

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan masalah kesehatan yang utama dan terus menimbulkan diagnosis baru setiap tahun di dunia. Hampir sepertiga hasil diagnosis tersebut berasal dari kanker kulit (Greenlee *et al.*, 2001). Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal, berkembang dengan cepat, tidak terkendali dan terus melakukan pembelahan (Indah, 2010). Sel-sel kanker disebut neoplasma ganas/maligna dan diklasifikasikan serta diberi nama berdasarkan tempat jaringan tumbuhnya sel. Klasifikasi kanker sesuai dengan lokasi kankernya adalah: kanker payudara, kolon rektum, laring, paru, leukimia, pankreas, prostat, gaster, ovarium, serviks, kandung kemih, kulit, dan lain-lain (Brunner and Suddarth, 2016).

Kanker kulit merupakan penyakit kanker yang paling umum terjadi, meskipun bukan penyebab kematian utama. Tingkat insiden kanker kulit di dunia mengalami peningkatan yang pesat setiap tahunnya (Tong *et al.*, 2007). Penyebab utama kanker kulit adalah paparan radiasi ultraviolet (UV) dari matahari atau sumber lainnya seperti mesin *tanning* di solarium. Di Amerika Serikat terdapat 1,2 juta kasus diagnosis kanker kulit baru setiap tahun (Stern, 2010). Berdasarkan hasil laporan setiap tahun, kasus tertinggi kanker kulit terjadi di Afrika Selatan dan Australia, karena masyarakat di kedua negara ini menerima jumlah UV yang tinggi radiasi (Kalicharran *et al.*, 1993; Staples *et al.*, 2006). Di Indonesia kanker kulit menempati posisi ketiga sebagai penyakit kanker yang paling banyak didiagnosis (Survei Riskesdas 2007).

DMBA adalah sebuah *polycyclic* hidrokarbon aromatik yang bersifat karsinogenik. Aktivitas metabolik DMBA mengakibatkan kerusakan DNA dan menghasilkan oksigen reaktif yang berlebihan. DMBA banyak digunakan sebagai inisiator dan promotor untuk menginduksi karsinogenesis kulit pada tikus (Das and Bhattacharya, 2004). Uji genotoksisitas menunjukkan bahwa senyawa DMBA

dapat menginduksi reaksi oksidatif stress (ROS) (Droge, 2002). Kanker kulit terjadi apabila produksi ROS di kulit berlebihan (Lu *et al.*, 2007; Ishii, 2007).

Induksi DMBA dilakukan melalui kulit, karena penyebab utama kanker kulit adalah terpaparnya sinar UV melalui kulit secara langsung. Induksi DMBA melalui kulit kemungkinan akan lebih cepat jika dibandingkan dengan induksi melalui oral. Hal ini disebabkan karena penginduksian dilakukan secara langsung dengan mengolesi DMBA ke kulit tikus (sesuai sasaran) dimana kulit memiliki pori-pori yang dapat meresap DMBA masuk kedalam tubuh. Berbeda jika dilakukan melalui oral, waktu penginduksian lebih lama karena DMBA akan tersebar ke jaringan dan organ lainnya. Induksi kanker kulit dengan menggunakan DMBA sudah banyak dilakukan, salah satunya adalah Sharmila dan Manoharan (2012). Pada penelitian tersebut tikus yang di berikan DMBA berhasil menumbuhkan kanker kulit (100%) dengan volume tumor 592,6 mm³ dan berat tumor 1679,1 mm³. Selamoglu *et al* (2007) melakukan pengamatan hematologi pada tikus yang diinduksi DMBA sebanyak 50 mg/kg secara intraperitonel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah total leukosit, eosinofil, basofil, monosit, neutrofil, dan MCV mengalami peningkatan, sedangkan persentase limfosit, jumlah eritrosit, hemoglobin, hematokrit, MCHC, MCH dan trombosit mengalami penurunan.

Diagnosis kanker kulit dapat dilihat dari profil darah. Hal ini disebabkan karsinogenik (DMBA) yang terpapar melalui kulit akan masuk melalui pori-pori dan diabsorpsi ke dalam darah. Selain itu fungsi darah sebagai *antibody* akan berperan, karena ketika karsinogenik masuk kedalam tubuh maka darah akan melakukan aksi baik berupa fagositosis maupun makrofag untuk menetralkan kondisi pada darah. Dalam melakukan aksi ini akan mempengaruhi profil darah itu sendiri. Pada saat ini pemeriksaan kanker kulit dari darah sedang dikembangkan, karena dianggap lebih murah dan efektif (Dio, 2018).

Hitung darah lengkap adalah pemeriksaan prasyarat yang dilakukan pada semua pasien kanker sebelum operasi, penggunaan kemoterapi dan radioterapi. Parameter hematologis dan penanda respons inflamasi sistemik telah berkorelasi dengan prognosis pada beberapa penyakit ganas. Jumlah sel darah putih (total dan diferensial) dan volume sel yang diperoleh memprediksi keparahan penyakit dan

risiko kematian. Darah mengandung banyak sel dalam proporsi yang sesuai pada orang normal. Penyakit parah atau kelainan memiliki dampak langsung pada parameter darah. Hitung darah lengkap (CBC) adalah tes darah yang memberikan informasi penting tentang jenis dan jumlah sel dalam darah, terutama sel darah merah, sel darah putih dan trombosit. CBC membantu pemeriksaan kesehatan seseorang serta membantu dalam diagnosis penyakit oportunistik lainnya (Shrivastava, *et al.*, 2017). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CBC penderita kanker kulit akan mengalami peningkatan atau penurunan dari normalnya. Baykan, *et al.*, (2015) telah melakukan penelitian mengenai peran sel darah putih dan diferensialnya sebagai penanda kanker kulit. Berdasarkan penelitian tersebut menunjukkan bahwa jumlah WBC, neutrofil, limfosit, monosit mengalami penurunan. Masing-masing penurunannya adalah WBC $9.61 \pm 4.95 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$ menjadi $8.14 \pm 3.02 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$, neutrofil $6.40 \pm 3.74 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$ menjadi $5.27 \pm 2.73 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$, limfosit $2.20 \pm 3.04 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$ menjadi $2.16 \pm 1.68 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$, monosit $0.81 \pm 0.85 \mu\text{l}^{-1}$ menjadi $0.57 \pm 0.29 \mu\text{l}^{-1}$, neutrofil/Limfosit 5.01 ± 5.92 menjadi 3.34 ± 4.59 dan neutrofil/monosit 13.00 ± 34.5 menjadi 10.6 ± 8.15 .

Penelitian lain menunjukkan bahwa tikus putih yang diinduksi kanker kulit dengan sinar UV akan mengalami peningkatan yang signifikan dalam jumlah leukosit, nilai hemoglobin, hematokrit dan monosit, serta penurunan jumlah eritrosit dan neutrofil (Turker, 2013). Mencit yang diinduksi kanker kulit dengan Ehrlich's ascites carcinoma (EAC) akan mengalami penurunan yang signifikan terhadap jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin (Manjula, *et al.*, 2010).

Pengobatan kanker kulit dilakukan tergantung pada ukuran, jenis, dan stadium kanker. Adapun tindakan pengobatan yang sudah dilakukan sejauh ini adalah operasi bedah, bedah Mohs, bedah krio, elektrodesikasi dan kutase, kemoterapi, terapi fotodinamik (PDT), dan radioterapi. Banyaknya variasi pengobatan tersebut belum ditemukan suatu pengobatan tanpa memiliki efek samping. Semua pengobatan yang ada memiliki efek samping selama masa pengobatan seperti daerah kulit kemerahan, bengkak, sakit, dan lain-lain. Umumnya efek samping akan menyebabkan terjadinya stres pada penderita. Untuk itu pengobatan tanpa efek samping sangat dibutuhkan.

Kemopreventif sangat menarik dilakukan untuk menghambat atau menekan karsinogenesis dengan menggunakan bahan alami atau sintesis (F'guyer *et al.*, 2003). Kembali ke alam merupakan salah satu solusi yang sedang dikembangkan saat ini sebagai terapi alternatif dalam menangani kanker, karena dianggap memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan penggunaan kemotrapi. Tanaman merupakan sumber yang sangat kaya akan komponen metabolit sekunder alami yang saat ini banyak diteliti akan bioaktivitasnya untuk dikembangkan menjadi obat penyakit kanker. Penggunaan bahan alami sebagai agen antikanker memiliki sejarah yang panjang dimulai dengan masyarakat menggunakan tumbuhan sebagai obat tradisional dan allopatik (Sharma *et al.*, 2010). Banyak pasien kanker menggunakan obat herbal sebagai alternatif obat-obatan termasuk *phytochemical* setelah gagal terapi kanker standar (Eisenberg *et al.*, 1998).

Saat ini beberapa senyawa turunan tanaman telah berhasil digunakan dalam pengobatan kanker, misalnya *vincristine* dan *visblastine* diisolasi dari *periwinkle*, *Catharanthus roseus*. Menurut Cragg dan Newman (2000), lebih dari 50% obat dalam uji klinis untuk aktivitas antikanker diisolasi dari sumber alami. Studi eksperimental menunjukkan bahwa antioksidatif dan antiinflamasi senyawa fitokimia tanaman dapat menghambat inisiasi, promosi dan perkembangan tumor (Sharma *et al.*, 2010). Karena itu, ilmiah validasi obat tradisional perlu dilakukan yang dapat digunakan dalam pencegahan dan pengobatan kanker. Salah satu tanaman yang secara farmakologis telah digunakan untuk menangani berbagai penyakit termasuk kanker karena memiliki kemampuan sitotoksik adalah *Plectranthus amboinicus* L. Spreng yang dalam Bahasa Indonesia dikenal sebagai tanaman bangun-bangun.

Bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) adalah tanaman herba yang banyak digunakan sebagai sayur dan obat tradisional oleh masyarakat Sumatera Utara. Khusus pada masyarakat Batak daun bangun-bangun dikonsumsi secara turun temurun untuk meningkatkan air susu ibu (ASI). Bangunbangun mengandung berbagai zat kimia yang telah diteliti sebelumnya. Beberapa vitamin (C, B1, B12, Beta caroten, miosin) terdapat dalam daun bangunbangun yang berpotensi terhadap bermacam aktivitas biologi, misalnya antioksidan dan

diuretik, analgesik, mencegah kanker, anti radang, imunostimulan, dan sebagainya (Depkes, 2015). Daun bangunbangun juga mengandung saponin dan flavonoid, polifenol dan klorofil. Keempat komponen ini dikenal sebagai zat antioksidan, antikanker dan antiinflamasi. Sebagai antioksidan maka daun bangunbangun merupakan hepatoprotektor (pelindung hati) yang potensial (Silitonga dan Purba, 2014). Salah satu turunan flavonoid ialah apigenin yang merupakan zat aktif yang terkandung dalam bangunbangun. Apigenin diketahui memiliki sifat antioksidan dan secara efektif menghambat aktivitas prooksidatif dari cadmium dan menghambat pertumbuhan sel karsinoma (Tong *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2000). Apigenin terdapat dalam bangunbangun yang diprediksi dapat berfungsi sebagai anti kanker.

Pemanfaatan bangunbangun dalam pengobatan kanker telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya, antara lain kanker hati (Johannes, 2019), kanker paru-paru (Manjamalai dan Grace, 2013), kanker payudara (Yulianto dkk, 2017), dan kanker usus besar (Laila dkk, 2020). Untuk pengobatan kanker kulit pemanfaatan bangunbangun belum dilakukan, akan tetapi memiliki peluang sebagai anti kanker kulit karena mengandung zat anti kanker.

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dipaparkan diatas, penelitian ini penting dilakukan untuk menguji sifat protektif ekstrak etanol daun bangunbangun terhadap profil hematologi pada tikus yang diinduksi kanker kulit dengan DMBA. Pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun pada tikus putih diharapkan dapat menetralkan efek penginduksian DMBA terhadap profil hematologi tikus putih. Sejauh ini belum pernah dilaporkan tentang pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun terhadap profil darah tikus putih yang diinduksi kanker kulit dengan menggunakan DMBA. Penelitian ini diharapkan dapat mengurangi kejadian kanker kulit tanpa efek samping dengan memanfaatkan daun bangunbangun.

Pada penelitian ini, penulis bertujuan untuk mengamati jumlah eritrosit, leukosit, hemoglobin yang merupakan pigmen pembawa oksigen pada sel darah merah, hematokrit, dan juga platelet (trombosit) yang berperan dalam proses aglutinasi. Parameter tersebut telah mewakili dua komponen utama di dalam darah, yaitu plasma darah dan butir-butir darah (Bakhta, 2006).

1.2. Identifikasi Masalah

Adapun identifikasi masalah dari latar belakang masalah adalah

1. Kanker kulit menjadi kasus paling umum terjadi.
2. 7,12 dimethylbenz (a)antrasen (DMBA) dapat menyebabkan pertumbuhan kanker kulit pada tikus betina (*Rattus novergicus*).
3. Bangunbangun berpotensi sebagai antikanker.
4. Belum diketahui potensi daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) sebagai antikanker kulit.

1.3. Batasan Masalah

Berdasarkan identifikasi masalah yang telah dikemukakan di atas, maka yang menjadi batasan masalah dalam penelitian ini adalah,

1. Bangunbangun yang digunakan yaitu *Plectranthus amboinicus* Lour Spreng dalam bentuk ekstrak etanol.
2. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan berumur 2 bulan.
3. Profil darah yang diamati yaitu total eritrosit, MCV, RDW, konsentrasi hemoglobin (Hb), MCH, MCHC, hematokrit (Ht), trombosit, MPV, PDW, dan PCT.
4. Sistem imun non-spesifik diukur melalui parameter total leukosit dan differensiasinya yaitu limfosit, neutrofil, monosit, eosinofil dan basofil.

1.4. Rumusan Masalah

Berdasarkan batasan masalah yang telah dikemukakan diatas, maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol *Plectranthus amboinicus* L. Spreng (EEP) terhadap jumlah total eritrosit, MCV, RDW, konsentrasi hemoglobin (Hb), MCH, MCHC, dan hematokrit (Ht) tikus putih (*Rattus novergicus* L.) yang diinduksi kanker kulit dengan DMBA?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol *Plectranthus amboinicus* L. Spreng (EEP) terhadap trombosit, MPV, PDW, dan PCT

tikus putih (*Rattus novergicus* L.) yang diinduksi kanker kulit dengan DMBA?

3. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol *Plectranthus amboinicus* L. Spreng (EEP) terhadap total leukosit, limfosit, neutrofil, monosit, eosinofil dan basofil tikus putih (*Rattus novergicus* L.) yang diinduksi kanker kulit dengan DMBA?

1.5. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol *Plectranthus amboinicus* L. Spreng (EEP) terhadap jumlah total eritrosit, MCV, RDW, konsentrasi hemoglobin (Hb), MCH, MCHC, dan hematokrit (Ht) tikus putih (*Rattus novergicus* L.) yang diinduksi kanker kulit.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol *Plectranthus amboinicus* L. Spreng (EEP) terhadap trombosit, MPV, PDW, dan PCT tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terinduksi kanker kulit.
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol *Plectranthus amboinicus* L. Spreng (EEP) terhadap total leukosit, limfosit, neutrofil, monosit, eosinofil dan basofil tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terinduksi kanker kulit.

1.6. Manfaat Penelitian

Adapun yang menjadi manfaat dalam penelitian ini adalah :

1. Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat sebagai sumber informasi kepada masyarakat tentang manfaat ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) sebagai protektif terhadap darah, dan memelihara sistem imun nonspesisk tubuh jika terjadi penyakit kanker kulit.
2. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi bagi peneliti selanjutnya.