

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan yang tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal. Kanker disebabkan oleh faktor eksternal (tembakau, organisme menular, dan diet yang tidak sehat) dan faktor internal (warisan mutasi genetik, hormon, dan kondisi kekebalan tubuh) (*American Cancer Society*, 2010). Sel yang terbentuk akibat terjadinya mutasi gen dapat mengalami perubahan bentuk, ukuran maupun fungsi dari sel tubuh asalnya. Pemicu terjadinya mutasi gen yaitu bahan berupa tambahan makanan, radioaktif, oksidan, atau zat karsinogenik yang dihasilkan oleh tubuh dari proses gangguan imunitas (Griffiths *et al.*, 1993).

Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung untuk 8,2 juta kematian pada tahun 2012. Penyebab paling umum kematian kanker adalah kanker paru-paru, kanker hati, kanker perut, kanker usus besar, kanker payudara dan kanker esofageal (WHO, 2014). *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Kanker paru dan kanker payudara merupakan penyebab kematian (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi akibat kanker.

Di Indonesia terdapat sekitar 270 ribu perempuan telah meninggal dunia setiap tahun akibat kanker leher rahim atau serviks. Berdasarkan data survey terdapat sekitar 500 ribu perempuan setiap tahun yang terdiagnosis infeksi kanker serviks. Kanker pembunuh nomor satu dari keseluruhan jenis kanker di Indonesia adalah kanker serviks yang biasa diderita perempuan berusia 20-55 tahun (Kuntari, 2011).

Perkembangan sel kanker dipengaruhi oleh sel kanker sendiri dan lingkungan yang mendukung. Oksigen dan suplai darah dibutuhkan untuk tumbuh dan berkembangnya pembuluh darah baru (Anas dkk., 2009). Karsinogenesis tampak pada perubahan gen yang berperan dalam sistem sinyal sel, pertumbuhan, siklus sel, diferensiasi, angiogenesis, dan respon atau perbaikan terhadap kerusakan DNA (Alatas, 2007).

Salah satu marker adanya kanker adalah angiogenesis. Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada akibat ketidakseimbangan antara proliferasi dan kematian sel, dan kemampuan bermetastasis ke bagian tubuh yang lain (Hanahan dan Wenberg, 2011). Pada proses pertumbuhan kanker, angiogenesis bertindak untuk memasok oksigen dan nutrisi sehingga mempercepat penyebaran sel kanker ke jaringan sekitarnya (Wu *et al.*, 2008).

Terdapatnya angiogenesis menunjukkan perubahan status sel kanker, dari dorman menjadi malignan. Sel kanker menginduksi sel normal sehingga mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan (*Vascular Endothelial Growth Factor* atau VEGF dan *basic Fibroblast Growth Factor* atau bFGF) dan terbentuk angiogenesis. *Basic fibroblast growth factor* merupakan salah satu faktor angiogenik utama yang berperan dalam angiogenesis (Ribatti, 1999). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jenie dkk. (2006), bFGF diberikan sebagai penginduksi agar terjadi proses angiogenesis seperti pada keadaan kanker sehingga dapat dilakukan pengamatan yang lebih jelas dan terarah.

Berbagai upaya pengobatan telah dilakukan untuk menurunkan jumlah kejadian kanker seperti penyinaran radioterapi, pembedahan dan kemoterapi menggunakan obat-obatan (Novalina, 2003), namun masih saja ditemukan banyak masalah. Tindakan pengobatan dengan radioaktif, sel

yang terbunuh tidak hanya sel kanker melainkan sel normal yang berada di sekitar jaringan yang terkena kanker. Proses pembedahan belum bisa menjamin kesembuhan penderita melainkan bisa menimbulkan terjadinya remultiplikasi pada jaringan tersebut. Tidak efektifnya pemberian obat kemoterapi karena obat tidak selektif dalam membunuh sel kanker dan dapat menyebabkan resisten pada jaringan tersebut (Rizali dan Auerkari, 2003), maka dari itu dibutuhkan cara lain yang lebih efektif untuk menekan pertumbuhan sel kanker yaitu dengan menghambat proses angiogenesis. Proses penghambatan angiogenesis merupakan suatu cara agar penghantaran oksigen dan nutrisi ke sel kanker tidak tercapai sehingga terjadi regresi sel kanker (Anas dkk., 2009).

Metode pengobatan yang selama ini digunakan selain kurang efektif juga menimbulkan efek samping seperti rambut menjadi rontok, kulit menjadi kering terbakar dan bersisik, bibir pecah-pecah dan lidah menjadi mati rasa (Herba, 2003). Dibandingkan antara obat-obat herbal dan kemoterapi keduanya tidak jauh berbeda yaitu sama membunuh sel kanker baik intrasel dan ekstrasel. Namun, keduanya memiliki efek yang berbeda. Obat herbal memiliki efek yaitu meningkatkan daya tahan tubuh penderita, bersifat anti toksik, menghambat pertumbuhan sel kanker (sitostatika), memutus pasokan zat-zat makanan dan oksigen ke jaringan kanker dengan cara menghentikan aliran darah ke sel kanker dan hemostatik jika sudah terjadi pendarahan. Senyawa aktif dari tanaman obat juga memiliki sifat antiinflamasi, antipiretik, analgesik dan dapat bekerja secara serentak dalam memerangi kanker sehingga sel kanker melemah kemudian mati (Novalina, 2003).

Selain alasan secara terapi, biaya yang dibutuhkan untuk pengobatan herbal relatif murah. Hal ini berhubungan dengan kemudahan mendapatkan bahan baku, bahkan tanaman dapat ditanam sendiri. Salah

satu alternatif tanaman yang dapat digunakan sebagai anti tumor adalah biji *Nigella sativa*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Jafri dkk pada tahun 2010 komponen utama pada minyak *Nigella sativa* adalah *p-cymene* (33,8%), *thymol* (26,8%), dan *thymoquinone* (3,8%). Zat ini berguna sebagai antiangiogenesis dan anti oksidan.

Kemampuan tanaman sebagai antiangiogenesis dapat diketahui dengan melakukan percobaan pada membran korioalantois (MKA) embrio ayam (Liekens *et al.*, 2010) yang diinduksi dengan bFGF. Media membran korioalantois embrio ayam sudah sering digunakan dalam penelitian antiangiogenesis (Silvia *et al.*, 2005). Membran korioalantois merupakan membran ekstraembrionik yang mengatur proses respirasi pada embrio dan umum digunakan sebagai model untuk penelitian angiogenesis dan antiangiogenesis karena vaskularisasi yang sangat tinggi dan mudah aksesibilitasnya. Keunggulan yang dimiliki MKA sebagai media penelitian ini meliputi kemudahan dalam pengamatan, biaya yang relatif lebih murah, praktis, metode sederhana, dapat digunakan dalam skala besar dan dapat diberi perlakuan dengan menggunakan stimulator tunggal maupun kombinasi agen antiangiogenik untuk pemeriksaan efektivitas inhibitor (Ribatti, 2010). Selain itu selama masa perkembangan MKA, embrio ayam akan membentuk banyak pembuluh darah yang menutupi seluruh permukaan tubuh (Kubon *et al.*, 2010). Apabila terjadi perubahan pada densitas pembuluh darah dapat dijadikan sebagai indikator kemampuan agen antiangiogenesis yang diuji (Veeramani *et al.*, 2010).

Berdasarkan latar belakang di atas maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan khasiat ekstrak biji *Nigella sativa* sebagai antiangiogenesis pada membran telur korioalantois yang diinduksi bFGF. Parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah sel heterofil dan monosit pada membran telur korioalantois. Keduanya merupakan sel

inflamasi mayor embrio, dimana heterofil merupakan analog neutrofil pada unggas. Heterofil dan monosit ayam merupakan sumber yang kaya akan proangiogenik sebagai salah satu indikator yang dapat diamati pada proses neoangiogenesis disamping MMPs (*Matrix metalloproteinases*) dan faktor pertumbuhan (Harmon, 1998; Kogut, *et al.* 2005; Poh *et al.*, 2008) sehingga terjadinya angiogenesis dapat ditandai dengan meningkatnya jumlah sel heterofil dan monosit.

Apabila penelitian ini berhasil membuktikan aktivitas tanaman *Nigella sativa* dalam menekan pertumbuhan sel kanker melalui penurunan jumlah pembuluh darah baru maka dapat dijadikan salah satu alternatif. Selanjutnya, penelitian ini dapat berguna dalam pengembangan obat kanker bagi manusia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) menunjukkan aktivitas antiangiogenesis terhadap jumlah heterofil dan monosit darah membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF ?
2. Apakah dapat diketahui dosis optimal ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui aktivitas antiangiogenesis ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap jumlah heterofil dan monosit membran korioalantois telur ayam berembrio yang diinduksi bFGF.
2. Untuk mengetahui dosis optimal ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*).

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat penurunan jumlah heterofil dan monosit pada membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) setelah pemberian ekstrak biji *Nigella sativa* yang diinduksi bFGF.
2. Dapat diketahui dosis optimal ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*).

1.5 Manfaat Penelitian

Dengan dilakukan penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai aktivitas antiangiogenesis dan dosis optimal ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) melalui pengamatan jumlah heterofil dan monosit serta memberikan wawasan dalam penggunaan telur ayam berembrio sebagai media pengamatan antiangiogenesis oleh tanaman obat.