

SKRIPSI

**INFUSUM DAUN PENAWAR JAMBE
(CYCAS REVOLUTA TUNB) SEBAGAI ANTIPROLIFERASI
SEL KANKER YANG DIINDUKSI DENGAN
BENZO (a) PYRENE PADA MENCIT**



Oleh :

LENI SRI LESTARI

WONOGIRI - JAWA TENGAH

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
S U R A B A Y A
1999**

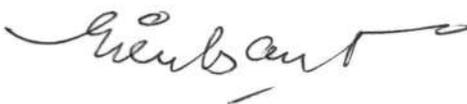
**INFUSUM DAUN PENAWAR JAMBE (*CYCAS REVOLUTA TUNB*)
SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL KANKER YANG DIINDUKSI
DENGAN *BENZO(a)PYRENE* PADA MENCIT**

**Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
pada
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga**

Oleh :

Leni Sri Lestari
NIM 069311943

**Menyetujui
Komisi Pembimbing,**



**(Soetji Prawestirini, SU., drh)
Pembimbing Pertama**



**(Julien Supraptini, SU., drh)
Pembimbing Kedua**

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar SARJANA KEDOKTERAN HEWAN,

Menyetujui,

Panitia Penguji,



Joko Galiono, M.S., drh.
Ketua



Sulistyaningwati, M.S., drh.
Sekretaris



Hani Plumeriastuti, M.Kes., drh.
Anggota



Soetji Prawestirini, SU., drh.
Anggota



Julien Supraptini, SU., drh.
Anggota

Surabaya, 15 Maret 1999

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



Dr. Ismudiono, M.S., drh

**INFUSUM DAUN PENAWAR JAMBE (CYCAS REVOLUTA TUNB)
SEBAGAI ANTIPROLIFERASI SEL KANKER YANG DIINDUKSI
DENGAN BENZO(a)PYRENE PADA MENCIT**

Leni Sri Lestari

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta tunb*) dapat menghambat proliferasi sel kanker yang diinduksi dengan *Benzo(a)pyrene* pada mencit dan dosis efektif diantara variasi dosis yang diberikan.

Tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi, Tahap pendahuluan, Tahap induksi dan Tahap terapi. Pengamatan dilakukan dengan pengukuran volume benjolan sel kanker dan pemeriksaan histopatologi.

Hewan coba 28 ekor mencit strain Balb-C berumur 6 minggu dengan berat 21 gram berjenis kelamin betina diadaptasikan selama 3 hari. Induksi dilakukan secara subkutan pada daerah interskapular menggunakan 0,1 ml larutan *Benzo(a)pyrene* 0,3% dalam *Oleum olivarium* (b/v), setelah tumbuh benjolan sel kanker volume diukur dengan wax (malam). Selanjutnya pada tahap terapi hewan coba dibagi menjadi empat perlakuan yaitu kontrol (K), pemberian infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta tunb*) dengan konsentrasi 50% (P₁), 75% (P₂) dan 100% (P₃). Terapi dilakukan dengan memberikan infusum 1 ml per oral dalam interval 2 hari sebanyak 10 kali per ekor pada P₁, P₂ dan P₃. Volume akhir diukur 2 hari setelah terapi terakhir diberikan. Dari masing-masing perlakuan diambil 1-2 sampel secara acak untuk preparat histopatologi, pada awal dan akhir terapi.

Indikasi keberhasilan adalah adanya penurunan pertumbuhan dan nekrosis sel kanker pada hewan coba. Data diperoleh dari hasil pengukuran volume benjolan sel kanker, kemudian dianalisis dengan uji statistik ANAVA dilanjutkan Uji Beda Nyata Terkecil ($p \leq 0,05$) untuk mengetahui dosis efektif diantara variasi dosis yang diberikan.

Dari perhitungan didapat, $F_{hitung} > F_{tabel}$ sehingga dapat disimpulkan adanya beda nyata antara kelompok perlakuan. Efek penekanan proliferasi sel kanker paling optimal pada konsentrasi 75% (P₂).

KATA PENGANTAR

Penawar jambe (*Cycas revoluta tumb*) dengan bahan aktif *Cycasin* merupakan salah satu tanaman obat tradisional sebagai anti kanker. *Cycasin* diketahui pula sebagai bahan karsinogen (James and Emil, 1982 ; Weiss G, 1993). Penggunaan bahan toksik seperti *Cycasin* memerlukan suatu pedoman ukuran (dosis) dalam penggunaannya untuk menghindari toksisitas dan efek lain dari bahan yang tidak dikehendaki. Penelitian ini menggunakan tiga variasi konsentrasi infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta tumb*) yaitu 50% (P₁), 75% (P₂) dan 100% (P₃). Dengan penelitian ini diharapkan dapat diketahui konsentrasi yang dapat menekan proliferasi sel-sel kanker secara optimal diantara variasi dosis yang diberikan tersebut.

Puji syukur atas rahmat Allah Subhanahuwata'alla sehingga penelitian ini dapat terselesaikan. Terima kasih atas kesabaran dan bimbingan dosen pembimbing pertama dan pembimbing kedua dukungan moril dan material dari Ibu, Bapak, Agus, Dewi, dan Safrie dengan kasih yang tanpa henti, teman-teman FKH suport dan bantuannya, teman-teman Farmasi untuk informasi dan trainingnya, sahabatku Upik yang tulus, Ekanita Boarding People, Laboratorium Veterinary Public Health (VPH), Laboratorium Patologi, Laboratorium Patologi Klinik, Laboratorium Bakteriologi dan Laboratorium Ilmu Makanan Ternak untuk fasilitas selama penelitian berlangsung.

Akhirnya penulis menyadari tulisan ini masih jauh dari sempurna. Walaupun demikian semoga hasil penulisan ini dapat bermanfaat bagi pengembangan obat-obatan anti kanker.

Surabaya, 15 Maret 1999

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Landasan Teori	3
1.4. Tujuan Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	5
1.6. Hipotesis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Penawar jambe (<i>Cycas Revoluta Tunb</i>)	6
2.1.1. Morfologi dan Kandungan Kimia	6
2.1.2. Cycasin	7
2.2. Kanker	8
2.2.1. Batasan Pengertian	8
2.2.2. Tata Nama	10
2.2.3. Penyebab Kanker	12

2.2.4. Onkogenesis	19
2.2.5. Perubahan dan Pertumbuhan Sel Kanker	20
2.2.6. Reaksi Imunologis Sel Kanker	22
2.2.7. Induksi Sel Kanker dengan <i>Benzo (a) pyrene</i>	23
BAB III MATERI DAN METODE	25
3.1. Waktu dan Tempat	25
3.2. Materi Penelitian	25
3.2.1. Bahan-bahan	25
3.2.2. Alat-alat	25
3.3. Metode Penelitian	26
3.3.1. Pendahuluan	26
3.3.1.1. Penyiapan hewan coba	26
3.3.1.2. Penyiapan bahan uji/infusum	26
3.3.1.3. Penyiapan bahan induksi	27
3.3.2. Tahap Induksi	27
3.3.2.2. Tahap penyuntikan bahan induksi	27
3.3.3. Tahap Terapi	27
3.3.4. Pengukuran Volume Benjolan Sel Kanker	27
3.3.5. Pembuatan Preparat Histopatologi	28
3.4. Rancangan Penelitian dan Analisis Data	28
BAB IV HASIL PENELITIAN	29
BAB V PEMBAHASAN	31

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	36
RINGKASAN	37
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	42

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel.	
1. Klasifikasi tumor benigna dan maligna	11
2. Ciri-ciri khas tumor benigna dan maligna	11
3. Virus onkogenik	15
4. Tahapan karsinogenesis	20
5. Hasil pengukuran volume benjolan sel kanker, sebelum dan sesudah terapi	29
6. Selisih volume benjolan sel kanker sebelum dan sesudah terapi Simpangan baku (SD) dan Simpangan galat (SE)	29
7. Uji Analisis Varian	42
8. Sidik Ragam Anava	43
9. Uji Beda Nyata Terkecil	44
10. Volume maksimal larutan obat yang dapat diberikan pada berbagai hewan	45
11. Konversi dosis berbagai hewan dan manusia	46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar.	
1. Penawar jambe (<i>Cycas revoluta tumb</i>)	6
2. Rumus bangun <i>Cycasin</i>	7
3. Cara zat kimia menginduksi kanker dalam sel tubuh	17
4. Grafik pertumbuhan sel kanker	22
5. Reaksi metabolisme <i>Benzo (a) pyrene</i>	24
6. Benjolan sel kanker	49
7. Manifestasi non metastatik berupa alopecia dan nekrose ringan.....	49
8. Proliferasi sel kanker Gambaran sel kulit terserang kanker	50
9. Beberapa perubahan pada inti sel	50
10. Gambaran sel kulit normal.....	51
11. Gambaran sel kulit terserang kanker.....	51
12. Gambaran sel kulit setelah terapi	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran.	
1. Uji Analisis Varian dan Uji Beda Nyata Terkecil (Least Significan Test $p \leq 0,05$)	42
2. Volume maksimal larutan obat yang dapat diberikan pada berbagai hewan	45
3. Konversi dosis berbagai hewan dan manusia	46
4. Faktur penyerahan barang	47
5. Determinasi Penawar jambe	48

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker masih mempunyai banyak problem yang perlu dipecahkan, baik problem dasar pada ilmu kanker itu sendiri, di klinik, keluarga maupun masyarakat. Dalam PJPT II dimana upaya peningkatan kualitas manusia dan masyarakat akan mendapat prioritas tinggi, maka upaya untuk meningkatkan kualitas pelayanan pada penderita kanker dan mereka yang mempunyai resiko tinggi terhadap kanker, harus mendapat perhatian serius. Mengingat besarnya biaya pengobatan yang belum diimbangi dengan tingkat kesejahteraan maka peningkatan jumlah penderita kanker di Indonesia akan merupakan beban yang sangat berat bagi pembangunan bangsa di kemudian hari (Putra, 1993).

Ada beberapa terapi terhadap penyakit kanker yang telah lama dikenal, antara lain dengan kemoterapi, hormon, steroid, antimetabolit, antibiotik, alkaloid, enzim (Pratt, 1979), penyinaran maupun secara operatif. Masing-masing terapi tersebut memberikan resiko tersendiri berupa efek samping yang bisa mengakibatkan rasa tidak nyaman bagi penderita, ataupun kerusakan dari sel-sel normal tubuh.

Sebenarnya penyakit kanker sudah tidak asing lagi, bahkan sudah dikenal sejak abad ke-18. (Wheeler and Selby, 1993). Terapi operatif dan obat tradisional menjadi alternatif utama dalam mengatasi keganasan penyakit ini. Obat tradisional memang masih banyak menyimpan misteri karena belum banyak dikembangkan

dalam aplikasi medis. Dalam *Trends in Cancer Research* (WHO) disebutkan bahwa, informasi mengenai penggunaan obat antitumor dari tumbuhan belum banyak digunakan secara klinis (Anonimus, 1966).

Kebanyakan obat tradisional masih kurang mendapat simpati, sedangkan ditinjau dari begitu banyak ragam tanaman obat yang mudah didapat di alam Indonesia ini, amat disayangkan bila tanaman obat yang mudah dan murah didapatkan tersebut tidak dimanfaatkan dengan baik.

Cycas revoluta tunb atau dalam bahasa Indonesia disebut Penawar jambe (Wijaya, 1995), diketahui dapat digunakan sebagai obat antikanker. *Cycas* dengan nama Materia Medika China *Feng Wei Jiao Ye*, banyak terdapat dan tumbuh dengan baik di alam tropis Indonesia. Penggunaan tanaman obat ini dengan cara meminum air rebusan daun (dalam penelitian ini dipergunakan bentuk infusum), lebih lanjut perlu diketahui efek terapi infusum daun *Cycas* ini dalam menghambat proliferasi sel-sel kanker.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta* tunb) dapat menghambat proliferasi sel kanker yang diinduksi dengan *Benzo(a)pyrene* pada mencit ?
2. Berapa dosis efektif, diantara variasi dosis yang diberikan ?

1.3. Landasan Teori

Tujuan pengembangan dan penelitian obat baru, terutama untuk memungkinkan dilakukan pengobatan yang lebih baik (Mutschler, 1991). Inti dari suatu penelitian senyawa obat adalah pengembangan zat aktif untuk menyembuhkan penyakit yang dengan terapi obat sampai saat ini belum atau tidak berjalan seperti yang diharapkan, selain itu diharapkan mengurangi resiko terapeutik dibanding obat lama (Schunack, 1990).

Karena proses biologik yang kompleks, pengembangan senyawa obat baru sebelum digunakan pada manusia harus dilakukan pengujian meliputi uji pra-klinik dan uji klinik. Pada uji pra klinik senyawa diuji mula-mula dengan sejumlah percobaan pada hewan untuk memperoleh suatu profil kerja kasar. Manfaat prosedur penapisan primer ini adalah untuk membuktikan bahwa suatu bahan berkasiat obat. Selanjutnya senyawa yang terbukti pada penapisan primer dilanjutkan dengan uji farmakologi lebih lanjut dan dilakukan uji klinik mencakup keseluruhan fungsi obat pada hewan coba dan manusia (Mutschler, 1991).

Senyawa aktif paling tua yang sampai saat ini masih digunakan untuk terapi adalah senyawa aktif berasal dari tanaman, terutama golongan alkaloid. Penggunaan simplisia atau ekstrak tumbuhan oleh masyarakat, sering memberikan dorongan untuk melakukan suatu penelitian ilmiah, meliputi penapisan (*screening*), isolasi senyawa aktif, karakterisasi analitik dan farmakologi serta strukturnya. Proses ini jika dimungkinkan dilanjutkan dengan sintesis lengkap (Schunack, 1990).

Simplisia merupakan bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat, yang belum mengalami pengolahan apapun, dan kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang dikeringkan. Dasar penyarian simplisia adalah pengeluaran isi sel secara spontan atau dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya atau dipisahkan dari tanamannya. Hasil penyarian ini masih belum berupa zat kimia murni (Anonimus, 1983).

Senyawa aktif dari tumbuhan yang telah berhasil melampaui tahapan-tahapan sintesa obat antara lain dari golongan alkaloid yaitu Vinkristin, Vinblastin, Vinrosidin dan Vinleurosine. Diantara kelompok ini yang telah terbukti dan digunakan secara klinis sebagai obat antikanker adalah Vinkristin dan Vinblastin. Senyawa alkaloid tersebut didapat dari tanaman Tapak dara (*Catharantus rosea*). Kedua senyawa ini sangat toksik dan efek samping dari terapi, menimbulkan neurotoksisitas dan toksisitas neuromuskular (Wilson and Gisvold, 1982), selain itu menimbulkan mual, muntah, obstipasi, alopecia dan depresi susut tulang (Sukardja, 1993). Mekanisme kerja dari Vinblastin ini pada konsentrasi rendah menghambat metastasis dan pada konsentrasi tinggi menimbulkan perubahan pada kromatin inti, sedang Vincristin menghambat sintesa RNA (Schunack, 1990).

Dari sejumlah teori yang telah dikemukakan, masih dimungkinkan diadakan sejumlah penelitian untuk mendapatkan bahan berkasiat obat lain yang berasal dari tanaman. Penelitian ini dimaksudkan sebagai uji pra-klinik yang merupakan uji pendahuluan atau penapisan primer untuk mengetahui suatu bahan berkasiat obat.

1.4. Tujuan Penelitian

1. Ingin diketahui pengaruh infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta tunb*) pada proliferasi sel kanker yang diinduksi dengan *Benzo(a)pyrene* pada mencit..
2. Mengetahui dosis efektif, diantara variasi dosis yang diberikan.

1.5. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini dapat diketahui adanya bahan berkasiat obat yang bisa diperoleh dengan mudah, selanjutnya dapat dikembangkan dalam industri obat-obatan tradisional. Memperkaya kasanah terapi terhadap kanker dan menekan biaya perawatan bagi penderita kanker.

1.6. Hipotesis

Infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta tunb*) dapat digunakan untuk menghambat proliferasi sel kanker yang diinduksi dengan *Benzo(a)pyrene* pada mencit.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penawar Jambe (*Cycas revoluta tumb*)

2.1.1. Morfologi dan kandungan kimia

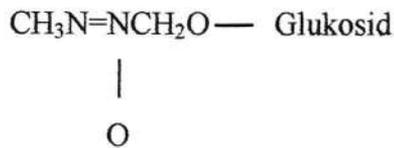
Terna menahun ini tingginya mencapai 2-3 m. Berasal dari Jepang dan banyak dipelihara sebagai tanaman hias. Daunnya sering dipakai untuk karangan bunga. Tanaman Cycas menyerupai palma, batang tidak bercabang dan bentuknya bulat panjang (silindris) dengan pangkal tangkai daun yang melekat. Daun tersusun dalam roset batang, terkumpul diujung batang. Daun merupakan daun majemuk menyirip ganda dengan panjang sekitar 9-18 cm, warnanya hijau tua, tebal dan keras. Daun ini rasanya manis, asam dan agak hangat. Mengandung bahan aktif *cycasin* 0,027% - 0,061% (Wijaya, 1995).



Gambar 1. Penawar jambe (*Cycas Revoluta tumb*)

2.1.2. Cycasin

Gambar 2. Rumus bangun *Cycasin* :



(James and Emil, 1982)

Cycasin merupakan (Methyl-ONN-azoxy) Methyl β -D-glucopyranoside, $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$ yang mempunyai Berat Molekul (BM) 253,22 mol. Komponen aktifnya adalah *Methyl azoxy methanol* dengan *lethal dose* pada tikus 562 mg / kg berat badan (Windholz, 1983).

Cycasin diperkirakan bekerja sebagai sitostatika pengalkilasi pada proses proliferasi sel kanker. Alkilasi adalah penggantian gugus hidrogen pada suatu atom dengan gugus alkil. Mekanisme sitostatika pengalkilasi yang dimaksud adalah alkilasi pada asam nukleat dari DNA. Zat ini setelah pengaktifan menjadi karbanion disamping bereaksi dengan protein juga bereaksi dengan guanin menyebabkan perubahan dari DNA diantaranya, sambung silang (*cross link*), pembentukan basa abnormal, dan pemutusan rantai DNA. Dengan demikian reduplikasi asam nukleat dan pembelahan sel akan terganggu (Mutschler, 1991).

Selain *Cycasin* turunan dari *Hidrasin* (Prokarbasin) dan *Triasin* (Dikarbasin) juga mempengaruhi DNA dengan alkilasi sehingga terjadi depolimerisasi dan metilasi asam nukleat (DNA). Alkilasi terutama pada Guanin, Adenin, dan Sitosin (Spector, 1993). Kerja zat pengalkil hampir sama seperti efek dari sinar pengion,

selain mempunyai sifat menghambat pembelahan sel (sitostatika), juga bersifat mutagenik dan karsinogenik (Wilson and Gisvold, 1982 ; Mutschler, 1991). Menurut James and Emil (1982), sebagai karsinogen *Cycasin* menginduksi sel-sel kanker pada usus, hati, dan ginjal hewan pengerat (*rodent*). Karsinogen yang berasal dari alam seperti *Aflatoksin B1* and *Cycasin* selain menyebabkan kanker pada hewan diperkirakan dapat mengakibatkan kanker pada manusia (Weiss, 1993).

2.2. Kanker

2.2.1. Batasan Pengertian

Dalam pembahasan kanker tidak akan lepas dari *neoplasia*. *Neoplasia* berarti pertumbuhan baru. *Neoplasma* adalah suatu daerah pada jaringan yang pertumbuhannya melebihi normal dan tidak tergantung pada jaringan di dekatnya (Spector, 1993). Menurut Cotran (1984), *neoplasma* adalah masa jaringan abnormal yang tumbuh meluas tidak terkoordinasi dan tetap berkembang walaupun penyebabnya telah dihilangkan.

Sedangkan sel kanker mencakup pengertian sel yang telah berubah morfologi dan fungsi sedemikian rupa sehingga sel tersebut mengalami peningkatan jumlah yang abnormal dan invasif (Nicholson, 1986). Kanker adalah pertumbuhan ganas sebagai masa jaringan yang pertumbuhannya meningkat dan tidak terkoordinasi oleh jaringan normal serta tetap demikian dengan cara yang berlebihan walaupun rangsangan yang menimbulkan perubahan telah hilang (Spector, 1993).

Dalam bukunya *Confronting Cancer*, Wheeler and Selby (1993), menyebutkan bahwa kanker adalah penyakit yang diakibatkan oleh kelainan proliferasi dan differensiasi. Permasalahannya, proliferasi ini tidak seharusnya terjadi, karena proliferasi dari sel kanker adalah proliferasi yang tidak terkendali sehingga mengakibatkan terbentuknya akumulasi sel yang tidak sesuai dengan sel-sel tubuh normal dan juga mengakibatkan diferensiasi yang tidak semestinya. Hal ini akan tampak dengan adanya abnormalitas dan sering terjadi kesalahan pada substansi penyusunnya.

Kanker adalah manifestasi dari sel yang berproliferasi di luar sistem (*framework*) dari kontrol pertumbuhan normal. Kelompok sel ini disebut tumor (benjolan atau *swelling*) yang juga diistilahkan sebagai *neoplasma* (Ville, 1992).

Dalam patobiologi kanker ada beberapa konsep patobiologi kanker yang telah disepakati bersama yaitu :

1. Kanker berkembang dari satu sel.
2. Awal pertumbuhan kanker merupakan kelompok monoklonal
3. Subklonal kanker terjadi karena adanya perubahan gen.
4. Kelainan dasar yang terjadi pada sel kanker berupa kelainan pengendali proliferasi dan diferensiasi yang terjadi akibat kelainan gen.
5. Berhentinya diferensiasi merupakan perubahan biologik kanker multifaktorial.
6. Perkembangan sel kanker merupakan proses tahapan berganda (*multistep*).
7. Kanker yang berkembang progresif akan lebih ganas (Putra, 1993)

2.2.2. Tata Nama

Pada *neoplasia*, taksonomi merupakan petunjuk yang amat penting bagi masa depan pasien, karena berkaitan dengan jenis pengobatan yang akan diberikan. Keputusan taksonomi paling mendasar adalah apakah kelainan tersebut jinak (*benigna*) atau ganas (*maligna*) (Spector, 1993).

Ville (1992), menyebutkan bahwa klasifikasi tumor diidentifikasi mencakup asal organ, identitas histologi jaringan dan perilaku sel kanker tersebut (*benigna* atau *maligna*). Tumor *benigna* dan tumor *maligna* dibedakan oleh klasifikasi yang spesifik, masing-masing istilah memiliki arti khusus.

Tabel 1. Klasifikasi tumor *benigna* dan *maligna* adalah sebagai berikut :

Jaringan Asal	Benigna	Maligna
Epitel	Adenoma	karsinoma
	Papiloma	
	Naevus berpigmen	melanoma maligna
Mesenkim		
Jaringan ikat	Fibroma	fibrosarkoma
Otot polos	Leiomioma	leiomiosarkoma
Otot skelet	Rabdomioma	rabdomiosarkoma
Jaringan ikat	Miksoma	miksosarkoma
Kartilago	Khondroma	khondrosarkoma
Lemak	Lipoma	liposarkoma
Tulang	Osteoma	osteosarkoma
Pembuluh darah	Angioma	angiosarkoma
Jaringan limfoid	-	limfoma
Jaringan hemopoid	-	leokemia
Mesotel	-	mesotelioma
Mening	Meningioma	-
Sel glia SSP	-	glioma
Selubung saraf	Neurofibroma	neurofibrosarkoma

(Spector, 1993)

Tabel 2. Ciri-ciri khas tumor *benigna* dan *maligna* antara lain sebagai berikut :

Benigna	Maligna
Tumbuh lamban	Tumbuh cepat
Tidak infiltrasi	Infiltrasi
Menyerupai jaringan asal	Berbeda dengan jaringan asal
Sel-sel normal	Sel-sel abnormal
Tidak menyebar jauh	Menyebar jauh
Hanya membunuh jika merusak	Selalu membunuh jika tidak
Fungsi vital	Cepat diobati

(Spector, 1993)

2.2.3. Penyebab Kanker

Pengamatan terhadap penyebab kanker telah dimulai sejak abad ke-17. Ahli bedah Inggris Percival Pott, pada tahun 1775 mengadakan pengamatan pada kanker skrotum yang sering terjadi pada manusia. Juga pada akhir abad ke-18, ahli-ahli kesehatan memperkirakan adanya kemungkinan hubungan antara menghisap tembakau dan asap, dengan kanker pada hidung dan mulut. Pada abad ke-19 para ahli kesehatan dan ahli bedah mengadakan studi adanya hubungan sejarah reproduksi dan seksual terhadap terjadinya kanker uterus (Ville, 1993).

Negara dan masyarakat tertentu juga memiliki faktor penyebab kanker yang bervariasi. Di negara-negara Eropa kanker hati sering dijumpai di Yunani, Perancis, Itali dan Spanyol. Sedangkan kanker laring banyak terjadi di Perancis, Spanyol, Italia dan Portugal (Weller and Selby, 1993). Keanekaragaman geografis dalam hubungan dengan kejadian di seluruh dunia menyebabkan Doll dan Peto menaksir bahwa palling tidak 65% kematian oleh kanker dipengaruhi oleh faktor lingkungan (30% oleh faktor spesifiknya). Hubungan kanker terhadap usia juga merupakan informasi yang cukup penting, karena kejadian kanker meningkat dengan bertambahnya usia. Hubungan antara status sosial ekonomi dengan kanker sangat rumit. Dalam populasi yang agak homogen seperti di Inggris dan Amerika Serikat, kebanyakan kanker (kecuali kanker payudara dan ovarium) lebih lazim terjadi pada orang-orang kebanyakan dan kurang terdidik. Karsinoma usus besar menunjukkan korelasi linear antara kejadian-kejadian yang dikoreksi, usia dan indeks kemakmuran (Wheeler and Shelby, 1993).

Perbedaan mencolok dalam hubungan antara kanker, jabatan, kebiasaan, geografi dan usia semua menekankan bahwa bagian terbesar penyakit kanker, secara keseluruhan atau paling tidak terutama disebabkan oleh faktor lingkungan. Lingkungan hidup mencakup semua keadaan di daerah tempat hidup kita, baik alamiah maupun biologi antara lain :

a. Pekerjaan.

Kontak dengan karsinogen karena pekerjaan pada umumnya disebabkan oleh radiasi ionisasi, karsinogen kimia dan mineral ditempat pekerjaan.

b. Tempat tinggal.

Kadar karsinogen yang tinggi dalam lingkungan tempat tinggal baik dalam tanah, air, maupun udara.

c. Gaya hidup (*life style*).

Makan makanan yang menambah resiko terserang kanker antara lain :

- lemak hewani tinggi menyebabkan kanker payudara dan kanker colon.
- Makanan diasap atau dipanggang menyebabkan kanker esopagus dan kanker lambung.
- Pengawet makanan nitrit menyebabkan kanker usus.

d. Minuman keras.

Minuman beralkohol meningkatkan resiko terhadap kanker.

e. Merokok.

Kebiasaan merokok dapat mengakibatkan kanker pada saluran pernafasan dan paru-paru.

f. Menginang.

Menginang dapat menyebabkan kanker pada mulut.

g. Terik sinar matahari

Paparan sinar matahari (sinar ultra violet) bisa menimbulkan kanker pada kulit. Sinar matahari yang terik umumnya terdapat didaerah tropis (Sukardja, 1993).

Faktor-faktor yang telah diuraikan merupakan kausa epidemi secara umum, sedangkan penyebab kanker secara spesifik dapat diuraikan sebagai berikut :

1. Virus

Terdapat tiga kelompok penting virus yang telah diasosiasikan dengan transformasi sel *in vitro* dan dengan *neoplasia in vivo*.

Tabel 3. Virus onkogenik

Jenis virus	Jenis penyakit	Menyerang pada
Virus DNA besar		
Adeno Herpes	Saimari, ateles	Bangsa kera dan monyet
	Marek	Ayam
	Lucke	Katak
	Herpes simplek (?)	Manusia
	Epstein Barr (?)	Manusia
	HBLV - 1 (?)	Manusia
	CMV (?)	Manusia
Virus DNA kecil		
Papova	Polioma	Mencit
	Papiloma	Manusia, lain-lain.
	SV40	Rodensia
Hepadna	Hepatitis B	Manusia
Virus RNA		
Retro virus	Type B	Virus tumor kelenjar mammae mencit
	Type C	Virus sarkoma burung (Rous)
		HTLVI
		Virus leukemia kucing

(Spector, 1993)

2. Hormonal

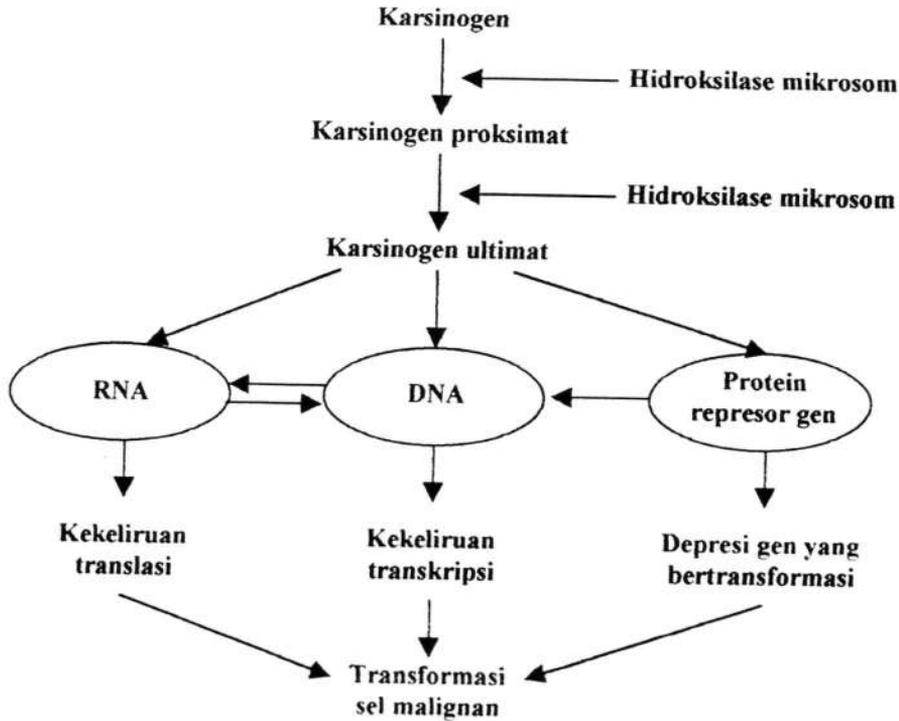
Adaptasi fisiologis terhadap perubahan kadar hormon dalam tubuh terkadang menjadi permanen dan sering disertai perubahan struktural. Organ-organ tertentu dalam tubuh menanggapi hormon seperti estrogen, testosteron atau prolaktin dengan *hiperplasia* dan *hipertrofia*. Hal ini terjadi karena adanya percepatan memasuki fase pembelahan sel dan siklus sel yang diperpendek. Kejadian ini, bila berlangsung terus menerus akan mempengaruhi kontrol

pertumbuhan normal, sehingga timbul kecenderungan untuk menjadi kanker. Hormon yang dalam jumlah tertentu potensial menimbulkan kanker diantaranya adalah estron, estradiol, testosteron dan tiroid. Target organ seperti payudara, uterus, dan prostat merupakan lokasi lazim bagi kanker (Sukardja, 1993).

3. Bahan Kimia

Ada sejumlah zat kimia yang diketahui karsinogenik pada hewan dan karenanya secara teoritis karsinogenik pada manusia antara lain : 1. Amin aromatik misalnya naptilamin, 2. Pewarna azo (*azodyes*), 3. Polisiklik aromatik hidrokarbon seperti *Benzo(a)pyrene* (BP), *Chrysene*, *Dimenthyl benzoanthracen* (DMBA), 4. N-nitro samin, 5. Triasin, 6. Hidrasin, 7. Torotrost dan bahan-bahan dari alam seperti, 8. *Cycasin*, 9. *Aflatoksin* dan lain-lain (Spector, 1993; Grunberger and Goff, 1987; Yank and Silverman, 1988)

Gambar 2. Cara zat kimia menginduksi kanker dalam sel tubuh



(Spector, 1993)

4. Genetik

Kejadian kanker karena faktor genetik cenderung langka, kebanyakan terjadi oleh sindrom pecahnya kromosom yang autosomnya mengalami *aberasi* dan *reparasi* DNA cacat, diantaranya *Seroderma pigmentosa*, *Anemia fankoni*, *Ataksia telengiektasis* dan *Sindrom bloom*. Contoh kanker yang disebabkan oleh diwariskannya gen sederhana dan menunjukkan transmisi Mendell melalui generasi, antara lain *Retinoblastoma* dan *Poliposus adematosa familial*. Keganasan

yang ditentukan secara genetis diharapkan dapat hilang sendirinya oleh seleksi alamiah (Spector, 1993).

5. Radiasi

Radiasi elektromagnetik seperti sinar ultraviolet, sinar-x dan radiasi partikel misal elektron, neutron dan sinar- α dapat menyebabkan kanker pada manusia. Radiasi sinar ultraviolet membentuk ikatan antara pasangan basa yang berdekatan di dalam DNA sel dengan pembentukan Timin abnormal. Ketiadaan enzim yang secara normal mereparasi cacat DNA menimbulkan mutasi sehingga timbul kanker. Radiasi sinar-x terkenal sebagai karsinogen poten. Banyak perintis awal bidang terapi radiasi termasuk Roentgen, menderita kanker kulit maupun leukemia (Spector, 1993).

6. Mineral

Mineral seperti ; *Amosit, Crocidolite, Chrysotile, Actinolite, Anthophyllite, Tremolite* dan *Asbestos semen* merupakan karsinogen mineral yang dapat digunakan dalam eksperimen. Para pekerja pabrik yang menghasilkan bahan-bahan tersebut sangat berpotensi terserang kanker secara kronis (Brown,1991).

Dalam *National Cancer Control Program* (Anonimus, 1995), disebutkan bahwa perubahan karakteristik selular kanker diinisiasi oleh berbagai tingkatan interaksi antara faktor agen (*eksternal*) dan faktor host (*internal*).

Faktor *eksternal* meliputi :

1. Fisika : radiasi solar, radiasi pengion
2. Kimiawi : vinyl chloride, 2 naphthylamine
3. Biologi : virus hepatitis B, virus human papilloma

Faktor *internal* meliputi :

1. Genetik
2. Hormonal
3. Sistem imunitas

2.2.4. Onkogenesis

Dalam genom normal banyak gen yang memberi kode untuk protein pengatur, jika gen ini diinterpretasikan salah dalam arti terlalu banyak atau terlalu sedikit, atau diekspresikan pada saat yang tepat, jumlah yang tepat namun bentuknya abnormal. Kombinasi hal-hal tersebut kemudian dicerminkan dalam fenotip abnormal dan perilaku abnormal seperti proliferasi dan atau differensiasi berlebihan. Konsep ini menggarisbawahi hipotesis onkogenesis.

Onko berarti kanker, gen berarti pembawa atau penyebab. Oncogen memacu sekelompok sel mengalami transformasi menjadi sel kanker (Oldham, 1992). Onkogenesis merupakan suatu proses pembentukan sel-sel kanker melalui serangkaian mekanisme yang diinduksi oleh rangsangan tertentu (Spector, 1993).

2.2.5. Perubahan dan Pertumbuhan Sel Kanker

Berkembangnya sel normal menjadi kanker maligma tidak hanya terjadi dalam satu tahap. Terdapat beberapa perubahan (*mutasi*) pada petunjuk gen, tetapi mungkin juga ada yang tidak menyebabkan hambatan atau perubahan struktur gen, dinamakan "*epigenetic*" (Vile, 1993).

Sel kanker terbentuk melalui beberapa tahap yang digolongkan menjadi *inisiasi*, *promosi*, dan *progresi*

Tabel 4. Tahapan Karsinogenesis

Tahap	Karakteristik
Inisiasi	Irreversibel Mengadakan fiksasi Berkembang tanpa ambang
Promosi	Reversibel Modulasi lingkungan Respon maksimal terbatas
Progresi	Irreversibel Tanpa pembelahan somatik Kariotipe progresif yang tak stabil

(Lee, 1993)

Sel kanker dapat menyebar ke organ-organ dan jaringan-jaringan lain dengan ekstensi langsung maupun dengan cara invasi yang disebut metastasis (Spector, 1993). Metastasis merupakan suatu perkembangan implan sekunder, tanpa berhubungan dengan kanker primernya (Robbins, 1987). Sedang menurut *Dorland's Illustrated*

Medical Dictionary adalah, *transfer of diseases from one organ or part to another not directly connected with it* (Anonimus, 1994).

Beberapa cara penyebaran sel kanker antara lain dengan :

1. Perkontinuitatum.

Sel kanker mempunyai kemampuan bergerak secara amoeboid sehingga dapat berekstensi langsung membentuk anak sebar di jaringan sekitarnya.

2. Limfogen.

Penyebaran melalui aliran limfe.

3. Hematogen.

Infasi ke dalam pembuluh darah dan menyebar mengikuti aliran darah.

4. Transluminal.

Penyebaran sel kanker melalui lumen, misal kanker pada ginjal melalui ureter menyebar ke kandung kemih.

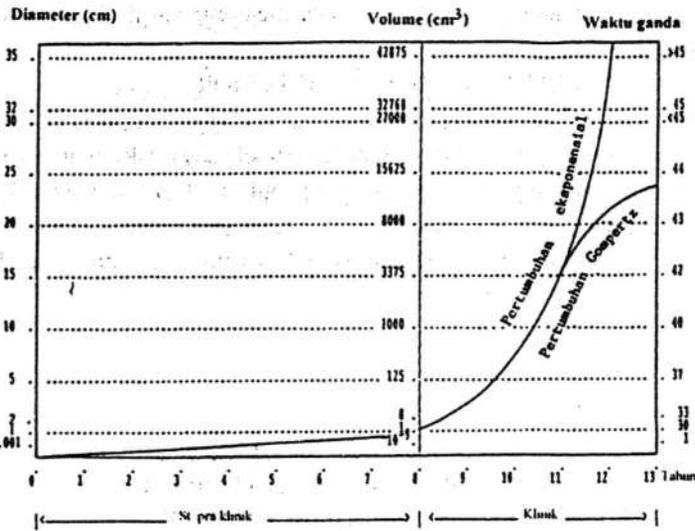
5. Transerosa.

Sel kanker menyebar melalui rongga serosa menuju tempat yang lebih rendah misal kanker lambung menyebar ke pelvis.

6. Iatrogen.

Tindakan tindakan yang dapat menimbulkan pecahnya kapsul sel kanker seperti, palpasi terlalu keras maupun insisi pada tumor.

Gambar 4. Grafik pertumbuhan sel kanker



(Sukardja, 1996).

Sel-sel kanker dapat dipelihara dalam media buatan pada inkubator atau diinduksi secara eksperimental dalam tubuh hewan dengan onkogen atau karsinogen (Anonimus, 1966).

2.2.6 Reaksi Immunologis pada sel kanker

Pada kanker ditemukan 2 macam imunogen yaitu *Tumor Associated Antigen* (TAA) dan *Tumor Specific Antigen* (TSA). TAA merupakan imunogen yang dapat dijumpai pada sel normal dalam jumlah sedikit, tetapi imunogen ini meningkat pada sel kanker, sedang TSA merupakan imunogen yang hanya dijumpai pada sel kanker. Imunogen ini merangsang terbentuknya respon imun tubuh.

Pada transplantasi jaringan sering terjadi penolakan karena adanya mekanisme imunologik yang membedakan *self* dan *non self*. Sel kanker pada dasarnya

merupakan benda asing bagi tubuh sehingga sel kanker dapat membangkitkan respon imun. Respon yang mampu mengendalikan maupun menghancurkan perkembangan sel kanker ini disebut *immune surveillance* (Hokama and Nakamura, 1982).

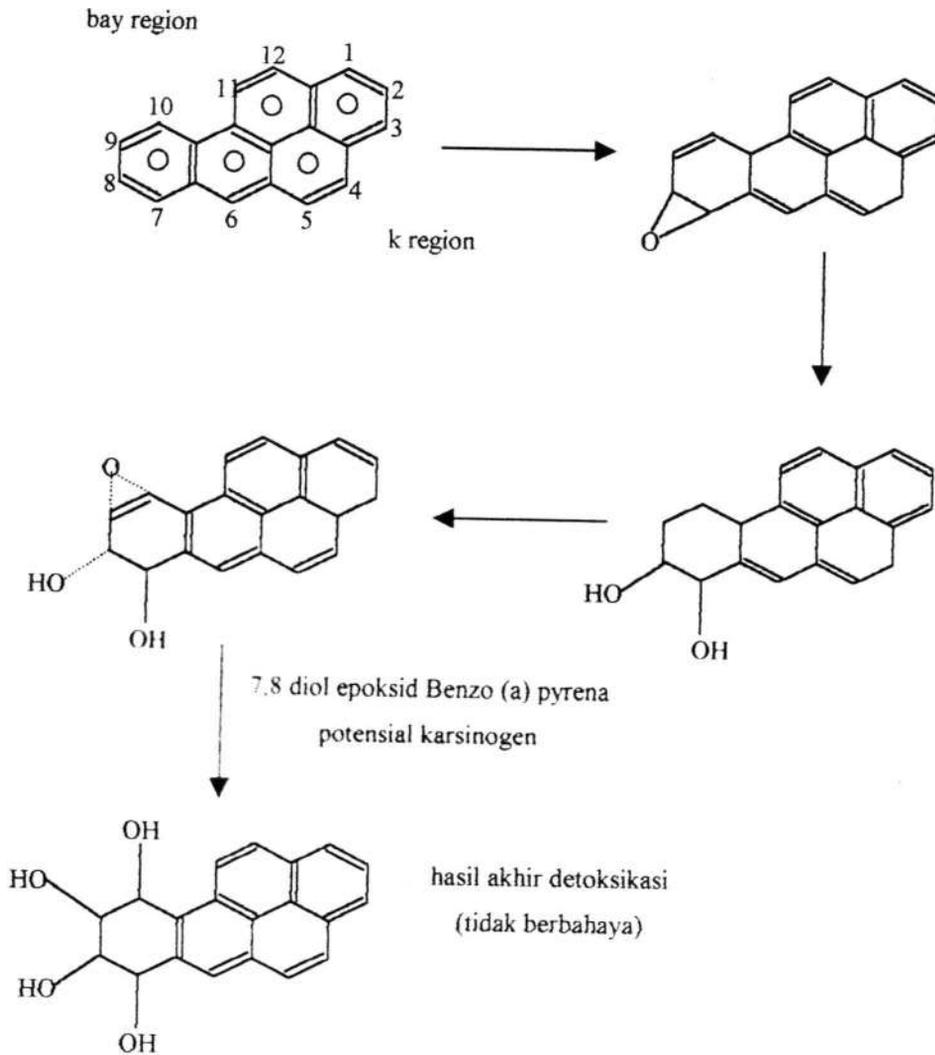
Sel yang terlibat dalam *immune surveillance* pada penyakit kanker, terutama dari limfosit T atau Cytolitik T Lymphocyt (CTL), sel Natural Kiler (NK) dan Makrofag. Walaupun pertahanan tubuh terhadap sel kanker sudah sedemikian rupa, tetapi masih terdapat sel kanker yang mampu menghindar dari penghancuran yang dilakukan oleh *immune surveillance* tubuh (Putra, 1993)

2.2.7. Induksi Sel Kanker dengan *Benzo(a)pyrene*

Benzo(a)pyrene adalah zat kimia yang dapat menginduksi sel-sel normal menjadi sel kanker. *Benzo(a)pyrene* sebagai zat karsinogen hidrokarbon aromatik poli inti akan dimetabolisir menjadi senyawa antara bentuk epoksidnya oleh enzim hidroksilase mikrosom. Epoksid pada ikatan rangkap merupakan daerah dengan kerapatan elektron paling tinggi dan paling reaktif (Pudjianto, 1997).

Mekanisme karsinogenesis ini berhubungan dengan karsinogen dan metabolitnya, dan perubahan ekspresi onkogen atau struktur onkogen yang akan segera membentuk keadaan kanker. Merujuk laporan Brooker dan Lawley, 1964, menunjukkan adanya hubungan antara potensi relatif karsinogen dari polisiklik aromatik hidrokarbon dan derivatnya, yang dapat menimbulkan perubahan struktur DNA pada kulit hewan mencit secara *in vivo*, membentuk kanker dalam waktu yang singkat (Grunberger and Goff, 1987).

Gambar 5. Reaksi metabolisme *Benzo(a)pyrene*.



(Grunberger & Goff, 1987; Shenk & Silverman, 1988; Spector, 1993)

Untuk memperoleh hewan coba yang menderita kanker mencit diinduksi dengan larutan *Benzo(a)pyrene* dalam *Oleum olivarum* dengan konsentrasi larutan 0,3% (b/v) (Zainuddin, 1981).

BAB III

MATERI DAN METODA

3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Jl Dharmawangsa Dalam Selatan Surabaya, 15 Juli – 25 Oktober 1998.

3.2. Materi Penelitian

3.2.1. Bahan - bahan

Daun Penawar jambe (*Cycas Revoluta tunb*), diperoleh dari Balai Materi Medica Batu Malang berupa daun tanaman segar. Hewan coba digunakan mencit betina strain Balb-C yang diperoleh dari Pusvetma Surabaya. *Benzo(a)pyrene* dari Sigma Chemical co. Jerman. *Oleum olivarum* dari Apotik Kimia Farma Surabaya. Klorofom, Formalin 10%, Lilin (wax), Air mineral, dan Konsentrat buatan Phokphan 593.

3.2.2. Alat-Alat

Kandang, plastik dan kasa kawat, sarung tangan plastik, kertas saring, alat suntik 1,0 ml dan 3,0 ml (*Terumo syringe disposable non pyrogenic*), timbangan Ohaus dan timbangan elektrik, erlemeyer pyrek 300 ml dan 800 ml, Pengaduk, scalpel, Autoclave, penangas, Vial 5 ml dan 250 ml, Oven listrik modifikasi lab. IMT FKH Unair, dan mesin penggiling.

3.3. Metode Penelitian

3.3.1. Pendahuluan

3.3.1.1. Penyiapan hewan coba

Homogenisasi sampel memperhatikan, umur 6 minggu, berat 21 gram, jenis kelamin betina. Hewan coba dipelihara dalam bak plastik beralas sekam dengan tutup kasa kawat dan diletakkan dalam kandang 4 x 5 meter. Masa adaptasi hewan coba selama 3 hari.

3.3.1.2. Penyiapan bahan uji/infusum

Daun Penawar jambe (*Cycas Revoluta tunb*) segar dicuci dan dipotong-potong, tulang daun dibelah tipis, dianginkan 24 jam kemudian dikeringkan dalam oven selama 24 jam.

Daun kering diserbuk dengan mesin penggiling, setelah itu ditimbang dan ditambahkan aquadest. Dalam erlemeyer 800 ml dijerang di atas kompor listrik dengan api kecil (skala 3) sampai mencapai suhu 90°C selama 15 menit (Joenoos, 1995). Infusum disaring dengan kertas saring, dimasukkan vial 250 ml dan disterilkan. Selama penggunaan disimpan dalam lemari es. Infusum dibuat dalam 3 konsentrasi 50% b/v (50 gram dalam 100 ml aquadest), 75% (75 gram dalam 100 ml aquadest) dan 100% (100 gram dalam 100 ml aquadest).

3.3.1.3. Penyiapan Bahan Induksi

Sediaan larutan 30 mg *Benzo(a)pyrene* dalam 10 ml *Oleum olivarum* untuk induksi sel kanker. Dipanaskan diatas penangas dan diaduk hingga larut, setelah agak dingin dibagi sepuluh masing masing dimasukkan dalam vial 5 ml dan disterilkan dalam autoclave.

3.3.2. Tahap Induksi

3.3.2.1. Tahap Penyuntikan Bahan Induksi

Induksi dilakukan dengan menyuntikkan (0,1 ml) larutan (0,3%) *Benzo(a)pyrene* dalam *Oleum olivarum* secara *subkutan* di daerah *interskapular* tiap 2 hari sebanyak 10 kali (Abe, 1976).

3.3.3. Tahap Terapi

Terapi dilakukan pada saat *neoplasma* mencapai volume rata-rata 0,8 – 0,9 cm³ (dicapai dalam waktu 2 bulan setelah penyuntikan bahan induksi yang terakhir). Diberikan dosis infusum sebanyak 1 ml secara peroral menggunakan alat suntik berujung tumpul. Dosis diberikan dengan interval 2 hari sebanyak 10 kali.

3.3.4. Pengukuran Volume Benjolan Sel Kanker

Pengukuran volume benjolan sel kanker dilakukan 2 kali pada awal dan akhir terapi. Volume benjolan sel kanker diukur dengan menggunakan malam (wax) yang dibuat membentuk benjolan kanker dengan cara menempelkan malam pada benjolan

kanker sehingga membentuk ukuran benjolan kanker. Malam diangkat dan diisi air menggunakan alat injeksi 3,0 ml. Volume kanker diketahui dengan skala banyaknya air yang dikeluarkan pada alat injeksi.

3.3.5. Pembuatan Preparat Histopatologi

Preparat dibuat dari jaringan kulit yang terserang kanker. Hewan dieutanasia dengan kloroform, kemudian benjolan sel kanker diangkat keseluruhan menggunakan skalpel. Media pengawet yang dipakai adalah fomalin 10%. Preparat dibuat dengan pewarnaan rutin Hematoksilin eosin yang dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

3.4. Rancangan Penelitian dan Analisis Data

Hasil pengukuran volume kanker dianalisis dengan uji statistik Analisis Varian dengan Rancangan Acak Lengkap dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (Least Significan Test $p \leq 0,05$) (Kusriningrum, 1989).

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Tabel 5. Hasil pengukuran volume benjolan sel kanker, sebelum dan sesudah terapi, (satuan dalam sentimeter kubik).

Ulangan	K		P ₁		P ₂		P ₃	
	Awal	Akhir	Awal	Akhir	Awal	Akhir	Awal	Akhir
1	1,0	1,7	1,1	2,3	1,0	0,6	1,1	0,8
2	0,9	1,4	0,8	0,6	1,3	0,8	1,2	0,9
3	1,0	1,3	0,9	0,8	0,9	0,5	0,8	0,2
4	0,7	0,9	0,9	0,9	0,9	0,2	0,8	0,4
5	0,9	1,3	0,8	0,4	0,9	0,2	0,7	0,2
6	0,7	1,0	0,7	0,4	0,7	0,2	0,8	0,2
\bar{X}	0,87	1,26	0,87	0,90	0,95	0,42	0,90	0,45

Tabel 6. Selisih volume sebelum dan sesudah terapi, Simpangan baku (SD) dan Simpangan galat (SE)

Ulangan	K	P ₁	P ₂	P ₃
1	0,70	1,20	- 0,40	- 0,30
2	0,50	- 0,20	- 0,50	- 0,30
3	0,30	- 0,10	- 0,40	- 0,60
4	0,20	- 0,0	- 0,70	- 0,40
5	0,40	- 0,40	- 0,70	- 0,50
6	0,30	- 0,30	- 0,50	- 0,60
\bar{X}	0,4000	0,3330	- 0,5333	- 0,4500
SD	0,1789	0,5099	0,1366	0,1378
SE	7,3029	0,2081	5,5777	5,6273

Hasil pemeriksaan pada preparat histopatologi didapatkan gambaran sebagai berikut :

1. Sebelum terapi neoplasia terjadi hampir pada semua tipe sel, pada sel-sel berlapis pipih epidermis, sel-sel melanosit, sel-sel pada stratum papilare, glandula sebacea, muskulus arektor pili, glandula sudorifera, ujung-ujung syaraf pada korpuskel Meisner dan Vater pacini, stroma pada stratum retikularis, sel-sel endotel pembuluh darah vena maupun arteri dan lapisan lemak pada hipodermis. Penebalan lapisan epidermis dan dermis diikuti perkembangan dan perubahan karakteristik sel menjadi ganas. Hiperkeratosis dan nekrose pada lapisan epidermis. Bentuk ukuran dan jumlah lapisan sel meningkat. Inti piknotis dan hiperkromatis banyak ditemukan, beberapa terjadi kariorheksis dan kariolisis, ada pula sel dengan inti ganda atau inti dalam bentuk oval dan irregular, pada lapangan pandang banyak sel dengan inti hiperkromatis dengan perbandingan sitoplasma inti hampir 1 : 1. Ditemukan sel-sel pada fase mitosis dalam jumlah banyak.
2. Setelah terapi neoplasia masih terjadi terutama pada lapisan epidermis. Penebalan mulai berkurang dan tampak bentukan jaringan ikat pada lapisan dermis. Hiperkeratosis dan nekrose menipis, tidak setebal sebelum terapi. Karakteristik sel-sel ganas masih ada, hanya mulai terjadi penekanan yang tampak jelas pada lapisan dermis. Sel-sel lemak masih mengalami neoplasia namun agak berkurang.

BAB V

PEMBAHASAN

Dari penghitungan statistik menggunakan Uji Anova ($p < 0,05$) didapat $F_{hitung} = 10,98$ dan $F_{tabel} = 3,10$ $F_{hitung} > F_{tabel}$, sehingga dapat disimpulkan adanya beda nyata antar kelompok perlakuan. Dengan Uji Beda Nyata terkecil (Least significant test $p \leq 0,05$), efek penekanan proliferasi sel kanker paling optimal terjadi pada infusum dengan konsentrasi 75% (P_2).

Pada semua anggota kelompok kontrol terjadi peningkatan volume benjolan sel kanker dengan rata-rata $0,4000 \text{ cm}^3$ selama periode terapi. Sementara untuk P_1 dengan konsentrasi infusum 50%, terdapat pertumbuhan rata-rata $0,3330 \text{ cm}^3$, meskipun anggota kelompok ini sebagian besar menunjukkan penekanan, terdapat pertumbuhan yang cukup besar pada salah satu anggota sehingga mempengaruhi rata-rata kelompoknya, dengan selisih $1,20 \text{ cm}^3$ bahkan melebihi pertumbuhan dari kelompok kontrol. Hal ini dimungkinkan faktor individu yang sangat berperan, misal pada sistem imunitas maupun genetik. Sehingga walaupun faktor lingkungan dan perlakuan sama belum dapat mengendalikan faktor internal individu. Pada P_2 dengan konsentrasi 75% semua anggota mengalami penekanan proliferasi yang ditandai dengan selisih negatif pada semua anggota dengan rata-rata $-0,5333 \text{ cm}^3$. Pengamatan secara morfologis tampak nyata benjolan mengecil sampai hampir tak terlihat kecuali dengan palpasi pada daerah tumor. Untuk P_3 dengan konsentrasi

100% semua anggota juga mengalami penekanan proliferasi dengan selisih negatif rata-rata $-0,4500 \text{ cm}^3$. Pada perlakuan ini rata-ratanya lebih besar dari P_2 , ada beberapa kemungkinan yang mempengaruhi antara lain dari pengamatan kondisi umum hewan coba. Pada P_3 tampak kelemahan (*over fatigue*) dan hewan coba banyak mengalami nekrose. Sedang pada P_2 meskipun hewan coba mengalami kerontokan rambut (*alopecia*) namun hanya terjadi nekrose ringan.

Bagaimana perubahan yang nampak pada sel kanker, harus dikuatkan secara histologi, meliputi perubahan seluler pada organ. Walaupun pengamatan pre-post experimental pada penelitian ini tidak dapat dilakukan pada setiap individu, namun diharapkan telah mewakili gambaran umum tiap perlakuan percobaan. Masing-masing perlakuan diambil 1-2 sampel secara acak sebelum dan sesudah terapi.

Secara histopatologis, induksi tumor dengan *Benzo(a)pyrene* menghasilkan karakteristik keganasan sebagai berikut, inti sel hiperkromasi dengan ukuran inti membesar relatif terhadap sitoplasma, terdapat aktivitas mitosis yang cukup tinggi, bentukan sel-sel pleiomorfik menandakan differensiasi yang buruk, inti sel yang berdegenerasi menampakkan gambaran piknotis, karioreksis dan kariolisis.

Karakteristik tersebut pada pengamatan lebih lanjut juga menampakkan bentukan-bentukan abnormal, dimana sebagian sel membentuk formasi berlian (pearl shape), membentuk ekor panjang menyerupai kecebong (*tad pole*), terdapat vakuolisasi abnormal pada sitoplasma, terdapat sel raksasa (*giant cell*), dan diemukan ketidakteraturan bentuk dari sel-sel dibanding sel normal.

Dua ciri histologis fundamental kanker ialah pertama, *abnormalitas arsitektural*, yakni menurunnya kemampuan membentuk struktur yang wajar seperti asinus kelenjar, kedua *abnormalitas sitologis*, yakni sel-sel kanker itu sendiri abnormal dalam sejumlah cara, misal perbandingan ukuran inti terhadap sitoplasma biasanya meningkat dan jumlah kromatin inti yang bertambah mengakibatkan hiperkromatik. Disamping kedua hal tersebut salah satu ciri khas sel maligna adalah adanya infiltrasi atau invasi, sel-sel menjadi kehilangan orientasi terhadap sel-sel lain di jaringan yang mengelilinginya

Jaringan neoplasma ganas menampilkan dispolaritas atau disorientasi arsitektural yang kacau dengan gambaran pleiomorfik oleh adanya anisositosis dan anisokaryosis. Batas tegas antar sel menghilang, dengan berkurangnya adhesi kohesi antar sel mempermudah terlepasnya sel-sel dari ikatan jaringannya (berpengaruh pada proses metastasis).

Beberapa pakar mengemukakan bahwa perubahan yang diakibatkan oleh sel kanker pada jaringan bersifat irreversibel dan sel kanker tidak dapat dikatakan hilang sama sekali melainkan berkurang secara logaritmis setelah mencapai kurang lebih 10^5 baru dapat dieliminasi oleh sistem imun tubuh, sel kanker ini meskipun dalam jumlah yang sangat kecil dapat berkembang kembali bila memungkinkan. Tiga hal yang ikut terlibat adalah kualitas sel kanker, kondisi lingkungan mikro dan kualitas *immune surveillance* saat itu. Sel kanker akan tumbuh lebih cepat bila berada di lingkungan mikro yang dapat memenuhi kebutuhannya dan tubuh mempunyai *immune*

serveillance yang jelek, hal ini merupakan salah satu acuan mengapa pada perlakuan P₁ dimana terdapat individu yang pertumbuhannya meningkat dengan cepat melebihi perlakuan lain, bahkan lebih tinggi dari rata-rata kelompok kontrol.

Manifestasi non metastatik sel kanker merupakan faktor yang ikut mempengaruhi kondisi umum tubuh, sehingga dapat mempengaruhi respon pengobatan yang dilakukan. Manifestasi ini dapat bersifat lokal maupun regional.

Manifestasi lokal yang dapat diamati dari penelitian ini antara lain adanya massa jaringan abnormal hasil proses neoplasia yang tumbuh aktif membentuk tumor dapat mengakibatkan hambatan vaskularisasi. Bersamaan dengan gangguan enzimatik maupun hormonal mengakibatkan timbulnya nekrosis dan infeksi sekunder lain. *Alopecia* terjadi karena terlepasnya sel-sel rambut yang mati. Nekrosis lebih lanjut dapat menyebabkan obstruksi, ulserasi dan infeksi.

Manifestasi regional yang mungkin dapat terjadi adalah : *Anemia*, kehilangan darah yang cukup banyak oleh perdarahan maupun efek penekanan produksi darah pada susunan tulang oleh sel kanker. *Cachexia*, sangat kompleks dan bervariasi diakibatkan adanya metastasis, obstruksi pada tubuh, gangguan metabolisme, maupun gangguan psikologis. *Efek dari produk tumor*, seperti diketahui sel-sel kanker menghasilkan beberapa hormon, protein antigen, enzim, growth factor, amin dan petanda tumor (*tumor marker*) (Lewis dan Barton, 1993) yang dapat menimbulkan berbagai gangguan sistem organ yang disebut *syndroma para neoplastik*.

Adanya faktor-faktor sifat pertumbuhan sel kanker, kualitas *immune surveillance*, serta manifestasi non metastatik akan mempengaruhi hasil terapi infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta tunb*), sebagai antiproliferasi sel kanker yang diinduksi dengan *Benzo(a)pyrene*, mengingat faktor-faktor tersebut akan mengakibatkan perbedaan respon yang diberikan pada masing-masing perlakuan.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Infusum daun *Cycas revoluta tumb* dapat menghambat proliferasi sel kanker yang diinduksi dengan *Benzo(a)pyrene* pada mencit.
2. Dosis efektif diperoleh pada konsentrasi infusum 75% (P₂).

Saran

1. Diadakan penelitian lanjutan dalam bentuk lain sediaan obat.
2. Dilakukan pengembangan untuk digunakan secara klinis pada hewan dan manusia.
3. Diamati perubahan atau efek samping obat yang merugikan penderita.
4. Penetapan kadar dengan metode yang lebih teliti.

RINGKASAN

Leni Sri Lestari

Penawar jambe (*Cycas revoluta tumb*) dengan bahan aktif *Cycasin* adalah salah satu tanaman obat tradisional yang digunakan sebagai obat antikanker. *Cycasin* merupakan bahan aktif yang dapat menghambat laju pembelahan sel namun juga bersifat mutagenik dan karsinogenik. *Cycasin* diperkirakan bekerja sebagai sitostatika pengalkilasi pada asam nukleat DNA.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta tumb*) dapat menghambat proliferasi sel kanker yang diinduksi dengan *Benzo(a)pyrene* pada mencit dan dosis efektif diantara variasi dosis yang diberikan.

Tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi, Tahap pendahuluan, Tahap induksi dan Tahap terapi. Pengamatan dilakukan dengan pengukuran volume benjolan sel kanker dan pemeriksaan histopatologi.

Hewan coba 28 ekor mencit strain Balb-C berumur 6 minggu dengan berat 21 gram berjenis kelamin betina diadaptasikan selama 3 hari. Induksi dilakukan secara subkutan pada daerah interskapular menggunakan 0.1 ml larutan *Benzo(a)pyrene* 0,3% dalam *Oleum olivarum* (b/v), setelah tumbuh benjolan sel kanker volume diukur dengan wax (malam). Selanjutnya pada tahap terapi hewan coba dibagi

menjadi empat perlakuan yaitu kontrol (K), pemberian infusum daun Penawar jambe (*Cycas revoluta tunb*) dengan konsentrasi 50% (P₁), 75% (P₂) dan 100% (P₃). Terapi dilakukan dengan memberikan infusum 1 ml per oral dalam interval 2 hari sebanyak 10 kali per ekor pada P₁, P₂ dan P₃. Volume akhir diukur 2 hari setelah terapi terakhir diberikan. Dari masing-masing perlakuan diambil 1-2 sampel secara acak untuk prepat histopatologi, pada awal dan akhir terapi.

Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan volume benjolan sel kanker. Dari perhitungan statistik didapat $F_{hitung} > F_{tabel}$ sehingga dapat disimpulkan adanya beda nyata antar kelompok perlakuan. Dosis efektif dalam penelitian ini diperoleh pada konsentrasi 75% (P₂).

Dari penelitian ini maka disarankan agar diadakan penelitian lanjutan dalam bentuk sediaan obat lain. Dilakukan pengembangan untuk digunakan secara klinis pada hewan dan manusia. Diamati perubahan atau efek samping obat yang merugikan penderita, juga dilakukan penetapan kadar dengan metode yang lebih teliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus, 1966. *Trends in Cancer Research*, WHO, Geneva.
- Anonimus, 1995. *National Cancer Control Program*, WHO, Geneva
- Anonimus, 1983. *Pemanfaatan Tanaman Obat*, Depkes RI. Jakarta.
- Anonimus, 1994. *Dorland's Medical Dictionary*, 28th edition. WB Saunders Company, Philadelphia.
- Atmodjo A.P., 1988. *Patologi Neoplasia dan Neoplasma*. EGC Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta
- Brown. R.C. 1991. *Mechanisms in Fibre Carcinogenesis*, Plenum Press New York. 447 – 454.
- Cotran R.S., Robins S.L., 1984. *Pathologic Basic of Diseases*, 4th edition, WB Saunders Company, London.
- Cowdry E.V., 1955, *Cancer Cells*, W.B Saunders Company, Philadelphia.
- Griffiths, J.D., and Salsbury AJ. 1991, *Circulating Cancer Cells*, Charles C Thomas Publisher, Illionis.
- Grunberger D and Goff S.P. 1987. *Mechanisms of Celullar Transformation by Carcinogenic Agents*. Pergamon Press. UK.
- Hokama Y and Nakamura R, 1982. *Immunology and Immunopathology*. Little Brown and Company. Boston.
- James F.H., dan Emil F., 1982. *Cancer Medicine*, 2nd edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Joenoës, N.Z., 1995, *ARS PRESCRIBENDI Resep yang Rasional (2)* Airlangga University Press. Surabaya.
- Kusriningrum., 1989. *Rancangan Acak Kelompok dan Bujur Sangkar Latin*, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya.
- Lee R.G., 1993, *Wintrobe's Clinical Hematology*, Lea & Febiger, Pennsylvania.

- Lefkowitz J.H., 1989. *Histopathology of Disease*. Churchill Livingstone. New York.
- Lewis M.G., dan Barton T., 1993. *General Pathology*. Prentice Hall International Inc. USA.
- Mutschler E., 1991. *Dinamika Obat*. Penerbit ITB Bandung.
- Nicholson G.L., 1986. *Properties of Metastatic Tumor Cell and the generation of tumor Phenotypic Diversity*, Mac Millan Publising Company, New York
- Oldham R.K., 1987. *Priciples of Cancer Biotherapy*, Raven Press, New York.
- Pratt W.B., 1979. *The Anticancer Drugs*, Oxford University Press, USA
- Pudjianto A., (1997), *Uji Anti Kanker Ekstrak Etanol Daun Gynura Procumbens (lour) Merr pada Mencit yang diinduksi dengan Benzo(a)pyrena*, (skripsi) Universitas Airlangga Surabaya.
- Putra S.T., 1993. *Pengaruh Perkembangan Patobiologi terhadap Penelitian Kanker*. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya.
- Schunack W., 1990. *Senyawa Obat*. UGM Press Yogyakarta.
- Shigeru A. 1976. *Differential of Host Mediated Anti Tumor Agen From Mitosis Poisons by Anti Tumor Food-Pat Reaction in Erlich Carcinoma by Mouse Sistem*. Gann 385 – 692.
- Spector W.G., 1983. *Pengantar Patologi Umum*, edisi 3, UGM Press Yogyakarta.
- Sukardja, I.D.G. 1996. *Onkologi Klinik*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Ville R.G., 1992. *Introduction to Molekular Genetic of Cancer*. John Willey and Sons, England
- Weiss G.R., 1993. *Clinical Oncology*, Prentice Hall International Inc, London.
- Wheeler and Shelby., 1993. *Confronting Cancer Cause and Prevention*, Penguin Book, England
- Wijaya K.H., dkk., 1995. *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia*, Pustaka Kartini, Jakarta.

- Wilson and Gisvold, 1982. *Kimia Farmasi dan Medisinal Organik*. J.B. Lipincott Company Philadelphia.
- Windholz M., 1983. *Merck Index* 10th edition. Merck & Co Inc. Rahway (NY) USA.
- Yang. S and Silverman B.D., 1988. *Polisiklik Aromatik Hidrokarbon Carcinogenesis*. CRC Press Inc. Boca Raton. Florida.
- Zainuddin. M. 1981. *Pengaruh Asam Bongkrek Terhadap Beberapa Sifat Jaringan Normal dan Jaringan Kanker* (Disertasi) ITB. Bandung.

Lampiran 1.

Tabel 9. Uji Analisis Varian

Ulangan	K	P₁	P₂	P₃
1	0,70	1,20	- 0,40	- 0,30
2	0,50	- 0,20	- 0,50	- 0,30
3	0,30	- 0,10	- 0,40	- 0,60
4	0,20	0	- 0,70	- 0,40
5	0,40	- 0,40	- 0,70	- 0,50
6	0,30	- 0,30	- 0,50	- 0,60
Total	2,40	- 0,20	- 3,20	- 2,70
Rata-rata	0,4000	0,0333	-0,533	- 0,4500

$$FK = 0,45375$$

$$KTP = 0,1144861$$

$$JKT = 0,551625$$

$$KTS = 0,010423335$$

$$JKP = 0,343583$$

$$F_{hitung} = 10,9836$$

$$JKS = 0,2081667$$

$$F_{tabel} (p \leq 0,05) = 3,10$$

Tabel 10. Sidik Ragam Anova

SK	Jn	JK	KT	F _{hit}	F _{tab}	
					5%	1%
Perlk	3	0,3434583	0,1144861	10,98**	3,10	4,94
Sisa	20	0,2081667	0,010423335			
	23					

$F_{hitung} > F_{tabel}$. Terdapat perbedaan yang sangat nyata antara kelompok perlakuan.

Uji Beda Nyata Terkecil (Least Significan Test $p \leq 0,05$)

$$\begin{aligned} \text{BNT } 5\% &= t(5\%)(20) \sqrt{\frac{2.KTS}{n}} \\ &= 2,086 \times 0,0589 \\ &= 0,1229 \end{aligned}$$

Karena yang diinginkan adalah selisih negatif maka hasil terbaik merupakan rata-rata terkecil yang lebih kecil dari BNT 5%.

Tabel 11. Uji Beda Nyata Terkecil

Perlakuan	Rata-rata	Selisih			BNT 5%
		X - A	A - B	X - C	
A (P ₂)	- 3,20 ^a	- 0,560*	- 0,340*	- 0,50*	0,1229
B (P ₃)	- 2,70	- 0,550*	- 0,290*		
C (P ₁)	0,20	- 0,220*			
D (K)	2,40	-			

Lampiran 2.

Tabel 12. Volume Maximal Larutan Obat Yang Dapat Diberikan Pada Berbagai Hewan (Pudjianto Agus, 1997)

Dalam ml	iv	im	Ip	sc	po
Mencit 20 – 30 gram	0,5	0,05	1,0	0,5 – 1,0	1,0
Tikus 100 gram	1,0	0,1	2 – 5,0	2,5 – 5,0	5,0
Hamster 50 gram	-	0,1	1 – 2,0	2,5	2,5
Marmut 250 gram	-	0,25	2 – 5,0	5,0	10,0
Merpati 300 gram	2,0	0,50	2,0	2,0	10,0
Kelinci 2,5 kg	5 – 10	0,5	10 – 20	5 – 10	20,0
Kucing 3 kg	5 – 10	1,0	10 – 20	5 – 10	50,0
Anjing 5 kg	10 – 20	5,0	20 – 50	10,0	100,0

Lampiran 3.

Tabel 13. Konversi Dosis Berbagai Hewan dan Manusia (Pudjianto Agus, 1997)

	Mencit	Tikus	Marmut	Kelinci	Kucing	Kera	Anjing	Manusia
Mencit	-	7,0	12,25	27,8	29,7	6,12	124,2	387,9
Tikus	0,14	-	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmut	0,08	0,57	-	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci	0,04	0,25	0,44	-	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing	0,03	0,23	0,41	0,52	-	2,2	4,1	13,0
Kera	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	-	1,9	6,1
Anjing	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	-	37,3
Manusia	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	-

Lampiran 4.

Surat Penyerahan Barang

Surabaya, 14 Juli 1998

54

Kepada Yth.:

Sdri. Leni Sri Lestari

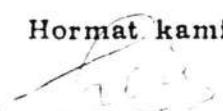
Jl. Airlangga no. 8

Surabayav. **FILTRALAB**ALIBOKOR SELATAN 88 - SURABAYA
TEL. : 031 - 5678354SURAT PENYERAHAN BARANG

No.	NAMA BARANG	Jumlah	Keterangan
	B - 1760 BENZO (@) PURENE 100mg	1 x	

Penerima.

Hormat kami,


Henry Wulandari

Lampiran 5.

Determinasi Penawar jambe



**PEMERINTAH PROPINSI DAERAH TK. I JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN DAERAH BALAI MATERIA MEDICA**

Jalan Lahor 87 Telp. 593396 Batu (65313)
KOTATIF - BATU

mor : 703/1018/115.21/1998
at : Penting
mpiran : -
hal : Determinasi Tanaman
Penawar Jambe

KEPADA

Yth. Dekan Fakultas Ked. Hewan
Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam
Di
S u r a b a y a

Memenuhi surat dari saudara tgl 15 April 1998, perihal mengenai
keterangan Dterminasi Tanaman Penawar Jambe, maka bersama ini kami sampaikan
dengan hormat bahwa permohonan saudara pada prinsipnya dapat kami penuhi se
bagai berikut :

N a m a : LENI SRI LESTARI
Nomor Pokok : 069311943

Penawar Jambe

Klasifikasi

Divisi : Spermatopyta
Sub Divisi : Gymnospermae
Kelas : Cycadinae
Suku : Cycadaceae
Bangsa : -
Marga : Cycas
Jenis : Cycas revoluta

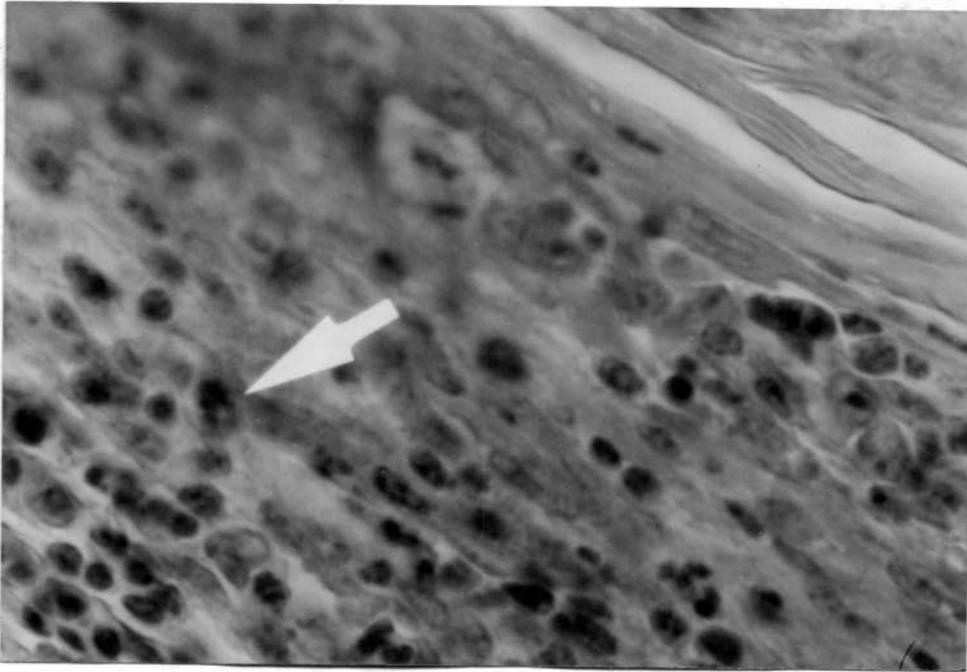
Demikian dan atas kerjasamanya tak lupa kami sampaikan banyak
terima kasih .



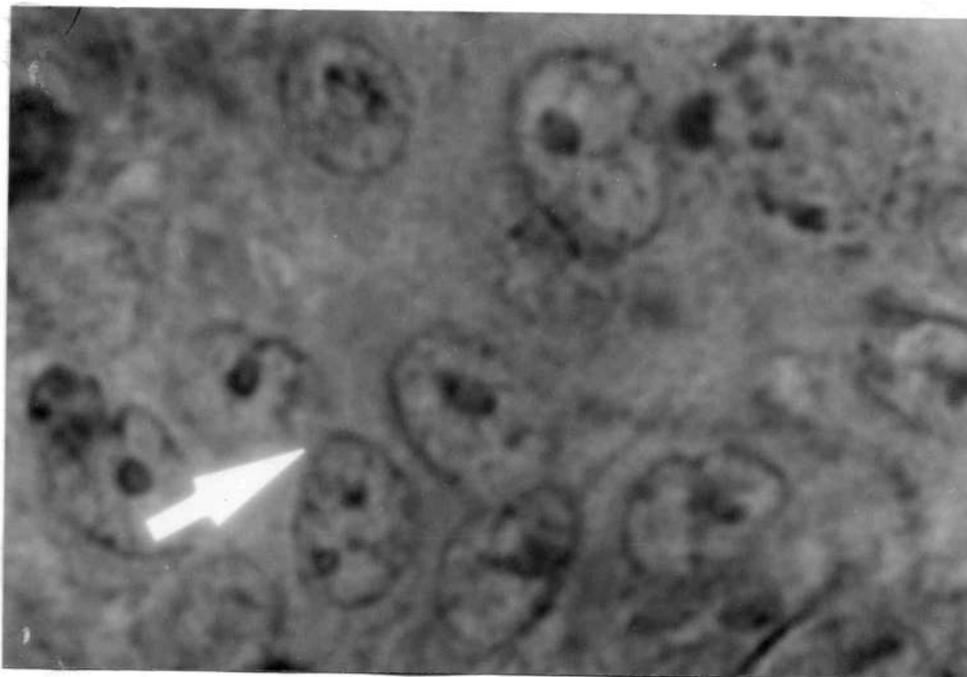
Gambar 6. Benjolan sel kanker (dari kontrol B).



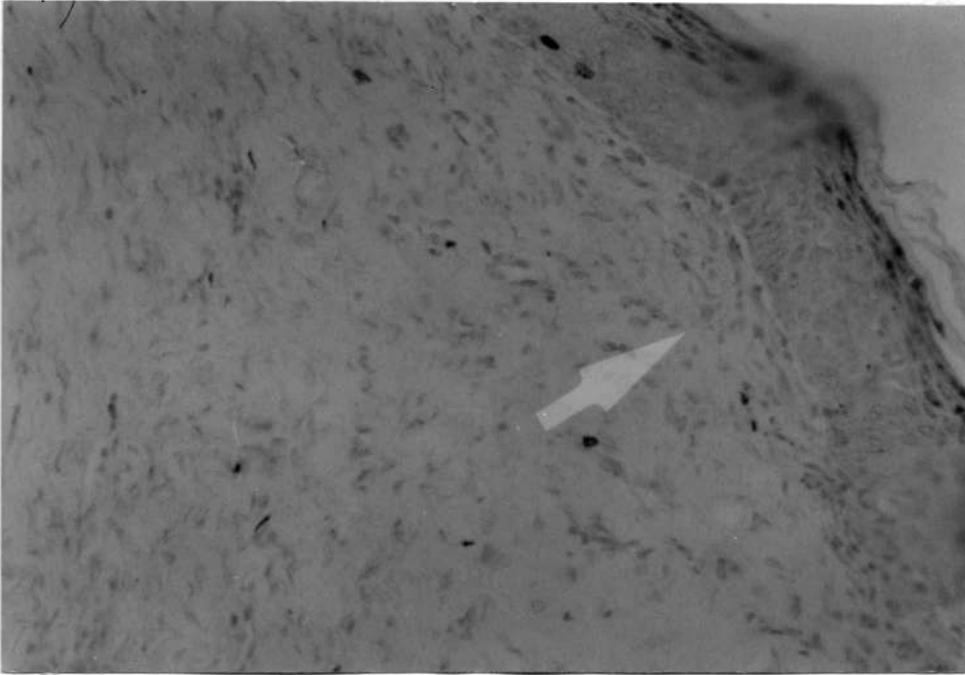
Gambar 7. Manifestasi non metastatik berupa alopecia dan nekrosis ringan (dari P₂C).



Gambar 8. Proliferasi sel kanker, tampak inti sel hiperkromasi dan bentukan abnormal dengan anak inti lebih dari satu pada lapisan dermis (dari P₁A perbesaran 400 kali).



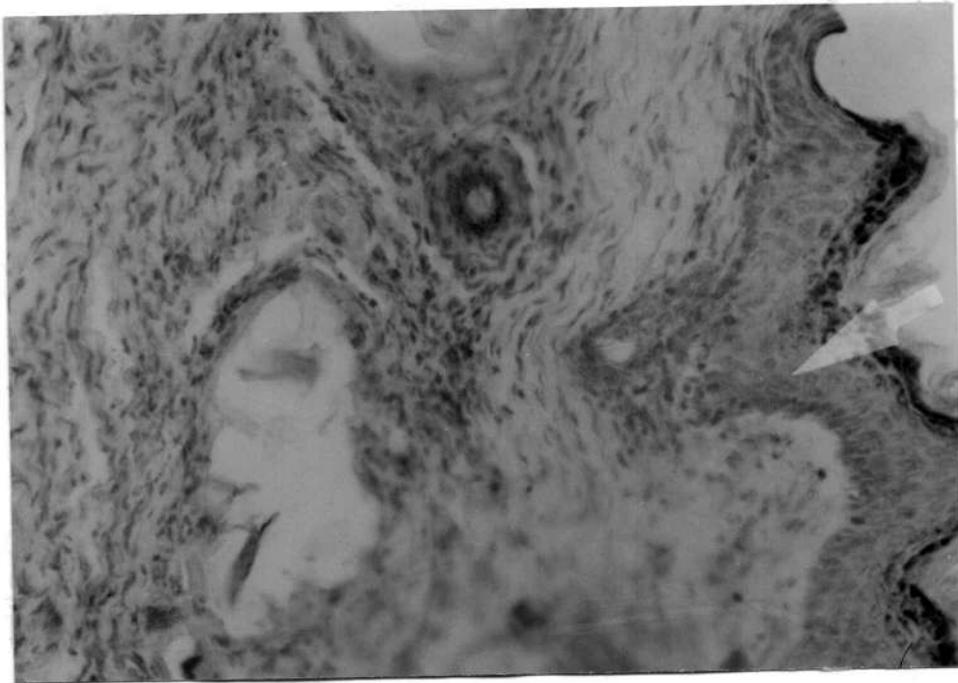
Gambar 9. Perubahan pada inti sel tampak inti berdegenerasi (piknotis) dengan aktifitas mitosis disekitarnya (dari P₁A perbesaran 1000 kali).



Gambar 10. Gambaran sel kulit normal (perbesaran 100 kali).



Gambar 11. Gambaran sel kulit terserang kanker (perbesaran 100 kali).



Gambar 12. Gambaran sel kulit setelah terapi, karakteristik sel ganas mulai hilang , lapisan dermis terbentuk jaringan ikat, pada epidermis nekrosis dan keratin menipis (dari P₃E perbesaran 100 kali).