

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab penyakit utama kematian di seluruh dunia. Di dunia, kanker merupakan penyebab kematian nomor dua setelah penyakit kardiovaskular. Menurut laporan WHO tahun 2003, setiap tahun timbul lebih dari 10 juta kasus penderita baru kanker dengan prediksi peningkatan setiap tahunnya kurang lebih 20%. Diperkirakan pada tahun 2020 jumlah penderita baru penyakit kanker meningkat hampir 20 juta kedepan bila tidak dilakukan intervensi yang memadai (Depkes RI, 2009). WHO mengestimasi bahwa 84 juta orang meninggal akibat kanker dalam rentang waktu 2005-2015. Sedangkan hasil Riset Kesehatan Dasar 2007 menyebutkan bahwa prevalensi penyakit tumor di Indonesia adalah 4,3. Pada tahun 2003 jumlah penderita kanker di dunia mencapai 10 juta orang, dan pada tahun 2020 diperkirakan naik menjadi 20 juta (Depkes RI, 2009).

Kanker merupakan penyakit yang belum diketahui penyebabnya secara pasti, tetapi dipengaruhi oleh banyak faktor resiko, seperti merokok, diet yang tidak sehat, faktor lingkungan, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, pola makan dan stress. Data statistik Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2006, menunjukkan bahwa kanker payudara menempati urutan pertama (19,46%), disusul kanker leher rahim (11,07%), kanker hati dan saluran empedu intrahepatik (8,12%), Limfoma non Hodgkin (6,77%) dan leukimia (5,93%) (Depkes RI, 2009).

Salah satu upaya meningkatkan pemanfaatan bahan alam Indonesia yang terjamin mutu, khasiat dan keamanannya sehingga dapat

dipertanggung jawabkan secara ilmiah dan dapat digunakan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat, saat ini badan POM bekerjasama dengan beberapa perguruan tinggi sedang meneliti 9 tanaman obat unggulan nasional sampai ke tahap uji klinis, salah satu diantaranya adalah sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) (Sukandar, 2004).

Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) dikenal sebagai tumbuhan obat yang mempunyai banyak khasiat di berbagai negara, antara lain untuk mengobati penyakit kanker, influenza, anti inflamasi, anti malaria, anti virus, anti hepatotoksik, anti HIV, dan lain sebagainya (Behr, 2002).

Andrographis paniculata Nees mengandung zat pahit andrografolida yang dapat menghambat aktivitas sel mieloma leukimia pada tikus (Matsuda, 1994). Penelitian pendahuluan telah dilakukan terhadap herba sambiloto dan disimpulkan bahwa fraksi metanol herba sambiloto menunjukkan aktivitas inhibitor enzim DNA Topoisomerase II yang sangat poten dengan harga MED (*Minimum Efficient Dose*) sebesar 0,1 µg/mL. Selain itu juga didapatkan hasil fraksinasi dan pemurnian ekstrak metanol sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dapat diisolasi dan diidentifikasi senyawa aktif inhibitor ezim DNA Topoisomerase II yaitu senyawa andrografolida (Sukardiman dan Poerwono, 2001). Sambiloto tidak boleh dikonsumsi oleh wanita hamil. Dapat menimbulkan reaksi anafilaksis bagi yang alergi. (Panossian, *et al.*, 2002). Hindari penggunaan jangka panjang bersamaan dengan obat immunosupresan, hati-hati pada pasien kardiovaskular, jika mengkonsumsi bersamaan dengan obat antiplatelet atau antikoagulan karena sambiloto dapat menghambat agregasi platelet. (Daniel, 2000).

Pada uji *in vitro*, andrografolida mampu menekan fosforilasi *IL-6-induced STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3)* dan translokasi inti *subsequent* dalam sel kanker secara signifikan. Penghambatan tersebut ditemukan melalui supresi *Janus-activated kinase (JAK) 1/2* dan interaksi antara STAT3 dan gp130. Untuk memahami mekanisme biologis efek penghambatan andrografolida pada STAT3, dilakukan penelitian tentang efek andrografolida pada *doxorubicin-induced apoptosis* pada sel kanker manusia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa andrografolida meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap doksorubisin terutama melalui supresi STAT3. Dengan demikian fungsi antikanker baru dari andrografolida bisa menjadi strategi terapi yang potensial dalam kombinasi dengan agen kemoterapi (doksorubisin) untuk pengobatan kanker (Zhou *et al.*, 2010).

Penggunaan agen kemoterapi sistemik bukan saja tidak begitu efektif namun juga tidak selektif dan sangat toksik bagi jaringan lain yang normal. Doksorubisin merupakan salah satu agen kemoterapi yang banyak digunakan dalam terapi kanker. Doksorubisin spesifik untuk fase S dan G₂/M dalam siklus sel, yaitu sebagai inhibitor topoisomerase II, yang menyebabkan pemecahan *double-strand* DNA (Anderson *et al.*, 2002; Airley, 2009). Mekanisme antineoplastiknya melibatkan ikatan dengan DNA melalui interkalasi diantara pasangan basa serta menghambat sintesis DNA dan RNA melalui pengacauan *template* dan halangan sterik. Kemungkinan mekanisme lain dari doksorubisin adalah melibatkan ikatan dengan lipid membran sel. Hal ini akan mengubah berbagai fungsi seluler dan berinteraksi dengan topoisomerase II membentuk kompleks pemotong DNA (Baguley dan Kerr, 2002).

Doksorubisin menghambat faktor transkripsi HIF-1 melalui ikatannya dengan DNA sel yang mengalami hipoksia, sehingga dapat menurunkan ekspresi VEGF, SDF1 dan SCF dikarenakan mobilisasi CAC yang kemudian dapat menghambat vaskularisasi tumor. Selain itu, doksorubisin juga menghambat pertumbuhan sel melalui mekanisme pengaktifan faktor antiangiogenesis pada sel tumor EF43.fgf-4 dan menekan faktor proangiogenik pada sel tumor MCF-7 (Devy *et al.*, 2004).

Doksorubisin memberikan efek toksisitas pada kardiovaskular dengan mengubah tingkat protein mitokondria dalam otot jantung. Dengan mengubah tingkat protein mitokondria siklus redoks doksorubisin dan NADH dehidrogenase diintensifkan. Jika diberikan doksorubisin, tingkat ROS disesuaikan dengan reseptor 4(TLR4) yang meningkatkan tingkat dari faktor tumor nekrosis. Jika akumulasi doksorubisin seumur hidup mendekati 500 mg/m^2 , dapat meningkatkan resiko *cardiomyopathy* dan sering mengakibatkan gagal jantung kongestif pada 20% pasien. Toksisitas pada ginjal terjadi ketika diketahui doksorubisin menyebabkan nefropati dan proteinuria dengan melukai glomerular (Oktay Tacar *et al.* 2012).

Pengurangan dosis mampu mengurangi efek samping doksorubisin (Wattanapitayakul *et al.*, 2005) oleh karenanya menjadi tantangan untuk dapat memperbaiki aplikasi klinik agen kemoterapi supaya lebih efektif. Salah satu pendekatan yang kini sedang mendapatkan perhatian adalah penggunaan kombinasi kemoterapi, dimana senyawa kemoprevensi yang bersifat non-toksik atau lebih tidak toksik dikombinasikan dengan agen kemoterapi untuk meningkatkan efikasinya dengan menurunkan toksisitasnya terhadap jaringan yang normal. Dengan latar belakang ini dilakukan penelitian terhadap agen-agen kemoprevensi untuk mencari

kandidat yang memiliki efek sinergis dalam kombinasi dengan obat antikanker.

Untuk mengetahui efek toksik yang akan terjadi pada hati, ginjal, jantung bila kombinasi antara doksorubisin dengan senyawa andrografolida digunakan secara *in vivo*, perlu dilakukan penelitian tentang aktivitas antikanker dari senyawa andrografolida herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) secara *in vivo*. Penelitian secara *in vivo* dapat dilakukan dengan menggunakan hewan coba mencit yang diinduksi dengan larutan benzo(a)pirena dalam oleum ovarium secara subkutann untuk menghasilkan jaringan kanker. Mencit yang menderita kanker diterapi dengan suspensi senyawa andrografolida dari isolat herba sambiloto yang diberikan dalam dosis tertentu. Kemudian dilihat dari irisan histopatologi jantung, hati, dan ginjal pada mencit yang mengalami perubahan setelah di terapi menggunakan kombinasi dari doksorubisin dengan fraksi diterpen lakton pada sambiloto.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah campuran fraksi diterpen lakton dari herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan Doksorubisin dapat menimbulkan efek terhadap gambaran histopatologi ginjal, hati dan jantung serta enzim SGOT dan SGPT mencit (*Mus musculus*) yang telah di induksi kanker dengan benzo(a)pirene?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui efek kombinasi fraksi diterpen lakton sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan Doksorubisin terhadap gambaran

histopatologi hati, ginjal, dan jantung serta enzim SGOT dan SGPT mencit (*Mus musculus*) yang telah di induksi kanker dengan benzo(a)pirene?

1.4 Manfaat Penelitian

Dapat melengkapi data ilmiah mengenai pengaruh pemberian kombinasi fraksi diterpen lakton sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan Doksorubisin terhadap gambaran histopatologi hati, ginjal, dan jantung serta enzim SGOT dan SGPT mencit (*Mus musculus*) yang telah di induksi kanker dengan benzo(a)pirene?

