

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Sampai saat ini penyakit kanker masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting, baik di Indonesia maupun di berbagai negara karena masih tingginya angka kematian akibat kanker di samping jumlah penderita yang meningkat tajam dari tahun ke tahun. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa kanker merupakan penyebab utama kematian di dunia (sekitar 13% dari seluruh penyebab kematian). Pada tahun 2007 diperkirakan terdapat 7,9 juta kematian akibat kanker di dunia. WHO juga memperkirakan bahwa setiap tahun, sekitar 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta orang di antaranya meninggal karena kanker. Jika hal ini tidak dikendalikan, diperkirakan pada tahun 2030 akan terdapat 26 juta penderita kanker dan 17 juta kematian akibat kanker. Ironisnya, peristiwa ini akan terjadi lebih cepat di negara-negara miskin dan berkembang seperti Indonesia. Jenis kanker tersering penyebab kematian tiap tahunnya adalah: kanker paru (1,4 juta kematian/tahun), lambung (866.000 kematian/tahun), kolon (677.000 kematian/tahun), kanker hati (653.000 kematian/tahun), dan kanker payudara (548.000 kematian/tahun). Jenis kanker penyebab kematian seperti tersebut antara pria dan wanita berbeda jenisnya. Untuk pria penyebab tersering adalah kanker paru, lambung, hati, kolorektal, dan prostat, sedangkan untuk wanita: kanker payudara, paru, lambung, kolorektal, dan serviks (Jemaletal, 2008).

Kanker merupakan salah satu penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas dan telah menjadi penyakit yang sangat ditakuti saat ini. Penyakit kanker tidak menular tapi menjadi masalah kesehatan masyarakat di dunia maupun di Indonesia. Di dunia, 12% kematian disebabkan oleh kanker dan menjadi pembunuh nomor 2 setelah penyakit kardiovaskular (Kemenkes, 2012). Sekitar 70 % penderita kanker mulut rahim (serviks) baru menyadari terkena kanker dan berobat ke rumah sakit dalam kondisi kanker stadium lanjut (Soehartati, 2012).

Penyembuhan kanker telah dilakukan melalui pembedahan, penyinaran, dan kemoterapi. Menurut penelitian yang dilakukan oleh M. Soegijanto tentang angka kelangsungan hidup penderita kanker payudara dilaporkan bahwa dalam tiga tahun angka harapan hidup pasien kanker payudara stadium II sebesar 27% dan stadium III sebesar 16%. Perez dkk melakukan penelitian terhadap 281 pasien kanker payudara lokal-lanjut dan didapatkan angka harapan hidup 81% untuk pasien yang dilakukan kontrol lokoregional dengan mastektomi dan radioterapi sedangkan 42% untuk yang menerima terapi radiasi saja. Menurut Gabriel N. Hortobagyi, angka harapan hidup 5 tahun pasien kanker payudara stadium lokal-lanjut yang menerima terapi kombinasi kemoterapi 5-Fluorouracil, Adriamycin (doxorubicin), and cyclophosphamide (CAF) diikuti dengan radioterapi dan pembedahan yaitu 4% untuk stadium IIIA dan 44% stadium IIIB (Wulandari, 2012). Pada penelitian kali ini obat kemoterapi yang dipakai adalah 5-fluorouracil. Folate meningkatkan stabilitas dari FdUMP timidilat sintase inhibitor, yang meningkatkan kegiatan dari obat di beberapa sel kanker. 5-Fluorouracil telah terbukti berguna dalam pengobatan kanker usus, rektum, gastric, kepala dan leher, dan payudara. 5-Fluorouracil dimetabolisme extensively oleh hati (Dipiro, 2008).

Hasil penyembuhan dari kemoterapi mempunyai kelemahan sehingga pengobatan kanker belum memuaskan hingga saat ini. Pembedahan umumnya tidak efektif lagi untuk sel yang telah mengalami metastasis. Penyinaran sering kali tidak selektif dan tidak aman untuk sel-sel normal. Penggunaan kemoterapi antikanker belum memberikan hasil yang optimal karena bekerja tidak spesifik sehingga dapat merusak sel normal (Padmi, 2008).

Selain itu kemoterapi menghambat pertumbuhan kanker dengan menghambat proliferasi atau membunuh sel kanker tersebut, namun metode ini tidak efektif. Ketidakefektifan metode ini disebabkan oleh kesulitan dalam mendesain senyawa kemoterapi yang mempunyai aktivitas antikanker tinggi, tetapi efek sampingnya rendah terhadap sel normal (Gibbs, 2000). Kesulitan ini menyebabkan penelitian antikanker dari bahan alam banyak dilakukan. Obat dari bahan alam menjadi solusi terbaik dalam mencegah dan mengobati kanker karena lebih aman dan menimbulkan efek samping yang lebih kecil bila dibandingkan dengan kemoterapi (Djadjanegara & Wahyudi, 2010).

Masalah lainnya adalah kondisi ekonomi sebagian besar masyarakat belum memadai. Menurut WHO, hanya sepertiga penderita kanker dapat disembuhkan, terutama yang memiliki perkembangan kanker relatif dini. Karena mahalnya biaya pengobatan, cara lain yang dipilih sebagian penderita penyakit kanker adalah 'kembali ke bahan alam' dengan memanfaatkan tanaman obat. Bahan alam tumbuhan yang digunakan sebagai obat maupun bahan obat dipercaya (Zebua, 2011).

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terbukti secara ilmiah efektif melawan kanker payudara, leukemia, kanker plasma darah, dan kanker kelenjar. Periset yang membuktikan khasiat sambiloto

(*Andrographis paniculata* Nees.) sebagai antikanker adalah Sukardiman dkk (2007). Menurut Sukardiman senyawa andrografolida dalam sambiloto menghambat perkembangan sel kanker. Senyawa itu mampu memblokir aktivitas enzim DNA topoisomerase II yang berperan dalam proses proliferasi atau penggandaan sel kanker. Bila aktivitas enzim DNA topoisomerase II meningkat, sel kanker pun cepat berkembang biak. Dampaknya sel mengganas sehingga menginfeksi organ tubuh lain. Sebaliknya ketika aktivitas enzim terhambat, sel kanker pun gagal berkembang.

Andrografolida juga menyebabkan apoptosis atau program bunuh diri sel kanker. Senyawa itu mengaktifkan kerja protein p53 dan bax yang merupakan protein pemicu apoptosis. Bila protein-protein itu diaktivasi, terjadi apoptosis sehingga sel kanker bunuh diri. Akibatnya, sel-sel ganas itu gagal berkembang biak dan berujung pada kematian sel kanker. Sukardiman menyebutkan selain ampuh mengobati kanker atau kemoterapi, andrografolida sambiloto efektif sebagai kemopreventif atau pencegah timbulnya kanker. Itu terlihat dari kecilnya persentase timbulnya kanker pada mencit yang diberi ekstrak sambiloto. Pada dosis 20 mg/kg BB terjadi kanker sebanyak 25% dan dosis 40 mg/kg BB hanya 12,5%. Sedangkan mencit pada kelompok negatif hampir semuanya menderita kanker (Sukardiman *et al.*, 2007).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, pada penelitian ini dilakukan kombinasi ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) dengan 5-Fluorourasil terhadap beberapa sel kanker secara *in vitro*. Digunakan kombinasi karena diharapkan dapat memberikan efek antikanker yang lebih kuat dengan efek samping yang kecil.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah kombinasi ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) dengan 5-Fluorouracil memiliki efek sinergisme terhadap sel kanker HeLa, WidR, dan T47D secara *in vitro*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui potensi aktivitas antikanker kombinasi ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) dengan 5-Fluorouracil terhadap sel kanker HeLa, WidR, dan T47D secara *in vitro*.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan harga  $IC_{50}$  dari ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap sel kanker HeLa, WidR, dan T47D secara *in vitro*.
2. Menentukan indeks kombinasi (CI) dari campuran ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) dengan 5-Fluorouracil secara *in vitro*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Keberhasilan penelitian ini diharapkan dapat memperoleh obat antikanker yang baru dari produk herbal yaitu kombinasi ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) dengan 5-Fluorouracil yang lebih efektif dan aman sehingga dapat dikembangkan dalam bidang kesehatan.