanker hepar (King, 2000).

Berdasarkan penjelasan diatas kanker hepar merupakan penyakit yang sangat berbahaya dan perlu dicari alternatif pencegahan maupun pengobatannya. Kemajuan dibidang medis untuk pengobatan penyakit hepar sudah mengalami kemajuan yang sangat pesat yaitu operasi, kemoterapi, terapi radiasi dan imunoterapi. Namun, efek samping yang berbahaya dari obat kanker dan radiasi masih menjadi ancaman bagi penderita kanker, sedangkan tidak semua pasien kanker dapat disembuhkan dengan operasi (Sukohar, 2016). Akan tetapi untuk pengobatan secara medis membutuhkan biaya yang tinggi dan adanya efek samping. Pengobatan secara tradisional adalah alternatif yang dapat dilakukan didalam pengobatan penyakit termasuk kanker hati seperti yang dilakukan oleh masyarakat di Thailand (Itharat, 2008).

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) melalui pencanangan pengembangan dan promosi obat tradisional Indonesia mendorong dan menggalakkan kembali pemanfaatan obat tradisional Indonesia oleh masyarakat serta dikembangkan dalam dunia kedokteran.

Kandungan tanaman yang berpotensi sebagai obat kanker adalah golongan flavonoid seperti apigenin. Apigenin adalah golongan flavonoid yang merupakan glikosida alami yang banyak ditemui dalam buah-buahan, sayuran yang membantu

berbagai fungsi fisiologis, seperti aktivitas anti-inflamasi, antioksidan, antibakteri dan antiviral yang kuat dan pengurangan tekanan darah. Oleh karena itu, apigenin telah digunakan sebagai obat tradisional selama berabad-abad. Baru-baru ini, apigenin telah banyak diteliti untuk aktivitas anti-kanker dan toksisitas rendah. Apigenin dilaporkan untuk menekan berbagai kanker manusia *in vitro* dan *in vivo* dengan efek biologis ganda, seperti memicu apoptosis sel dan autophagy, menekan migrasi sel dan invasi, dan merangsang respon imun (Yan *et al*, 2017).

Daun bangunbangun mengandung berbagai jenis flavonoid yaitu quercetin, apigenin, luteolin, salvigenin, genkwanin. Menurut Silitonga *et al* (2014) daun bangunbangun mengandung apigenin sebanyak 0,0236 ng /  $\mu$ l sampel apigenin di daun bangunbangun. Apigenin berfungsi sebagai hepatoprotektif terhadap zat toksik seperti paracetamol (Martic, 2017). Untuk mendukung pendekatan tersebut, para peneliti banyak melakukan penelitian pada tanaman yang diduga memiliki efek antikanker (Sukohar, 2016). Daun bangunbangun juga telah dibuktikan sebagai anti inflamasi, juga terbukti sebagai anti kanker dan anti tumor (Haloho, 2015). Tanaman yang dipercaya memiliki efek antikanker salah satunya adalah bangunbangun (*Plectranthus ambonicus*) (Haloho, 2015; Silitonga, 2015).

Melihat potensi daun bangunbangun yang mengandung flavonoid dan antioksidan untuk mengurangi pertumbuhan kanker maka penelitian ini penting dilaksanakan untuk mengkaji khasiat ekstrak etanol daun bangunbangun sebagai hepatoprotektif terhadap efek karsinogenik yang disebabkan akibat paparan senyawa DMBA. Efek hepatoprotektif diamati melalui perubahan, berat badan, berat hepar dan gambaran histopatologis tikus putih (*Ratus norvegicus*) yang telah di induksi DMBA secara *in vivo*.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, identifikasi masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Kanker menjadi penyebab utama kematian diseluruh dunia
2. Kematian akibat penyakit kanker meningkat setiap tahunnya

3. Seiring dengan perkembangan industri di Indonesia mengakibatkan tingkat pencemaran lingkungan semakin meningkat
4. Polusi lingkungan mengandung zat karsinogenik golongan PAH yaitu DMBA
5. DMBA dapat peningkatan radikal bebas di dalam tubuh sehingga terjadi kerusakan pada organ hepar
6. Hepar merupakan organ yang sangat rentan dengan gangguan akibat paparan zat toksik
7. Efek samping yang berbahaya dari obat kanker dan radiasi masih menjadi ancaman bagi penderita kanker
8. Bangunbangun berpotensi sebagai zat anti kanker tetapi belum banyak diteliti

### 1.3 Batasan Masalah

Penelitian ini dibatasi pada :

1. Zat karsinogenik yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa DMBA
2. Dosis DMBA yang diberikan adalah 20 mg/kg BB tikus
3. DMBA diberikan secara oral
4. Ekstrak etanol daun bangunbangun diberikan secara oral menggunakan sonde lambung
5. Parameter yang diamati adalah berat badan tikus, berat hepar dan kerusakan histologi hepar meliputi degenerasi hidrofilik, degenerasi melemak, dan nekrosis sel hepar

### 1.4 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Adakah pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus ambonicus* L. Spreng) terhadap berat badan dan berat hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terpapar DMBA?
2. Adakah pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus ambonicus* L. Spreng) terhadap gambaran histologi sel hepatosit normal tikus putih (*Rattus novergicus*), hepatosit yang mengalami degenerasi hidrofik,

hepatosit yang mengalami degenerasi melemak dan hepatosit yang mengalami nekrosis yang terpapar DMBA yang terpapar DMBA?

3. Adakah pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus ambonicus* L. Spreng) terhadap peningkatkan berat badan, berat hepar, gambaran histologi hepar pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terpapar DMBA?

### 1.5 Tujuan Penelitian

Berdasarkan batasan masalah, maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus ambonicus* L. Spreng) terhadap berat badan dan berat hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terpapar DMBA
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus ambonicus* L. Spreng) terhadap gambaran histologi sel hepatosit normal tikus putih (*Rattus novergicus*), hepatosit yang mengalami degenerasi hidrofik, hepatosit yang mengalami degenerasi melemak dan hepatosit yang mengalami nekrosis yang terpapar DMBA yang terpapar DMBA .
3. Untuk mengetahui apakah dengan peningkatan dosis ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus ambonicus* L. Spreng) akan meningkatkan berat badan, berat hepar, gambaran histologi hepar pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terpapar DMBA.

### 1.6 Manfaat penelitian

Dengan melaksanakan penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai respon positif hepar tikus putih yang diinduksi kanker terhadap pemberian ekstrak etanol daun bangun-bangun, serta sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya
2. Hasil penelitian ini diharapkan sebagai bahan pertimbangan masyarakat untuk mengkonsumsi bangunbangun sebagai alternative pilihan bahan antioksidan alami yang mudah didapat, ekonomis dan minim efek samping