

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TANAMAN SARANG SEMUT  
(*Myrmecodia pedens*) TERHADAP KETEBALAN TUMOR KULIT  
Studi Eksperimental Pada Mencit BALB/c yang Diinduksi 7,12 Dimethylbenz(a)  
Anthracene (DMBA) dan 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA)**

**Karya Tulis Ilmiah**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
Untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan Oleh:

**Winno Pradana Utomo**

**30101206841**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2016**

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TANAMAN SARANG SEMUT  
(*Myrmecodia pedens*) TERHADAP KETEBALAN TUMOR KULIT  
Studi Eksperimental Pada Mencit BALB/c yang Diinduksi 7,12 Dimethylbenz  
(a) Anthracene (DMBA) dan 12-0 tetradecanophorbol-13-acetate (TPA)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

**Winno Pradana Utomo**

**30101206841**

Telah dipersiapkan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji 1

**dr. H. Sumarno, M. Si, Med, Sp. Pa**

**Dr.dr. Hj Chodijah, M.kes**

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

**dr. H.M. Agus Supriyono, M.kes**

**Dr.dr.H. Imam Djamaludin M, M.kes(epid)**

Semarang, 22 Maret 2016

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,

dr. H. Iwang Yusuf, M.Si

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Winno Pradana Utomo

Nim : 30101206841

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TANAMAN SARANG SEMUT  
(*Myrmecodia pedens*) TERHADAP KETEBALAN TUMOR KULIT”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 22 Maret 2016

**Winno Pradana Utomo**

## PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbilalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TANAMAN SARANG SEMUT (*Myrmecodia pedens*) TERHADAP KETEBALAN TUMOR KULIT** Studi Eksperimental Pada Mencit BALB/c yang Diinduksi 7,12 Dimethylbenz(a) Anthracene (DMBA) dan 12-0 tetradecanophorbol-13-acetate (TPA)” ini dapat terselesaikan.

Karya Tulis Ilmiah ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. dr. H. Iwang Yusuf, M.Si., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. H. Sumarno, M.Si Med, Sp.PA, dan dr. H.M. Agus Suprijono, M.Kes., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.
3. Dr. dr. Hj. Chodidjah, M.Kes., dan Dr. dr. H. Imam Djamaludin M, M.Kes(epid) selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga

terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.

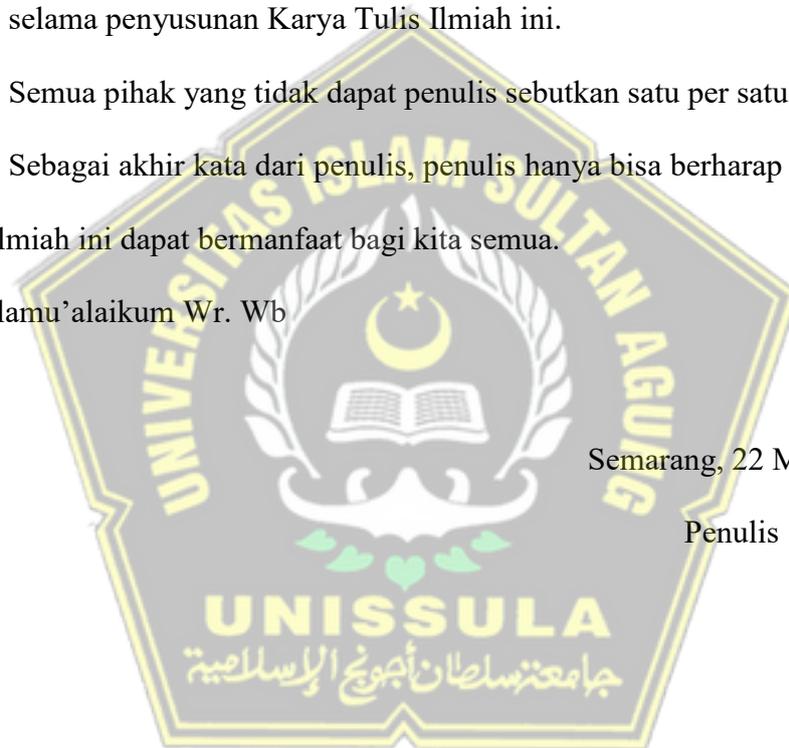
4. Staf Pengurus Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada (UGM) Yogyakarta yang telah membantu dalam penelitian ini.
5. Ayahanda Djoko Slamet Utomo dan Ibunda Danar Putranti yang telah memberikan kasih sayang, fasilitas, dukungan dan doa yang tiada henti selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 22 Maret 2016

Penulis

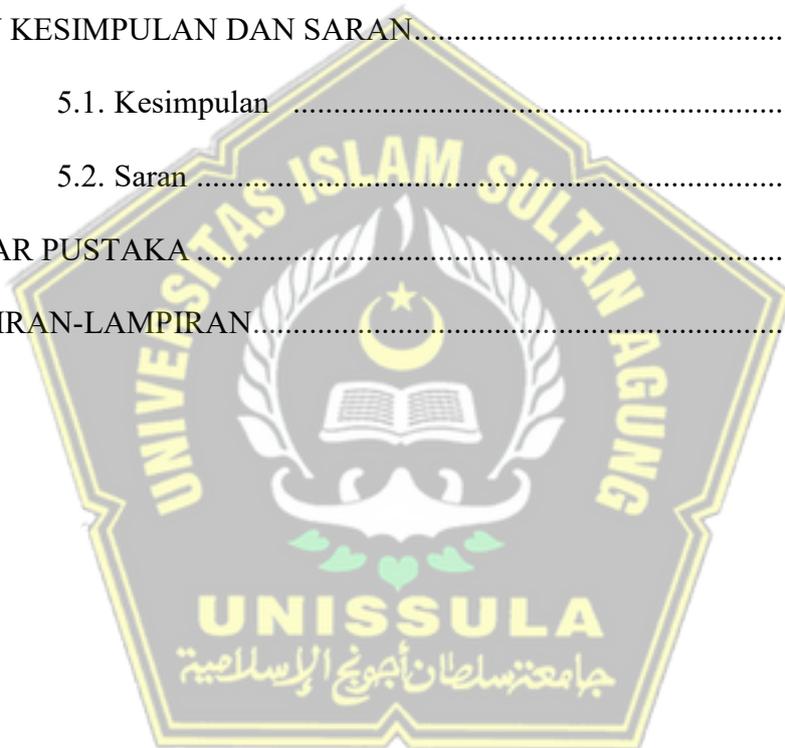


## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1. Ketebalan Tumor Kulit .....	5
2.1.1. Struktur Anatomi dan Histologi Kulit.....	5
2.1.2. Aktivitas Proliferasi Sel .....	7
2.1.3. Mekanisme Penebalan Kulit.....	8
2.1.4. Tumor Kulit.....	8

2.2.	Ekstrak Tanaman Sarang Semut .....	14
2.2.1.	Definisi.....	14
2.2.2	Taksonomi.....	15
2.2.3	Kandungan Kimia .....	15
2.3.	Faktor Faktor Yang Menyebabkan Ketebalan Tumor Kulit ..	18
2.4.	Peranan 7,12 Dimethylbenz(a) Anthracene (DMBA) dan 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA).....	19
2.5.	Pengaruh Pemberian Ekstrak Tanaman Sarang Semut Terhadap Ketebalan Tumor Kulit Pada Mencit Balb/c.....	22
2.6.	Kerangka Teori.....	25
2.7.	Kerangka Konsep .....	26
2.8.	Hipotesis.....	26
BAB III METODE PENELITIAN .....		27
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	27
3.2.	Variable dan Definisi Operasional .....	27
3.2.1.	Variable Penelitian .....	27
3.2.2.	Definisi Operasional.....	27
3.3.	Populasi dan Sampel .....	28
3.3.1.	Populasi .....	28
3.3.2.	Sampel.....	28
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	29
3.5.	Cara Penelitian .....	31
3.6.	Tempat dan Waktu .....	37
3.6.1.	Tempat Penelitian.....	37

3.6.2. Waktu Penelitian .....	37
3.7. Analisis Hasil .....	37
3.8. Alur Kerja.....	38
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>39</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	41
4.2 Pembahasan .....	41
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>45</b>
5.1. Kesimpulan .....	45
5.2. Saran .....	45
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>47</b>
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN.....</b>	<b>52</b>



## DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ATP	: <i>Adenosine TriPhosphate</i>
CTL's	: <i>Cytotoxic T-Lymphocytes</i>
DMBA	: <i>7,12 Dimethylbenz(a) Anthracene</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
HE	: <i>Hematoksin-Eosin</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV	: <i>Human Papiloma Virus</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon-<math>\gamma</math></i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MIB-1	: <i>Monoclonal Antibody 1</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
NOR	: <i>Nucleolar Organizer Regions</i>
p53	: <i>Protein 53</i>
PCNA	: <i>Proliferation Cell Nuclear Antigen</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor Receptor</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

RTKs : *Receptor Tyrosin Kinase*

TAF : *Tumor Angiogenesis Factor*

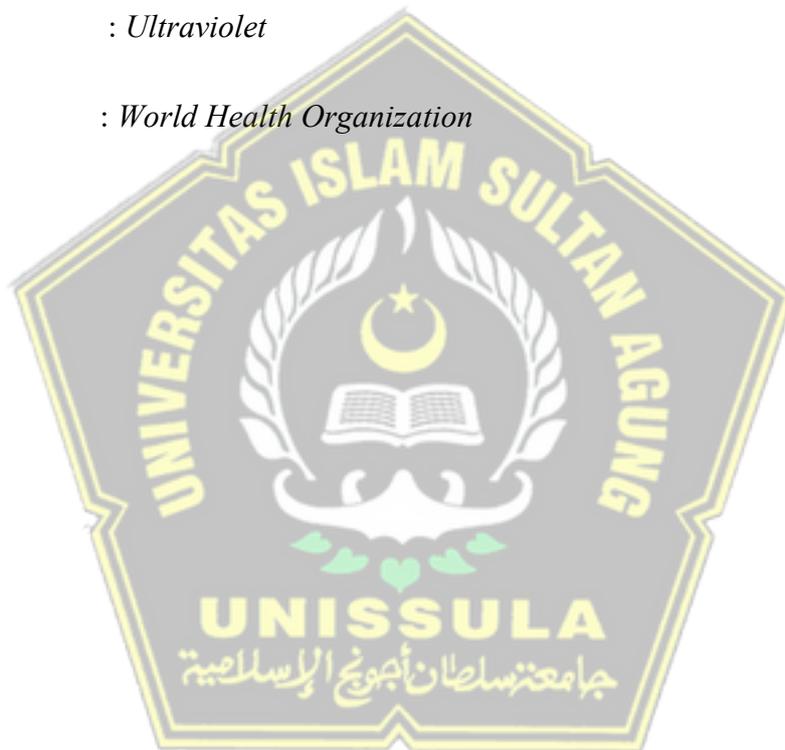
TNM : *Tumor Node Metastase*

TPA : *12-0 tetradecanophorbol-13-acetate*

TP53 : *Tumor Protein 53*

UV : *Ultraviolet*

WHO : *World Health Organization*



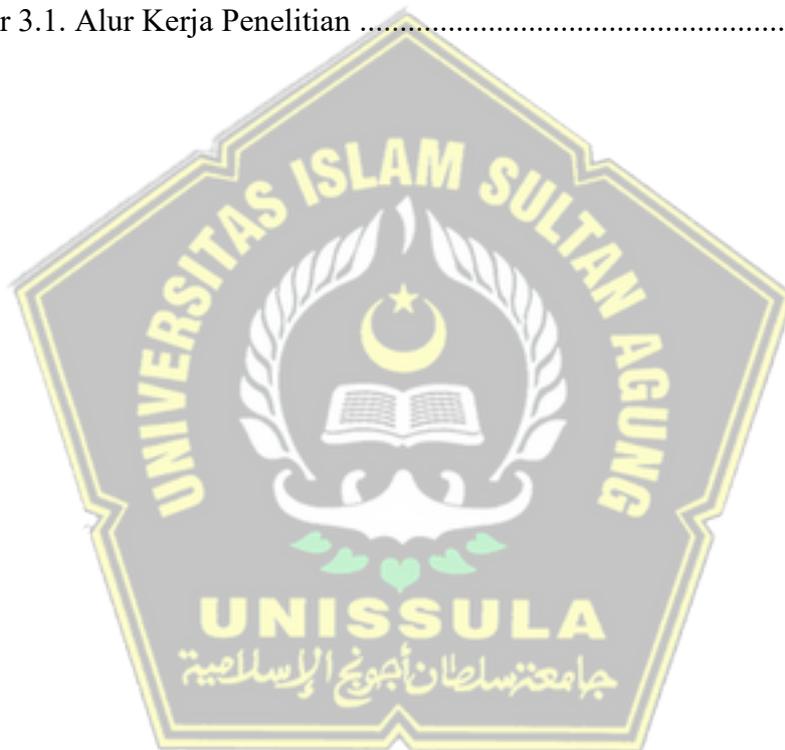
## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Normalitas dan Homogenitas Varian Ketebalan Tumor Kulit.....	37
Tabel 4.2. Perbedaan Antar Dua Kelompok Dengan Uji <i>Mann Whitney</i> .....	38



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur Histologi Kulit .....	6
Gambar 2.2. Kerangka Teori .....	22
Gambar 2.3. Kerangka Konsep .....	23
Gambar 3.1. Alur Kerja Penelitian .....	35



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data ketebalan tumor kulit pada seluruh kelompok.....	52
Lampiran 2.	Hasil analisis deksriptif statistik ketebalan tumor kulit mencit strain Balb/c.....	53
Lampiran 3.	Hasil analisis normalitas data dan homogenitas varian ketebalan tumor kulit strain Balb/c.....	55
Lampiran 4.	Hasil analisis uji beda ketebalan tumor kulit mencit strain Balb/c antar empat kelompok dengan uji Kruskal Wallis.....	56
Lampiran 5.	Hasil analisis uji beda ketebalan tumor kulit mencit strain Balb/c antar dua kelompok dengan uji Mann Whitney.....	57
Lampiran 6.	Surat Keterangan Penelitian dari LPPT UGM.....	60
Lampiran 7.	Surat Keterangan Penelitian dari Laboratorium Patologi Anatomi FK UNISSULA Semarang.....	61
Lampiran 8.	Surat Keterangan Pembuatan Ekstrak Sarang Semut di Laboratorium Kimia FK UNISSULA Semarang.....	63
Lampiran 9.	Ethical Clearance.....	64
Lampiran 10.	Dokumentasi Penelitian.....	65

## INTISARI

Tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) baik secara invitro maupun invivo telah diketahui bersifat antikanker, diantaranya dapat menghambat proliferasi sel Hela dan bersifat antiproliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel adenocarcinoma mammae, namun efeknya terhadap tumor kulit belum diteliti. Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh pemberian ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) terhadap ketebalan tumor kulit pada mencit BALB/c yang diinduksi 7,12 Dimethylbenz(a) Anthracene (DMBA) dan 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA).

Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* ini dilakukan pada 24 mencit galur BALB/c yang dibagi 4 kelompok secara random. Kelompok I yaitu kontrol negatif (mencit bertumor), Kelompok II, III dan IV mencit bertumor yang diberi ekstrak tanaman sarang semut 4, 8, dan 16 mg/hari selama 4 minggu. Ketebalan tumor kulit diukur dari panjang stratum korneum sampai stratum basale dengan pembesaran 400x pada 5 lapangan pandang dari tiap preparat dalam satu blok parafin dan dianalisis dengan uji *kruskal wallis* serta *mann whitney*.

Rata-rata ketebalan tumor kulit pada kelompok I, II, III, dan IV masing-masing sebesar:  $80,3 \pm 10,8$ ,  $56,9 \pm 3,4$ ,  $21,0 \pm 5,2$ ; dan  $40,7 \pm 3,2$ . Uji *Kruskal Wallis* menghasilkan  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) menunjukkan setidaknya ada dua kelompok yang menunjukkan perbedaan ketebalan tumor kulit. Perbedaan ketebalan tumor kulit antar dua kelompok ditunjukkan pada semua pasangan kelompok ( $p<0,05$ ).

Kesimpulan penelitian ini terdapat pengaruh pemberian ekstrak tanaman sarang semut terhadap ketebalan tumor kulit mencit BALB/c yang diinduksi DMBA dan TPA, dengan dosis 8mg/hr sebagai dosis efektif.

**Kata kunci:** Sarang Semut(*Myrmecodia pedens*), DMBA, TPA, Ketebalan Tumor Kulit.

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Tumor kulit adalah benjolan atau pertumbuhan yang berlebihan jaringan kulit yang mengenai sebagian atau seluruh lapisan kulit (Sibarani, 2011). Ketebalan tumor merupakan salah satu indikator untuk menentukan prognosis dan mortalitas, tumor yang tebal cenderung memiliki mortalitas lebih tinggi dan prognosis yang lebih buruk (Porcia, 2009). Insidensi kanker kulit meningkat dalam 10 tahun terakhir ini, *World Cancer Report* menyatakan bahwa radiasi UV dari matahari merupakan penyebab 90% insidensi kanker kulit (Timares *et al.*, 2008). Cara pengobatan kanker kulit yang berlaku selama ini (dengan pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan biologi targeting terapi) relatif mahal dan seringkali terdapat efek toksis yang bisa merusak fungsi dari beberapa organ vital manusia. Hal ini menjadi sebab digunakannya tanaman obat sebagai alternatif terapi kanker. Saat ini banyak tanaman obat yang diteliti dan dimanfaatkan karena disamping harganya jauh lebih murah juga mempunyai hasil yang memuaskan (Budijitno, 2007). Salah satunya adalah sarang semut, sarang semut mengandung senyawa aktif yang berkhasiat seperti flavonoid, tanin, polifenol, tokoferol yang mempunyai sifat antikanker dan antioksidan dengan melindungi sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas, sehingga mencegah proses inflamasi pada sel tubuh (Muhammad, 2011).

Riset menyatakan bahwa penyakit tumor merupakan penyebab kematian nomor tujuh di Indonesia dengan persentase 5,7 persen dari keseluruhan penduduk Indonesia yang meninggal (Riset Kesehatan Dasar tahun 2007). Hal ini didukung dengan prevalensi tumor/kanker di Indonesia adalah 4,3 per 1000 penduduk (Tjandra, 2010). Di Indonesia, insidensi kanker kulit menempati urutan ketiga terbanyak setelah kanker leher rahim (17%) dan kanker payudara (11%) (Soehartati, 2011).

Banyak penelitian yang membuktikan khasiat dari tumbuhan sarang semut. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Fatmawati dkk (2011). Penulis membuktikan bahwa ekstrak etanol sarang semut (*Myrmecodia pendens*) memiliki efek sitotoksik kategori cukup aktif terhadap sel kanker serviks HeLa. Aktivitas sitotoksik ekstrak etanol sarang semut terhadap sel kanker serviks HeLa dapat diamati perubahan morfologi sel setelah 24 jam perlakuan. Sel mengalami perubahan bentuk menjadi lebih bulat dengan kepadatan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol sel. Pada penelitian Sumarno pada tahun 2010 membuktikan bahwa ekstrak Sarang Semut dalam bentuk serbuk yang beredar di pasaran dapat mempunyai efek antiproliferasi dan apoptosis terhadap sel kanker payudara.

Karena masih kurangnya penelitian yang menguji pengaruh ekstrak sarang semut (*Myrmecodia pedens*) terhadap ketebalan tumor kulit, mendorong penulis untuk melakukan penelitian ini dalam bentuk uji eksperimental terhadap mencit strain BALB/c yang diinduksi 7,12

Dimethylbenz(a) Anthracene (DMBA) sebagai inisiator dan TPA sebagai promotor tumor kulit.

## 1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Adakah pengaruh pemberian ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) terhadap ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/c?”

## 1.3. Tujuan penelitian

### 1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) terhadap ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/c.

### 1.3.2. Tujuan khusus

1.3.2.1. Mengetahui ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/c antara kelompok yang tidak diberi ekstrak tanaman sarang semut dengan kelompok yang diberi ekstrak sarang semut dengan dosis 4 mg/hari, 8 mg/hari, 16 mg/hari.

1.3.2.2. Mengetahui perbedaan ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/c antara kelompok yang tidak diberi ekstrak tanaman sarang semut dengan kelompok yang diberi ekstrak sarang semut dengan dosis 4 mg/hari, 8 mg/hari, 16 mg/hari.

## 1.4. Manfaat penelitian

### 1.4.1. Manfaat teoritis

Memberikan informasi terhadap civitas akademik sebagai bahan masukan dan dasar penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) terhadap ketebalan tumor kulit pada mencit strain BALB/c yang diinduksi DMBA dan TPA.

### 1.4.2. Manfaat praktis

Memberikan informasi pada masyarakat luas mengenai manfaat dan kegunaan ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) sebagai pengobatan tradisional pada terapi tumor kulit.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Ketebalan Tumor Kulit**

##### **2.1.1. Struktur Anatomi dan Histologi Kulit**

Secara mikroskopis kulit terdiri dari 3 lapisan, yaitu epidermis, dermis dan lemak subkutan (Price, 2006)

###### **1. Epidermis**

Epidermis terdiri atas 5 lapisan sel penghasil keratin (keratinosit) yaitu:

a. Stratum basal (stratum germinativum), terdiri atas selapis sel kuboid atau silindris basofilik yang terletak di atas lamina basalis pada perbatasan epidermis-dermis.

b. Stratum spinosum, terdiri atas sel-sel kuboid, atau agak gepeng dengan inti ditengah dan sitoplasma dengan cabang-cabang yang terisi berkas filament.

c. Stratum granulosum, terdiri atas 3–5 lapis sel poligonal gepeng yang sitoplasmanya berisikan granul basofilik kasar.

d. Stratum lusidum, tampak lebih jelas pada kulit tebal, lapisan ini bersifat translusens dan terdiri atas lapisan tipis sel epidermis eosinofilik yang sangat gepeng.

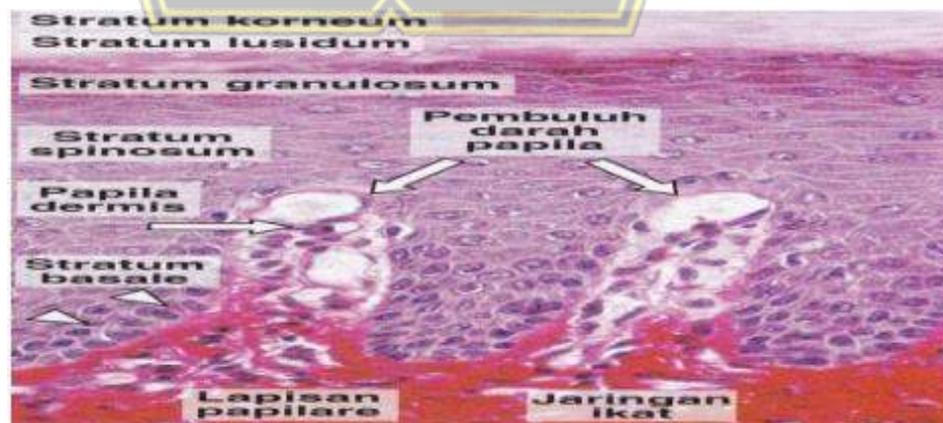
e. Stratum korneum, lapisan ini terdiri atas 15–20 lapis sel gepeng berkeratin tanpa inti dengan sitoplasma yang dipenuhi skleroprotein filamentosa birefringen, yakni keratin (Junqueira, 2007).

###### **2. Dermis**

Dermis terdiri atas 2 lapisan dengan batas yang tidak nyata, stratum papillare di sebelah luar dan stratum retikular yang lebih dalam.

- a. Stratum papilar, terdiri atas jaringan ikat longgar, fibroblas dan sel jaringan ikat lainnya terdapat di stratum ini seperti sel mast dan 11 makrofag. Dari lapisan ini, serabut lapisan kolagen khusus menyelip ke dalam lamina basalis dan meluas ke dalam dermis. Serabut kolagen tersebut mengikat dermis pada epidermis dan disebut serabut penambat.
- b. Stratum retikular, terdiri atas jaringan ikat padat tak teratur (terutama kolagen tipe I), dan oleh karena itu memiliki lebih banyak serat dan lebih sedikit sel daripada stratum papilar (Junqueira, 2007).

Dermis kaya dengan jaring-jaring pembuluh darah dan limfa. Di daerah kulit tertentu, darah dapat langsung mengalir dari arteri ke dalam vena melalui anastomosis atau pirau arteriovenosa. Pirau ini berperan sangat penting pada pengaturan suhu. Selain komponen tersebut, dermis mengandung beberapa turunan epidermis, yaitu folikel rambut kelenjar keringat dan kelenjar sebacea (Junqueira, 2007).



(Gambar 2.1) Struktur Histologi Kulit (Junqueira, 2007)

3. Fascia superficialis Lapisan ini terdiri atas jaringan ikat longgar yang mengikat kulit secara longgar pada organ-organ di bawahnya, yang memungkinkan kulit bergeser di atasnya. Hipodermis sering mengandung sel-sel lemak yang jumlahnya bervariasi sesuai daerah tubuh dan ukuran yang bervariasi sesuai dengan status gizi yang bersangkutan. Lapisan ini juga disebut sebagai jaringan subkutan dan jika cukup tebal disebut panikulus adiposus (Junqueira, 2007)

### 2.1.2. Aktivitas Proliferasi Sel

Perubahan yang terjadi pada awal progresifitas sel normal menjadi sel kanker adalah peningkatan proliferasi sel. Progresifitas sel neoplastik merupakan cermin dari sifat dan perangai sel yang telah berubah menjadi maligna. Sel-sel kanker yang tumbuh berlebihan terjadi akibat proses aktifitas proliferasi sel yang berlebih-lebihan. Kenaikan aktifitas proliferasi pada jaringan yang terinisiasi adalah perubahan yang sangat penting pada stadium awal dari promosi tumor yang merupakan tanda khas lesi prakanker (Sumarno, 2010).

Aktifitas proliferasi sel pada lesi sel jinak maupun ganas dapat diteliti dengan thymidin uptake, pemberian label bromodeoxy-uridine, sitometrik alur maupun imunohistokimia misalnya Ki-67, *Proliferation Cell Nuclear Antigen* (PCNA) maupun *Monoclonal Antibody 1* (MIB-1). *Nucleolar Organizer Regions* (NOR) akhir-akhir ini banyak dipakai untuk mengukur aktifitas proliferasi sel. Cara pewarnaan AgNOR mudah dan

biayanya murah sehingga dapat dilakukan secara rutin dengan blok parafin (Sumarno, 2010)

### **2.1.3. Mekanisme Penebalan Kulit**

Proliferasi neoplastik menimbulkan massa neoplasma atau pembengkakan/benjolan pada jaringan tubuh, membentuk tumor (Pringgoutomo, 2006). Ketebalan lapisan kulit juga dapat diindikasikan bahwa sel yang ada pada jaringan tersebut mengalami proliferasi tinggi, sehingga lapisan epitel semakin mendekati permukaan kulit dan terjadi penumpukan sel keratinosit (Ulumi, 2013). Keadaan ini dapat diterangkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh *Theresa et al*, yang membuktikan bahwa proliferasi keratinosit menyebabkan epidermis hyperplasia dan promosi tumor (*Theresa et al*, 2012).

### **2.1.4. Tumor Kulit**

#### **2.1.4.1. Definisi**

Tumor kulit merupakan berubahnya sifat – sifat penyusun sel normal yang menyebabkan keganasan pada kulit (Budimulja, 2005). Terdapat suatu pertumbuhan massa abnormal yang terbentuk dari berbagai jenis sel seperti epidermis dan melanosit pada tumor kulit. Tumor ini dapat terletak dalam epidermis atau menembus kedalam dermis dan jaringan subkutan (Muttaqin, 2010).

#### **2.1.4.2. Etiologi**

Secara umum, kanker kulit memiliki banyak resiko yang potensial, antara lain: terpapar oleh radiasi sinar ultraviolet secara berlebihan (baik

Ultraviolet A maupun Ultraviolet B). Luka yang lama tidak sembuh (*chronic non-healing wounds*), khususnya luka bakar, diantaranya adalah *Marjolin's ulcer* yang bisa berkembang menjadi Karsinoma Sel Skuamosa. Tahi lalat berukuran lebih besar dari 20 mm beresiko tinggi berkembang menjadi kanker. *Human papillomavirus (HPV)* sering dihubungkan dengan Karsinoma Sel Skuamosa pada genital, anus, mulut, faring, dan jari tangan. Toksin arsenik merupakan salah satu resiko peningkatan insiden Karsinoma Sel Skuamosa. Kekurangan beberapa vitamin dan mineral tertentudan merokok (Buljan, 2008).

#### 2.1.4.3. Patofisiologi

Nama lain dari perkembangan kanker adalah karsinogenesis dan onkogenesis. Proses perubahan sel normal menjadi sel kanker disebut transformasi malignan (Ignatavicius & Workman, 2006). Berlangsungnya transformasi sel melalui banyak tahap yang awalnya dari perkembangan dari satu sel. Terdapat 4 tahap karsinogenesis, yaitu :

##### 1. Tahap inisiasi

Pada tahap ini terjadi perubahan dalam bahan genetik sel yang memancing sel menjadi ganas. Perubahan ini disebabkan oleh suatu karsinogen berupa bahan kimia, virus, radiasi atau sinar matahari yang berperan sebagai organ inisiator dan bereaksi dengan DNA yang menyebabkan DNA pecah dan mengalami hambatan perbaikan DNA. Kelainan genetik dalam sel atau bahan lainnya yang disebut promotor menyebabkan sel lebih rentan terhadap suatu karsinogen. Kerusakan pada

tahap ini masih memungkinkan untuk dipulihkan atau sebaliknya berlanjut menjadi mutasi genetik. Pada proses berikutnya, mutasi genetik berlanjut secara perlahan menuju keganasan. Tahap inisiasi yang ireversibel terjadi jika telah melewati satu siklus pembelahan sel.

## 2. Tahap Promosi

Pada tahap ini, suatu sel yang telah mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas. Tahap promosi merupakan hasil interaksi antara faktor kedua dengan sel yang terinisiasi pada tahap sebelumnya. Faktor kedua sebagai agen penyebabnya disebut karsinogen komplis karena melengkapi tahap inisiasi dengan tahap promosi. Agen promosi bekerja dengan mengubah informasi genetik dalam sel, meningkatkan sintesis DNA, meningkatkan salinan pasangan gen dan merubah pola komunikasi antar sel.

## 3. Tahap Progresi

Setelah tumor mencapai ukuran 1 cm, difusi nutrisi kedalam sel tidak efisien lagi sehingga tumor membentuk *Tumor Angiogenesis Factor* (TAF) yang mendorong pembentukan kapiler dan pembuluh darah yang membentuk cabang baru kedalam tumor. Tahap ini melibatkan perubahan morfologi dan fenotif dalam sel yang menunjukkan peningkatan perilaku keganasan seperti invasi terhadap jaringan sekitarnya dan melakukan metastase ke bagian tubuh lain yang jauh.

## 4. Metastasis

Metastasis merupakan kemampuan sel untuk menyebar ke organ lain yang jauh dari tempat asalnya yang dapat terjadi melalui perluasan sel ke jaringan sekitarnya, melakukan penetrasi kedalam pembuluh darah, melepaskan sel tumor, dan melakukan invasi ke jaringan sekitar (Ignatavicius & Workman, 2006). Proses metastasis ini terjadi melalui tiga tahap berikut, yaitu:

a. Tahap pertama

Sel neoplasma melakukan invasi terhadap jaringan disekitarnya dan menembus pembuluh darah dan limfe. Invasi ini dapat terjadi karena bertambahnya ukuran sel neoplasma sehingga menekan secara mekanis serta akibat kehilangan kohesivitas sel neoplasma.

b. Tahap kedua

Penyebaran sel neoplasma melalui sirkulasi darah dan limfe atau ekspansi langsung. Sistem limfe merupakan awal jalan penyebaran dari sel kanker. Penyebaran dapat terjadi pada nodus limfe yang jauh jika terdapat obstruksi di saluran limfe yang dekat dengan area kanker. Metastasis dapat mencapai organ yang sangat jauh melalui aliran darah. Ekspansi langsung terjadi dengan pertumbuhan sel baru di atas permukaan serosa sel lain.

c. Tahap ketiga

Terjadi ketika timbul pertumbuhan sel kanker yang baru di tempat sekunder. Sel kanker terus tumbuh dengan kemampuannya sendiri dalam vaskularisasinya. Perjalanan penyakit kanker dapat dibagi berdasarkan luasnya atau stadium penyakit. Kanker dapat diklasifikasikan menurut

lingkungan biologik, tempat secara anatomi, dan tingkat diferensiasinya (Ignatavicius & Workman, 2006).

### 1. *Grading*

*Grading* menunjukkan derajat keganasan sel kanker yang dibuat untuk memperkirakan agresivitas neoplasma dengan menilai derajat perbedaan sel tumor dan banyaknya jumlah sel tumor. Penilaian *grading* ini bermakna dalam menilai prognosis dan terapi yang tepat. Sistem standar dalam menentukan *grade* tumor malignan adalah sebagai berikut:

G0 : *grade* tidak dapat ditentukan; jaringan normal.

G1 : sel tumor berdiferensiasi dengan baik; hanya sedikit penyimpangan dari sel induk/ sel normal. *Grade* ini dianggap perubahan malignan derajat rendah.

G2 : sel tumor berdiferensiasi sedang; nampak perubahan struktur tetapi masih memiliki beberapa karakteristik sel normal. Sel tumor ini bersifat lebih ganas dibandingkan G1.

G3 : sel tumor berdiferensiasi buruk; perubahan struktur sangat menyolok dibandingkan dengan jaringan induknya, tetapi jaringan induk masih dapat dibedakan.

G4 : sel tumor berdiferensiasi buruk dan sangat anaplastik; sama sekali tidak ada kesamaan dengan jaringan induknya, sehingga penentuan jaringan induk sulit dilakukan.

### 2. *Staging*

*Staging* menentukan ketepatan lokasi kanker dan derajat

metastasisnya saat didiagnosa. *Staging* menggambarkan stadium atau tingkatan kanker yang didasarkan pada ukuran lesi primer, penyebaran ke kelenjar limfe dan ada atau tidaknya metastase melintasi jalur darah (Kumar *et al*, 2005). Stadium kanker juga akan mempengaruhi pilihan terapi.

Cara yang paling banyak dianut saat ini dalam menentukan stadium kanker adalah berdasarkan klasifikasi sistim TNM. Pada sistem TNM dinilai tiga faktor utama yaitu *Tumor size* (T) atau ukuran tumor, *Node* (N) atau kelenjar getah bening regional dan *Metastase* (M) atau penyebaran jauh. Klasifikasi sistem TNM ini sangat bervariasi tergantung jenis kankernya, namun pada prinsipnya tetap sama. T1 sampai T4 ditentukan sesuai perubahan ukuran sel kanker yang bertambah besar. Adapun klasifikasi tersebut adalah sebagai berikut:

a. T (*Tumor size*), ukuran tumor:

Tx : tumor primer tidak dapat ditaksir

T0 : tidak ditemukan tumor primer

Tis : karsinoma in situ

T1, T2, T3, T4: dari T1 sampai T4 tumor primer makin besar dan makin jauh infiltrasi di jaringan dan alat yang berdekatan.

b. N (*Node*), kelenjar limfe regional :

Nx : kelenjar limfe tidak dapat diperiksa

N0 :tidak terdapat metastasis pada kelenjar limfe regional

N1, N2, N3 : menunjukkan banyaknya kelenjar regional yang terlibat, dan

ada atau tidaknya infiltrasi di alat dan struktur yang berdekatan.

c. M (*Metastase*), penyebaran jauh :

M0 : metastasis belum dapat dinilai

M0 : tidak terdapat metastasis jauh

M1: terdapat metastasis jauh

#### **2.1.4.4. Gambaran Klinis**

Wajah, telinga, bibir bawah, punggung, tangan, dan tungkai bawah merupakan lokasi tersering terjadinya karsinoma sel skuamosa disebabkan sering terpapar sinar matahari. Umumnya pada umur 40-50 tahun karsinoma sel skuamosa paling sering terjadi (Keyvan, 2008).

## **2.2. Ekstrak Tanaman Sarang Semut**

### **2.2.1. Definisi**

Sarang Semut merupakan tumbuhan epifit yang tersebar di Semenanjung Malaysia, Filipina, Kamboja, Sumatera, Kalimantan, Jawa, Papua, Papua Nugini, Cape York hingga kepulauan Solomon. Tanaman berumbi yang berongga pada bagian batang ini biasa hidup di area hutan bakau dan di area pinggir pantai hingga ketinggian 2.400m di atas permukaan laut (dpl); namun tumbuhan ini paling banyak ditemukan di dalam hutan dan daerah pertanian terbuka dengan ketinggian 600 meter dpl. Tanaman ini tumbuh menempel pada beberapa jenis pohon; umumnya pohon kayu putih (*Melaleuca*), cemara gunung (*Casuarina*), kaha (*Castanopsis*), dan pohon beech (*Nothofagus*) (Subroto *et al.*, 2006).

Tumbuhan ini dinamakan Sarang Semut karena, pada habitat liarnya, tanaman ini dihuni oleh beragam jenis semut, namun satu tumbuhan hanya dihuni oleh 1 jenis semut. Secara umum ada tiga spesies semut dari genus *Iridomyrmex* yang biasa menghuni tumbuhan Sarang Semut, untuk spesies *Myrmecodiapendens*, koloni semut yang tinggal di dalam hipokotilnya adalah *Ochetellus Sp* (Subroto *et al*, 2006).

### 2.2.2. Taksonomi

Taksonomi tanaman Sarang Semut adalah sebagai berikut:

(Subroto *et al*, 2006)

Divisi : *Tracheophyta*  
 Kelas : *Magnoliopsida*  
 Subkelas : *Lamiidae*  
 Ordo : *Rubiales*  
 Famili : *Rubiaceae*  
 Genus : *Myrmecodia*  
 Species : *Myrmecodia pendens, Merr. & Perry*

Terdapat 26 spesies pada genus tumbuhan Sarang Semut (*Myrmecodia* Jack); semuanya dapat ditemukan di Papua termasuk Papua Nugini. Spesies yang biasa digunakan sebagai tanaman obat adalah *Myrmecodia pendens Merr. & Perry* (Subroto *et al*, 2006).

### 2.2.3. Kandungan Kimia

#### 2.2.3.1. Flavonoid

Proses apoptosis pada sel-sel kanker dapat dihambat oleh flavonoid yang merupakan antioksidan alam. Flavonoid akan menghambat proliferasi sel kanker dengan jalan menghambat enzim MAPK (*Mitogen Activeted Protein Kinase*) (Triana Hertiani *et al*, 2010). Flavonoid juga melindungi struktur sel, peningkatan efektivitas vitamin C, mencegah peradangan (anti-inflamasi), mencegah pengeroposan tulang, dan sebagai antibiotik. Flavonoid juga mampu sebagai anti virus HIV (AIDS) dan virus herpes. Beberapa penelitian juga berhasil membuktikan fungsi-fungsi lain dari flavonoid tidak hanya untuk pencegahan tetapi juga untuk pengobatan kanker. Mekanisme kerja flavonoid yang sudah terungkap seperti inaktivasi karsinogen, antiproliferasi, penghambatan siklus sel, induksi apoptosis, diferensiasi, inhibisi angiogenesis, dan pembalikan resistensi multi-obat atau kombinasi dari mekanisme-mekanisme tersebut (Subroto dan Saputro, 2006).

#### **2.2.3.2. Tanin**

Protein dapat diikat dan diendapkan oleh tannin yang merupakan polifenol tanaman rasa pahit. Umumnya tanin digunakan untuk penyamakan kulit dan aplikasinya di bidang pengobatan seperti pengobatan diare, hemostatik (menghentikan perdarahan), dan wasir (Subroto dan Saputro, 2006).

#### **2.2.3.3. Polifenol**

Polifenol memiliki aktivitas antikarsinogenik, dengan cara mempengaruhi serangkaian aktivitas molekuler yang terjadi pada tahap

inisiasi, promosi, dan progresi. Polifenol dapat meningkatkan kadar interleukin 12 (IL-12), IL-12 dapat memacu produksi interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) oleh sel *natural killer* (NK) dan limfosit T, menstimulasi CD4 sel T *helper* (Th) limfosit menjadi sel *Th1* yang memproduksi IFN- $\gamma$ , dan menambah fungsi sitolitik sel NK yang teraktivasi dan CD8+ sel T sitolitik (CTLs) (Agustina, 2008)

#### 2.2.3.4. Tokoferol

Tokoferol adalah salah satu antioksidan penting yang bersifat larut dalam lemak, termasuk di dalamnya adalah  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tokoferol. Alfa-tokoferol dapat menghambat produksi protein kinase C dan kolagenase, kedua enzim tersebut berperan penting dalam memfasilitasi pertumbuhan sel kanker. Gamma-tokoferol juga berperan dalam mengurangi kerusakan DNA yang disebabkan oleh ROS. Alfa-tokoferol dan Gamma-tokoferol dalam saluran cerna dapat mengurangi risiko terjadinya kanker kolorektal dengan cara meningkatkan status antioksidan (Kasmanto, 2010).

#### 2.2.4. Khasiat dan Kegunaan

Bagian yang paling sering digunakan pada tumbuhan sarang semut adalah umbinya. Berbentuk bulat saat muda, kemudian lonjong dan memendek atau memanjang saat menua umbi sarang semut berbentuk lubang-lubang dan saling berhubungan antar lubang-lubang yang lain (Subroto dan Sutopo, 2006). Secara empiris penyakit seperti tumor, kanker, wasir, TBC, stroke, jantung, maag, ginjal, dan prostat dapat diobati dengan rebusan air dari sarang semut. Salah satu kandungan dari sarang

semut yaitu flavonoid bersifat sebagai antioksidan yang dapat menginaktivasi karsinogen, antiproliferasi, penghambatan siklus sel, induksi apoptosis dan diferensiasi, dan inhibisi angiogenesis. Sarang semut jenis *Myrmecodia Pendens* telah diteliti bahwa memiliki aktivitas imunostimulan, antiinflamasi, anti kanker, dan penghambat xantin oksidase (Hendarsula, 2011).

### 2.3. Faktor Faktor Yang Menyebabkan Ketebalan Tumor Kulit

#### a. Umur

Pada kulit yang menua didapatkan menipisnya *dermal-epidermal junction*, yang menyebabkan berkurangnya jumlah dan ukuran dari papilla dermis. Akibat dari menipisnya *dermal-epidermal junction* kulit menjadi lebih mudah terluka dan juga menyebabkan gangguan komunikasi antara dermis dan epidermis yang menyebabkan suplai oksigen dan nutrisi berkurang (Miranda, 2009).

#### b. Mutasi gen p53

Bila terjadi mutase pada gen p53 dapat menyebabkan disregulasi gen ini sehingga terjadi kegagalan apoptosis dan sel yang rusak terus mengalami replikasi sehingga mengakibatkan kulit menebal (Lumongga, 2008).

#### c. Radiasi UV

Radiasi sinar UV matahari diketahui dapat menyebabkan menebalnya epidermis, pada penelitian Jane *et al* pada tahun 2006 mendapatkan bahwa

kulit yang dilindungi *sun block* memiliki tebal epidermis yang lebih tipis (Jane *et al.*, 2006).

#### **2.4. Peranan 7,12 Dimethylbenz(a) Anthracene (DMBA) dan 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA)**

##### **1. Inisiator Tumor**

Karsinogen lingkungan yang mempunyai implikasi pada perkembangan beberapa tipe kanker adalah polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH). Enzim sitokrom P450 (CYP) mempunyai peranan penting perubahan PAH menjadi karsinogen yang berpotensi tinggi. Stres fisiologikal akan melepaskan mediator biokemikal yang mempengaruhi karsinogenesis. Enzim sitokrom P450 pada hati berperan pada metabolisme konversi bahan toksik lingkungan, namun regulasi enzim-enzim ini oleh faktor intrinsik seperti stres fisiologikal masih kurang dipahami (Flint *et al.*, 2010).

Induksi karsinogenesis kulit pada mencit dengan administrasi topikal kimia membuat perubahan baik lokal, sistemik maupun faktor lingkungan yang mempengaruhi suseptibilitas tumor, pertumbuhan dan progresivitas yang dipelajari di laboratorium (Dulgosz and Yuspa, 2008).

Inisiasi tumor sifatnya ireversibel kerana berhubungan dengan mutas gen yang secara permanen mengganggu respon biologis sel yang diinisiasi (Dulgosz and Yuspa, 2008). 7,12 Dimethylbenz(a) Anthracene (DMBA) adalah PAH yang sangat karsinogenesis, dimana pada model mencit berperan pada formasi inisiasi tumor pada banyak organ, termasuk

didalamnya jaringan mammae, ovarium dan kulit (Flint *et al.*, 2010). Inisiasi tumor oleh karsinogen kimia seperti DMBA menyebabkan mutasi somatik terutama pada onkogen Ha-ras yang bersifat ireversibel (Roomi *et al.*, 2008).

Diketahui bahwa mutasi sel somatik berperan penting pada inisiasi kanker dan stadium karsinogenesis lainnya. Perubahan ini timbul melalui formasi mutasi DNA yang telah dianalisis baik *in vitro* maupun *in vivo* pada mencit dan ditemukan bahwa 99% DNA yang diinduksi oleh DMBA mengalami depurinasi oleh satu elektron oksidasi dimana 12-metil DMBA bereaksi terhadap N-7 dari adenin atau guanin dengan perbandingan 1:4. Formasi DMBA-DNA mengikat kompleks DNA sehingga menginduksi perubahan DNA dan terjadi transisi karena tidak terbentuk lipatan (Nigam and Shukla, 2007).

Tanpa adanya rangsangan lebih lanjut sel yang telah terinisiasi ini tidak akan tumbuh menjadi sel tumor, namun perubahan ini tetap tinggal dalam sel turunannya (Dulgosz and Yuspa, 2008). Hasil akhir tumor dapat berupa perkembangan ke bentuk pailoma benigna yang berkurang atau berkembang menjadi KSS atau KSS dapat muncul tanpa lesi prekursor yang terlihat (Filler *et al.*, 2007).

## 2. Promotor Tumor

Tumor pada kulit dapat diinduksi secara efektif pada mencit dengan aplikasi berulang zat karsinogen. Bedanya dengan fase inisiasi, fase promosi masih bersifat reversibel dan membutuhkan aplikasi berulang untuk mencetuskan tumor kulit. Progresivitas meliputi akumulasi perubahan

genetik pada sel, yang dapat berbentuk papiloma kulit yang diperkirakan sebagai sel klon yang terinisiasi (Roomi *et al.*, 2008).

Agen yang membuat ekspansi klonal dari sel yang terinisiasi disebut sebagai promotor tumor (Dulgosz and Yuspa, 2008). Promosi tumor adalah proses non-mutagenik, bersifat pleimorfik yang membuat pertumbuhan aseptif menjadi sel yang terinisiasi dan reversibel pada stadium awal. Agen promotor yang memfasilitasi progresi malignansi pada umumnya bersifat genotoksik (Dulgosz and Yuspa, 2008, Kumar *et al.*, 2007). Mekanisme promosi tumor meliputi aktivasi reseptor permukaan sel, aktivasi atau inhibisi enzim sitosolik dan faktor transkripsi nuklear, stimulasi proliferasi, inhibisi sel apoptosis dan sitotoksik secara langsung (Dulgosz and Yuspa, 2008). Protokol two-stage skin carcinogenesis menggunakan agen DMBA digunakan sebagai agen insiasi dan TPA sebagai agen promosi (Yusuf *et al.*, 2009).

12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA), suatu ester forbol adalah suatu aktivator kuat protein kinase C, suatu enzim yang merupakan komponen penting pada jalur transduksi sinyal, termasuk jalur yang aktifkan oleh faktor pertumbuhan. Tampaknya walaupun aplikasi suatu inisiator dapat menyebabkan aktivasi mutasional onkogen Ras, aplikasi promotor berikutnya menyebabkan ekspansi klonal sel yang telah mengalami inisiasi (mutasi). Klonal sel yang terinisiasi, karena dipaksa berproliferasi, mengalami mutasi tambahan yang akhirnya berkembang menjadi sel yang ganas (Kumar *et al.*, 2007).

## **2.5. Pengaruh Pemberian Ekstrak Tanaman Sarang Semut Terhadap Ketebalan Tumor Kulit Pada Mencit Balb/c**

Keganasan diakibatkan perubahan perilaku sel yang abnormal. Kemampuan proliferasi dan diferensiasi yang dimiliki sel abnormal tersebut sangat tinggi. Peningkatan proliferasi dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan jumlah sel, penurunan apoptosis juga berperan dalam meningkatkan jumlah sel. Proliferasi sel dirangsang oleh faktor pertumbuhan intrinsik, jejas, kematian, kerusakan sel mediator biokimiawi dan lingkungan. Pertumbuhan sel yang tak terkontrol dapat disebabkan oleh kekurangan inhibitor atau kelebihan stimulus (Sudiana, 2008; Kumar, 2007).

Pada penelitian terdahulu disebutkan bahwa, terdapat aktivitas antioksidan yang kuat pada sarang semut, sehingga mampu menyembuhkan beberapa penyakit dan yang terpenting yaitu memiliki aktivitas antikanker yang efektif (Subroto, 2007). Berdasarkan hasil uji penapisan kimia, diketahui tanaman sarang semut mengandung flavanoid, tanin, dan tokoferol. Flavanoid merupakan antioksidan alam yang akan menghambat pertumbuhan dan menginduksi proses apoptosis pada sel-sel kanker. Dengan jalan menghambat enzim MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) flavonoid akan menghambat proliferasi sel kanker (Triana Hertiani *et al*, 2010).

Efek inhibisi flavonoid dan polifenol yaitu menghambat dari pertumbuhan sel, mekanisme inhibisi pertumbuhan tersebut terutama efek inhibisi pada MAPK pada jalur sinyal RTKs, yaitu menghambat aktivasi

jalur penyampaian sinyal *protein kinase* yang diaktifkan oleh zat mitogen. Zat mitogen adalah senyawa organik yang berperan di dalam siklus sel sebagai stimulasi kelanjutan proses menuju mitosis. Sebuah mitogen umumnya merupakan hormon intraselular yang memicu lintasan sinyal intraselular.

Flavonoid dalam menghambat *protein kinase* yaitu dengan mengikat sisi dari *protein kinase* yang seharusnya diikat oleh ATP sehingga mencegah ikatan ATP dengan *protein kinase* (flavonoid sebagai kompetitif inhibitor) sehingga mampu menghambat *protein kinase* yang digunakan untuk proses mutasi sel. Selain itu, jika *protein kinase* dihambat proses fisiologis sel pun terhambat sehingga sel melakukan apoptosis atau membuat program bunuh diri (Hoffman dan Herber, 2012; Subroto dan Saputro, 2006; Kumar, 2008).

Polifenol memiliki aktivitas antikarsinogenik, dengan cara mempengaruhi serangkaian aktivitas molekuler yang terjadi pada tahap inisiasi, promosi, dan progresi. Polifenol dapat meningkatkan kadar interleukin 12 (IL-12), IL-12 dapat memacu produksi interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) oleh sel *natural killer* (NK) dan limfosit T, menstimulasi CD4 sel T *helper* (Th) limfosit menjadi sel *Th1* yang memproduksi IFN- $\gamma$ , dan menambah fungsi sitolitik sel NK yang teraktivasi dan CD8+ sel T sitolitik (CTLs) (Agustina, 2008).

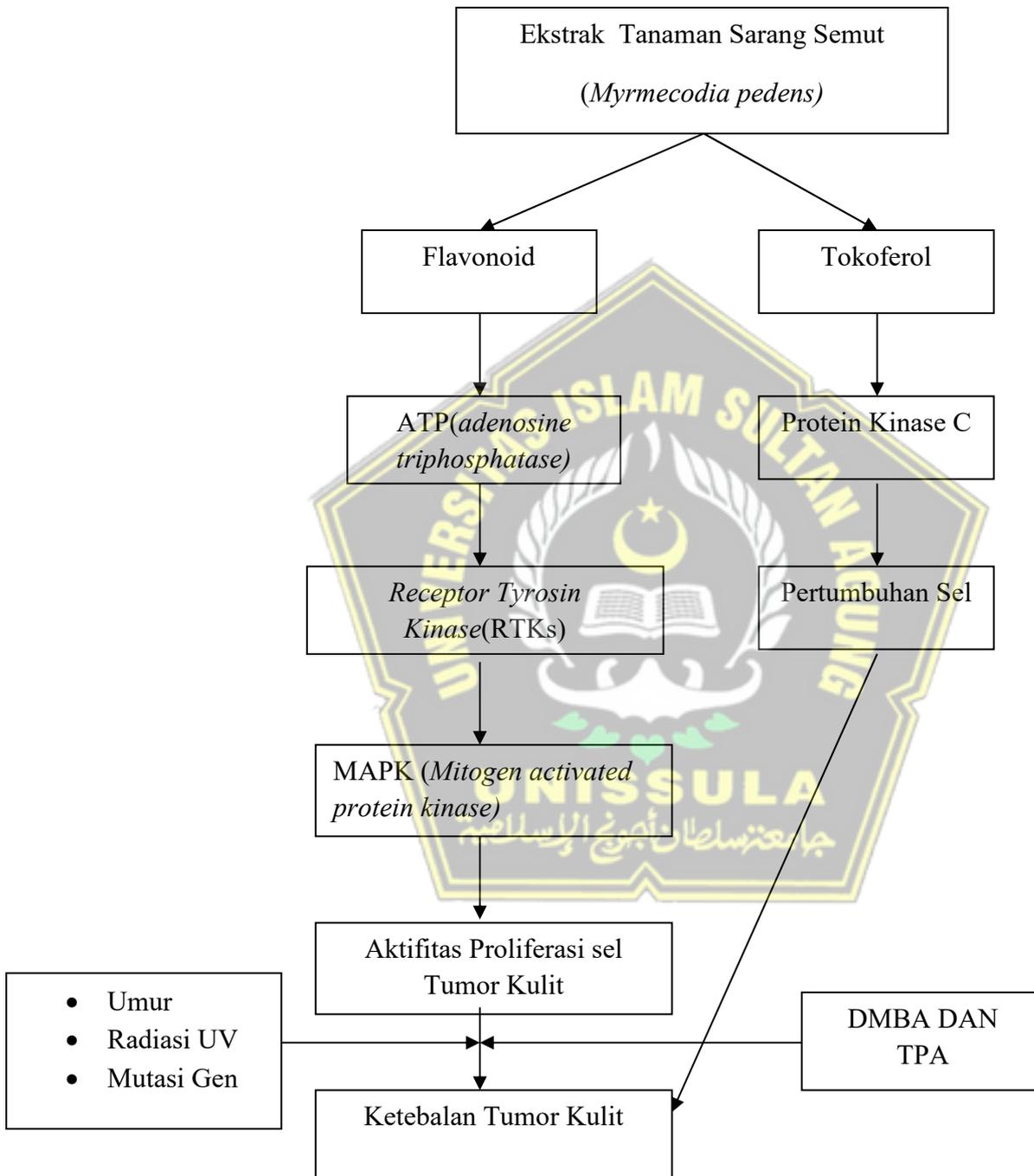
Tokoferol adalah salah satu antioksidan penting yang bersifat larut dalam lemak, termasuk di dalamnya adalah  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tokoferol. Alfa-tokoferol dapat menghambat produksi protein kinase C dan kolagenase,

kedua enzim tersebut berperan penting dalam memfasilitasi pertumbuhan sel kanker. Gamma-tokoferol juga berperan dalam mengurangi kerusakan DNA yang disebabkan oleh ROS. Alfa-tokoferol dan Gamma-tokoferol dalam saluran cerna dapat mengurangi risiko terjadinya kanker kolorektal dengan cara meningkatkan status antioksidan (Kasmanto, 2010).

Penelitian *in vitro* yang dikerjakan oleh Tran dari *University National of Hochiminch City*, Tezuka, Harimaya, dan Banskota dengan menumbuhkan 3 sel kanker yaitu kanker serviks, kanker payudara kanker usus dalam ekstrak sarang semut dengan berbagai pelarut seperti air, methanol, dan campuran methanol-air. Hasilnya sarang semut mempunyai aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker. Peneliti tersebut menuturkan bahwa seluruh ekstrak sarang semut menekan proliferasi sel tumor manusia (Sumarno, 2010).

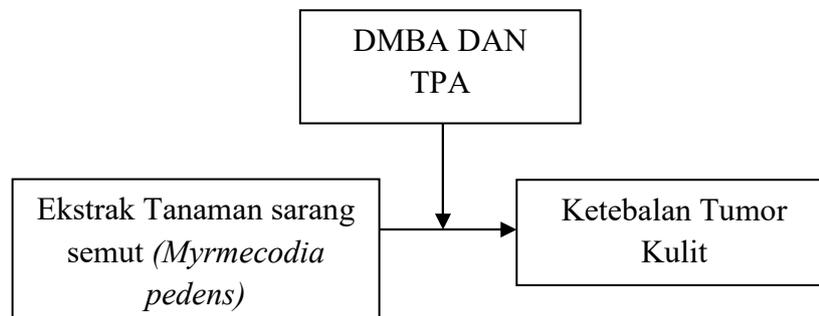
Ketebalan tumor kulit dapat dilakukan pada sediaan tumor yang dilakukan pengecatan dengan Hematoxylin-Eosin. Ketebalan tumor diukur dari panjang stratum korneum sampai stratum basale pembesaran 100x, pada 5 lapangan pandang dari tiap preparat dalam satu blok parafin, kemudian diambil nilai rata-ratanya (Snur *et al.*, 2015).

## 2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.2. Kerangka Teori

## 2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep

## 2.8. Hipotesis

Ada pengaruh pemberian ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) terhadap ketebalan tumor kulit.



## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Jenis penelitian dan rancangan penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan “*randomized post test only control group design*”.

#### 3.2. Variabel dan definisi operasional

##### 3.2.1. Variabel

###### 3.2.1.1. Variabel bebas

Ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*).

###### 3.2.1.2. Variabel tergantung

Ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/c.

##### 3.2.2. Definisi operasional

###### 3.2.2.1. Ekstrak tanaman sarang semut

Ekstrak tanaman sarang semut adalah yang saya ekstrak yang dibuat dari tanaman sarang semut yang saya lakukan ekstraksi dengan metode maserasi. Setiap 275 gram serbuk kering sarang semut dengan pelarut yang digunakan untuk membuat ekstrak sarang semut adalah etanol 96% sebanyak 2 liter. Akan menghasilkan sebanyak 12,6 gram ekstrak sarang semut.

Skala : rasio

#### 3.2.2.2. Ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/c

Adalah ketebalan tumor kulit yang saya ukur pada sediaan tumor yang saya lakukan pengecatan dengan Hematoxylin-Eosin. Ketebalan tumor akan saya ukur dari panjang stratum korneum sampai stratum basale dengan pembesaran 400x, pada 5 lapangan pandang dari tiap preparat dalam satu blok parafin, kemudian saya ambil nilai rata-ratanya (Snur *et al.*, 2015)

Skala : rasio

### 3.3. Populasi dan sampel

#### 3.3.1. Populasi

##### 3.3.1.1. Populasi target

Semua mencit strain BALB/c jenis kelamin jantan.

##### 3.3.1.2. Populasi terjangkau

Mencit strain BALB/c yang dikembangkan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada.

#### 3.3.2. Sampel

##### 3.3.2.1. Besar sampel

Besar sampel ideal menurut kriteria WHO (2001) minimal 5 ekor atau lebih sebagai cadangan jika mati atau *drop out* saat pemberian perlakuan dalam tiap kelompok. Dalam penelitian ini besar sampel tiap kelompok adalah 6 ekor. Jumlah mencit strain BALB/c semua kelompok uji secara keseluruhan adalah 24 ekor.

##### 3.3.2.2. Kriteria inklusi

3.3.2.2.1. Mencit strain jantan BALB/c.

3.3.2.2.2. Mencit strain BALB/c yang telah diaklimatisasi.

3.3.2.2.3. Sehat dari pengamatan luar meliputi aktif bergerak, tidak cacat, nafsu makan normal dan tidak terdapat luka luar.

3.3.2.2.4. Umur 3 bulan.

3.3.2.2.5. Berat 15-25 gram.

3.3.2.3. Kriteria eklusi

3.3.2.3.1. Tidak tumbuh tumor setelah dilakukan induksi.

3.3.2.3.2. Selama induksi dan perlakuan mencit tampak sakit (gerak tidak aktif).

#### **3.4. Instrumen dan bahan penelitian**

##### **3.4.1. Alat untuk pembuatan ekstrak sarang semut**

1. *Maserator*
2. Corong Buchner
3. Kertas saring
4. Tabung reaksi
5. *Rotary evaporator*
6. Lemari es
7. *Freeze drying*

##### **3.4.2. Bahan untuk pembuatan ekstrak sarang semut**

1. Sarang Semut
2. Aquadest
3. Etanol 96%

### 3.4.3. Alat untuk induksi DMBA dan TPA

1. Alat pengukur kaliper
2. Alat pemangkas rambut listrik
3. Pinset anatomi 10 Cm
4. Alas fiksasi

(Girardi *et al.*, 2010)

### 3.4.4. Alat untuk pengamatan dan dokumentasi sediaan

- 1 Unit *Multi Head Microscope Olympus<sup>R</sup>*
- 1 *Nikon<sup>R</sup> Digital Net Camera DN 100 + SD Card*
2. 1 Unit Personal Computer Intel Pentium<sup>R</sup> Processor

### 3.4.5. Bahan untuk induksi DMBA dan TPA

1. Reagen 12 - O - tetradecanoylphorbol 13 - asetat
2. Etanol 100%
3. 7,12 - dimetilbenz [a ] antrasena ( DMBA )
4. Aseton

### 3.4.6. Bahan untuk pemeriksaan histopatologi rutin

1. Formalin buffer 10%
2. Alkohol 50%, 70%, 80%, 96%, absolute, xylol
3. Parafin cair (Histoplast)
4. Albumin dan Poly-L-Lysine
5. Bahan pengecatan hematoksilin-eosin (HE)
6. Canada balsam dan Entelan

### 3.4.7. Alat untuk pembuatan sediaan penelitian dengan pewarnaan H&E

1. *Digital Tissue Processor Leica<sup>R</sup>*
2. *Tissue Blocking Leica ' EG-1160*
3. Inkubator suhu 56 ° C *Memmert<sup>R</sup>*
4. Mikrotom *Leica " XM-2135*
5. *Auto Stainer Leica XL<sup>R</sup>*
6. Kaca objek dan kaca penutup

### **3.5. Cara penelitian**

#### **3.5.1. Cara pembuatan ekstrak sarang semut**

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode maserasi. Metode maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk kering bahan dalam cairan penyari. Cairan penyari yang digunakan pada ekstrak ini adalah etanol 96%. Etanol dipertimbangkan sebagai penyari karena lebih selektif, kuman sulit tumbuh dalam etanol dengan konsentrasi lebih dari 20%, tidak beracun, netral, absorpsinya baik. Sarang semut kering dengan berat 275 gram dipotong kecil-kecil lalu dihaluskan dengan blender dan dihasilkan serbuk kering. Sebanyak 275 gram serbuk kering dimasukkan ke dalam maserator berisi 2 L ethanol 96% lalu ditutup dan dibiarkan selama 3 hari. Setelah itu maserat disaring dengan corong Buchner dan kertas saring dan dipindahkan dari endapan dengan hati-hati. Maserat diuapkan dengan rotavapor dengan suhu 50°C sehingga diperoleh ekstrak kental (dalam bentuk pasta). Lalu dimasukan dalam *freeze drying* sampai mengering.

### 3.5.2. Perhitungan dosis ekstrak sarang semut

Dosis ekstrak sarang semut yang digunakan adalah dosis dengan konversi dosis lazim ekstrak sarang semut untuk manusia dewasa pada obat ekstrak sarang semut dalam bentuk kapsul terhadap dosis mencit dengan bobot 20 gram. Dosis lazim untuk manusia dewasa tersebut adalah 3 kali 1-2 kapsul perhari dimana tiap kapsul mengandung ekstrak sarang semut sebesar 500mg. Sehingga dosis ekstrak sarang semut tersebut perhari adalah sebesar 1500 -3000 mg. Faktor konversi manusia terhadap mencit 20 gram adalah 0,0026 (Laurence & Bacharach, 2009).

Perhitungan :

Ekstrak sarang semut 1500-3000 mg

Dosis ekstrak sarang semut untuk mencit 20 gram adalah

$$= 3000 \times 0,0026$$

$$= 7,8 \text{ mg/hari dibulatkan menjadi } 8 \text{ mg/hari}$$

Untuk penetapan dosis ekstrak sarang semut selanjutnya menggunakan setengahnya dan kelipatan dua, maka didapatkan dosis berturut-turut ialah 4 mg/hari, 8 mg/hari, 16 mg/hari.

### 3.5.3. Prosedur induksi DMBA dan TPA

1. Potong rambut pada punggung mencit dengan gunting rambut listrik.
2. Induksi secara topikal 100  $\mu$ L DMBA ke daerah yang telah dipotong rambutnya.
3. Induksi DMBA dilakukan setiap hari

4. Setelah dua minggu, induksi secara topikal 100  $\mu$ L TPA ditempat induksi DMBA sebelumnya. TPA diinduksi setiap hari selama 2 minggu. Induksi TPA dilakukan bersamaan dengan pemberian ekstrak sarang semut.
5. Pemantauan klinis tumor harus dievaluasi oleh pengamat dengan inspeksi visual.
6. Evaluasi mencit setiap minggunya. Hitung tumor yang teraba sampai diameter 1 mm atau lebih besar dan yang tampak selama dua minggu atau lebih.
7. Untuk mengikuti perkembangan papiloma untuk karsinoma, buatlah bagan daerah yang terkena, lakukan pemetaan tumor, dan perhatikan perubahan. Menghitung, mengukur, dan skor tumor sebagai:
  - a. papiloma (biasanya *exophytic*, yaitu tumbuh keluar, proliferasi yang meluas keluar dari permukaan kulit, berbatastegas, simetris, bertangkai, atau papula berbentuk kubah, tanpa erosi atau ulserasi), atau
  - b. karsinoma (biasanya *endophytic*, yaitu tumbuh kebawah, berbatas tidak tegas, asimetris, tidak bertangkai, atau papula berbentuk donat atau nodul dengan erosi atau ulserasi) (Girardi *et al.*, 2010).

#### 3.5.4. Pemberian perlakuan

1. Dua puluh empat ekor mencit strain BALB/c jantan berusia 3 bulan dengan berat badan 15-25 gram dikelompokkan dalam 4 kelompok masing – masing 6 ekor.

2. Sebelum penelitian, mencit diadaptasikan dengan kondisi laboratorium selama 7 hari untuk penyesuaian dengan lingkungannya.
3. Kemudian perlakuan diberikan selama 2 minggu pada masing-masing kelompok sebagai berikut :

Kelompok I (K+)

Terdiri dari 6 ekor mencit bertumor yang diberi pakan standar dan aquadest selama 2 minggu sebagai kontrol.

Kelompok II (PI)

Terdiri dari 6 ekor mencit bertumor yang mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak sarang semut 4 mg/hari selama 2 minggu.

Kelompok III (PII)

Terdiri dari 6 ekor mencit bertumor yang mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak sarang semut 8 mg/hari selama 2 minggu.

Kelompok III (PIII)

Terdiri dari 6 ekor mencit bertumor yang mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak sarang semut 16 mg/hari selama 2 minggu.

### 3.5.5. Prosedur pembuatan preparat histopatologi

1. Fiksatif berupa larutan formalin 10 % buffer fosfat.
2. Volume fiksatif minimal 5X volume specimen.
3. Dibuat sayatan sejajar dengan pisau tajam berjarak 0,5 – 2 cm agar fiksatif merata pada seluruh bagian jaringan luar dan dalam.
4. Kemudian hangatkan parafin cair, pinset dan penutup cetakan.

5. Parafin cair dituangkan kedalam cetakan.
6. Jaringan dari processing dimasukkan kedalam cetakan yang telah diisi parafin cair, tekan jaringan agar semakin menempel didasar cetakan.
7. Tutup cetakan diambil, letakkan diatas cetakan dan ditekan dan pasang etiket dipinggir.
8. Biarkan membeku, setelah beku keluarkan dari cetakan.
9. Rapikan sisi blok. Ganti etiket dengan yang permanen.
10. Pemotongan dengan mikrotom.
11. sebelum pemotongan masukan kedalam plastik yang diisi air letakan di freezer  $\pm 15$  menit atau diberi es batu.
12. Blok dijepit pada mikrotom kemudian dengan pisau mikrotom. Kemiringan  $\pm 30^\circ$ , tebal blok parafin  $\pm 2-5$  mikron.
13. Hasil pemotongan (berupa pita / irisan tipis yang saling bersambung) dimasukkan kedalam waterbath yang diisi air yang sudah dihangatkan  $50^\circ C$ , kemudian diambil dengan kaca objek (meletakkan potongan di waterbath tidak boleh terbalik).
14. Proses pengecatan, Deparafinisasi : preparat masuk ke Xylol I, II, dan III masing-masing 3 menit. Setelah itu dilap pinggir jaringan dengan kain kasa.
15. Rehidrasi : preparat masuk ke alcohol 100%, 95%, 80%, 70% masing – masing 2 menit.

16. Preparat masuk ke air mengalir 3 menit (air mengalir ditampung dalam wadah) sebelumnya celup kedalam dua mangkok air 3 celup.
17. Pengecatan inti 7 menit. Preparat masuk ke dalam Meyer hematoksilin.
18. Preparat masuk ke air mengalir 3 menit (air mengalir ditampung dalam wadah).
19. Sebelumnya celup kedalam dua mangkok air 3 celup.
20. Counter stain.
21. Preparat masuk ke larutan eosin 7 celup.
22. Preparat masuk ke air wadah I, II, dan III, 3 celup.
23. Dehidrasi : preparat masuk ke dalam alcohol 70 %, 80 %, 95 %, 100 % 3 celup setelah itu dilap dengan kain kasa sekitar jaringan dan tunggu sampai kering.
24. Clearing : preparat masuk ke xylol I dan II masing – masing 2 menit.
25. Mounting.
26. Preparat diberi 1 tetes entelan dan ditutup dengan objek glass

(Sumarno *et al.*, 2010).

### **3.5.6. Prosedur pengukuran ketebalan tumor kulit**

Sediaan tumor yang dilakukan pengecatan dengan Hematoxylin-Eosin diukur ketebalan tumor dari panjang stratum korneum sampai stratum basale pembesaran 400x, pada 5 lapangan pandang dari tiap preparat

dalam satu blok parafin, kemudian diambil nilai rata-ratanya (Snur *et al.*, 2015)

### **3.6. Tempat dan waktu penelitian**

#### **3.6.1. Tempat**

Tempat pembuatan ekstrak sarang semut dilakukan di Laboratorium Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Tempat penelitian dan perlakuan pada hewan coba di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada selama 4 minggu. Tempat pembuatan preparat dan analisa ketebalan tumor kulit bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi UNISSULA.

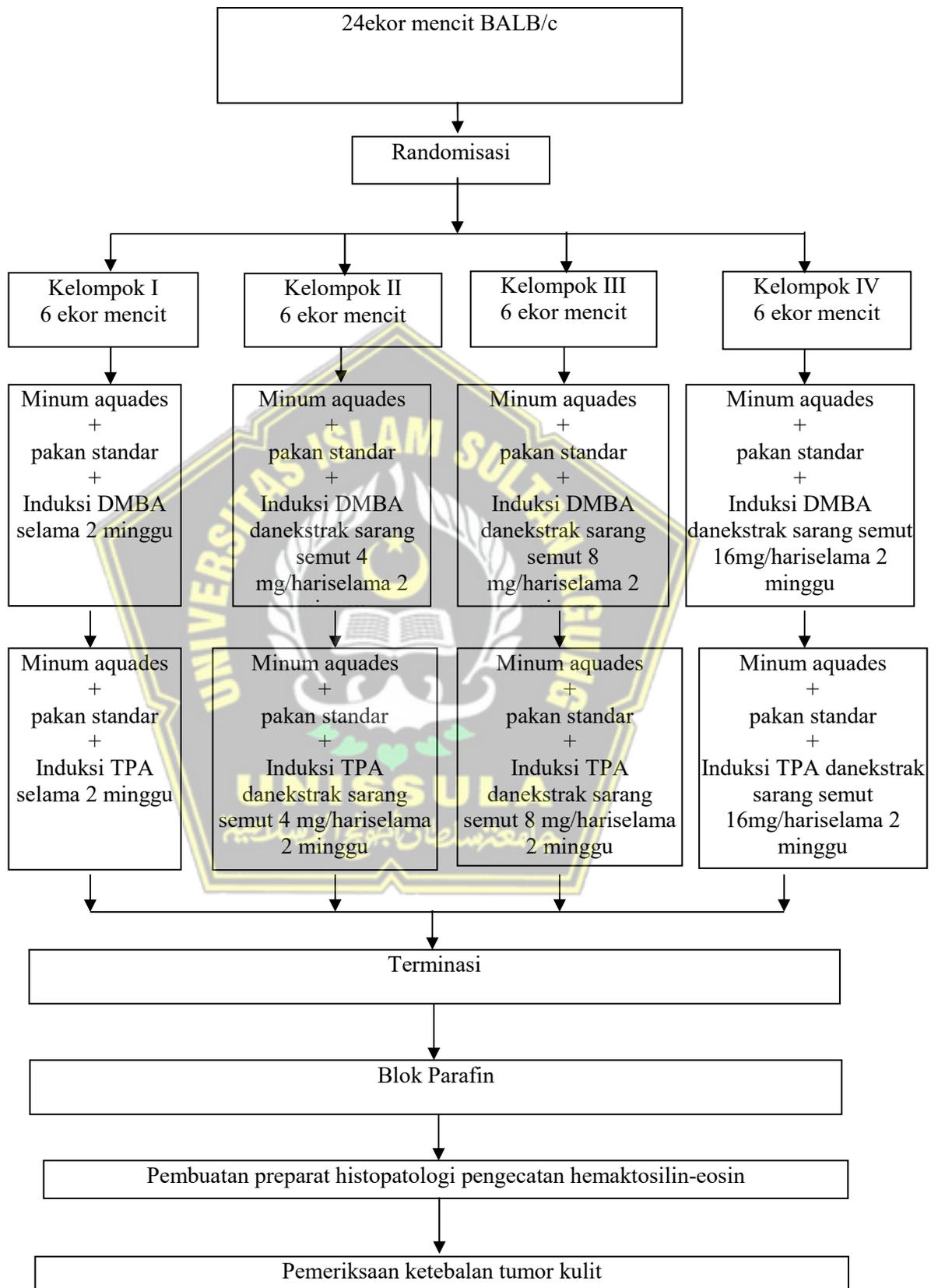
#### **3.6.2. Waktu**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari-Februari 2016

### **3.7. Analisis data**

Terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dengan *Levene Statistic* dimana didapatkan  $p < 0,05$  pada uji normalitas sehingga data tidak berdistribusi normal. Karena data tidak berdistribusi normal, syarat uji *Anova* tidak terpenuhi, maka dilakukan uji non parametrik yaitu uji *Kruskall-Wallis* yang didapatkan nilai  $p < 0,05$ , sehingga paling tidak terdapat dua kelompok yang memiliki perbedaan bermakna. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna.

### 3.8. Alur Kerja Peneitian



Gambar 3.1. Alur Kerja Penelitian

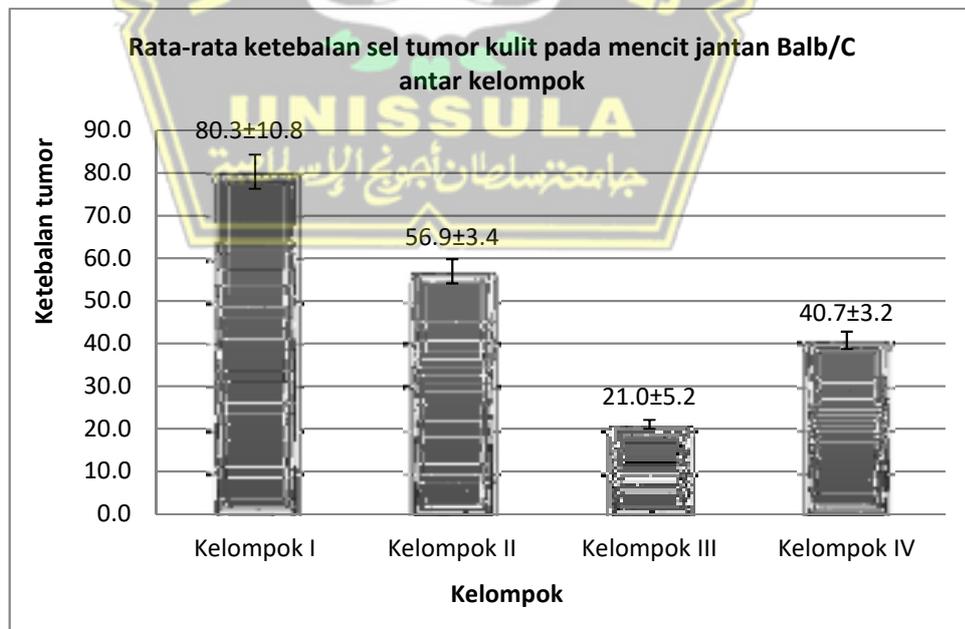
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) terhadap ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/c yang diinduksi DMBA dan TPA. Mencit yang digunakan sebanyak 24 ekor dibagi dalam empat kelompok. Kelompok I kontrol negatif (mencit dengan tumor kulit tanpa perlakuan), kelompok II, III, dan IV adalah mencit bertumor yang diberi ekstrak tanaman sarang semut masing-masing 4, 8, dan 16 mg/hr selama 28 hari.

Hasil rata-rata pengukuran ketebalan tumor kulit ditunjukkan sebagai berikut:



Gambar 4.1 Rata-rata ketebalan tumor kulit pada mencit jantan Balb/c antar kelompok perlakuan

Ketebalan tumor kulit tertinggi ditunjukkan oleh kelompok kontrol, ketebalan tumor pada kelompok pemberian ekstrak tanaman sarang semut lebih rendah daripada di kelompok I, dan ketebalan terendah ditunjukkan oleh kelompok III (pemberian ekstrak tanaman sarang semut dosis 8 mg/hr).

Ketebalan tumor kulit pada mencit Balb/C dalam penelitian ini merupakan data rasio sehingga perlu dianalisis sebaran normalitas datanya. Hasil uji normalitas data dengan *Shapiro Wilk Test* diperoleh nilai *p value* > 0,05 untuk semua kelompok (Tabel 4.1). Analisis homogenitas varian data ketebalan tumor kulit menggunakan uji *Levene*, diperoleh nilai *p* sebesar 0,028 ( $p < 0,05$ ) artinya varian data di keempat kelompok tidak homogen.

Tabel 4.1. Normalitas data dan homogenitas varian ketebalan tumor kulit pada keempat kelompok

Kelompok	Normalitas	Homogenitas
Kelompok I	0,317	
Kelompok II	0,995	
Kelompok III	0,228	0,028
Kelompok IV	0,244	

Syarat normalitas data pada tiap kelompok terpenuhi, akan tetapi asumsi homogenitas varian tidak terpenuhi sehingga untuk mengetahui perbedaan ketebalan tumor diantara empat kelompok digunakan uji *Kruskal Wallis*. Uji *Kruskal Wallis* menghasilkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) menunjukkan bahwa minimal ada dua kelompok yang menunjukkan perbedaan ketebalan tumor kulit diantara keempat kelompok yang diuji (Lampiran 4), sehingga perlu dilakukan analisis lebih lanjut untuk mengetahui perbedaan ketebalan tumor kulit antar dua kelompok. Perbedaan

ketebalan tumor kulit antar dua kelompok dianalisis dengan uji *Mann Whitney*, dengan hasil yang ditunjukkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Perbedaan rata-rata ketebalan tumor kulit antar dua kelompok dengan uji *Mann Whitney*

<b>Kelompok</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Kelompok I	0,004*	0,004*	0,004*
Kelompok II	-	0,004*	0,004*
Kelompok III	-	-	0,004*

Hasil analisis *Mann Whitney* ini menunjukkan bahwa ekstrak tanaman sarang semut berpengaruh terhadap ketebalan tumor kulit pada mencit jantan Balb/c. Hal ini dapat diketahui dari adanya perbedaan ketebalan tumor kulit yang bermakna antara kelompok II, III, dan IV dengan kelompok I ( $p < 0,05$ ). Dosis 8 mg/hr menunjukkan efek terbaik terhadap ketebalan tumor.

#### 4.2 Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat pengaruh ekstrak tanaman sarang semut terhadap ketebalan tumor kulit pada mencit jantan Balb/c. Ketebalan tumor kulit ditemukan pada semua kelompok konsentrasi ekstrak tanaman sarang semut. Ketebalan tumor kulit pada kelompok ekstrak tanaman sarang semut berbagai dosis lebih rendah daripada ketebalan tumor kulit pada kelompok kontrol negatif, artinya ekstrak tanaman sarang semut dapat mengurangi ketebalan tumor kulit. Ketebalan tumor kulit tersebut berkurang karena efek antiproliferasi, inaktivasi karsinogen, induksi *cell death* (apoptosis dan nekrosis), maupun karena efek immunomodulator dari tanaman sarang semut (Subroto dan Saputro, 2006).

Hasil penelitian ini dibandingkan dengan penelitian-penelitian tentang sifat immunomodulator dari tanaman sarang semut juga ditunjukkan dari hasil penelitian Fadilah (2016) dan Maulana (2016) bahwa ekstrak tanaman sarang semut dapat meningkatkan jumlah sel mononuklear dan *polimorphonuclear* dari sel tumor kulit. Penelitian Prasetya (2014) juga telah menunjukkan bahwa penambahan ekstrak sarang semut dengan dosis 4mg/hari, 8mg/hari dan 16mg/hari melalui sonde selama 21 hari setelah dilakukan pemberian methothrexate 0,13mg/7 hari terbukti dapat menurunkan aktifitas proliferasi dan meningkatkan indeks apoptosis serta sebagai immunostimulator sehingga menghambat pertumbuhan volume *adenocarcinoma mammae*. Penelitian Sejati *et al* (2014) juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol sarang semut pada mencit Balb/c yang diinjeksi sel kanker lidah manusia terbukti dapat memperbaiki berat badan serta menekan perkembangan volume tumor.

Flavonoid adalah kandungan dalam tanaman sarang semut yang menunjukkan sifat immunomodulator tersebut. Flavonoid bertindak menghambat proliferasi sel tumor melalui penghambatan pada enzim MAPK (*Mitogen Activeted Protein Kinase*) (Hertiani *et al*, 2010). Peran ekstrak tanaman sarang semut terhadap apoptosis sel tumor kulit ditunjukkan pada penelitian bahwa jumlah sel tumor kulit yang mengalami apoptosis pada kelompok pemberian ekstrak tanaman ekstrak sarang semut lebih banyak daripada di kelompok yang tidak diberi ekstrak tanaman sarang semut. Kaitannya dengan apoptosis, flavonoid bekerja sebagai kompetitif inhibitor

dengan cara memblok ikatan antara *protein kinase* dengan ATP sehingga menghambat *protein kinase* yang dibutuhkan untuk proses mutasi sel. Penghambatan pada *protein kinase* juga menyebabkan proses fisiologis sel terganggu terhambat sehingga sel mengalami apoptosis (Hoffman dan Herber, 2012; Subroto dan Saputro, 2006; Kumar, 2008). Penelitian Yusuf (2016) juga menunjukkan sifat antitumor dari ekstrak tanaman sarang semut yang dilihat dari adanya nekrosis sel tumor kulit, bahwa pemberian ekstrak tanaman sarang semut dapat menyebabkan jumlah sel tumor kulit yang mengalami nekrosis lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak tanaman sarang semut. Selain flavonoid dalam juga terdapat polifenol dan tokoferol (Muhammad, 2011). Polifenol bekerja dengan cara menstimulasi produksi sitokin seperti IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  diperlukan untuk menstimulasi komponen *immunosurveillance* seperti sel NK, sel T sitotoksik (CD 8+), serta makrofag yang berperan pada proses killing dan nekrosis sel tumor (Abbas, 2007). Tokoferol ikut berperan dalam menurunkan ketebalan tumor kulit dengan cara menghambat produksi protein kinase C dan kolagenase yang dibutuhkan untuk memfasilitasi pertumbuhan sel tumor kulit (Kasmanto, 2010).

Penelitian ini memberikan makna bahwa ekstrak tanaman sarang semut dapat digunakan sebagai terapi untuk tumor kulit. Pengaruh ekstrak tanaman sarang semut terhadap ketebalan tumor kulit paling efektif ditunjukkan pada dosis 8 mg/hr. Pada dosis terendah (4 mg/hr) efek ekstrak tanaman sarang semut masih dibawah dosis 8 dan 16 mg/hr. Hal ini terkait dengan hubungan

dosis-efek suatu obat, dosis rendah memiliki kandungan zat aktif yang juga rendah sehingga belum optimal efeknya. Pada dosis yang lebih tinggi (16 mg/hr) justru menunjukkan ketebalan tumor kulit yang lebih rendah daripada dosis 8 mg/hr. hal ini terkait dengan transport senyawa. Pemberian ekstrak tanaman sarang semut dalam penelitian ini dilakukan per oral atau secara transfer difusi. Pada transfer difusi nasib senyawa aktif ekstrak tanaman sarang semut dalam tubuh dipengaruhi oleh ukuran molekul senyawa dan kelarutannya dalam lipid. Semakin kecil ukuran partikel suatu senyawa maka proses transport senyawa juga semakin besar dan semakin larut dalam lipid maka transfer pada barrier hidrofobik semakin besar pula (Stringer, 2006). Penyebab lain dari tidak optimalnya dosis yang lebih besar (16 mg/hr) daripada dosis 8 mg/hr juga disebabkan karena dosis 16 mg/hr lebih kental daripada dosis 8 mg/hr. Menurut Syamsuni (2006) sediaan obat yang lebih encer (cair) lebih cepat diabsorpsi daripada sediaan obat yang lebih pekat. Dosis 8 mg/hr yang paling optimal berpengaruh terhadap ketebalan tumor juga sejalan dengan yang ditunjukkan dalam penelitian Sumarno (2010) bahwa dosis 8 mg/hr memberikan dampak antiproliferatif dan induksi apoptosis dari sel kanker payudara yang paling optimal. Hal ini disebabkan karena peningkatan dosis ekstrak tanaman sarang semut yang digunakan juga berdampak pada meningkatnya kandungan zat-zat lain di dalamnya yang kemungkinan justru memiliki sifat antagonis dengan zat-zat yang bersifat antitumor sehingga efeknya terhadap ketebalan tumor kulit menjadi tidak optimal (Subroto, 2008). Penyebab lain dari lebih optimalnya ekstrak

tanaman sarang semut dosis 8 mg/hr daripada 16 mg/hr karena terkait dengan transport senyawa obat. Pemberian ekstrak tanaman sarang semut dalam penelitian ini dilakukan per oral atau secara transfer difusi. Pada transfer difusi nasib senyawa aktif ekstrak tanaman sarang semut dalam tubuh dipengaruhi oleh ukuran molekul senyawa dan kelarutannya dalam lipid. Semakin kecil ukuran partikel suatu senyawa maka proses transport senyawa juga semakin besar dan semakin larut dalam lipid maka transfer pada barrier hidrofobik semakin besar pula (Stringer, 2006). Selain itu sediaan obat yang lebih encer (cair) juga lebih cepat diabsorpsi daripada sediaan obat yang lebih pekat (Syamsuni, 2006).

Penelitian ini juga memiliki kendala yaitu tidak mengukur ketebalan tumor kulit sebelum pemberian ekstrak tanaman sarang semut, sehingga tidak diketahui berupa besar penurunan ketebalan tumor kulit yang dihasilkan dari pemberian ekstrak tanaman sarang semut. Faktor-faktor yang ikut memediasi terjadinya penurunan ketebalan tumor kulit juga tidak diukur dalam penelitian ini seperti kadar protein kinase C dan kadar kolagen dalam tumor.

Namun penelitian ini masih memiliki keterbatasan yaitu zat-zat antitumor yang berperan dalam menurunkan ketebalan tumor kulit seperti flavonoid, polifenol, dan tokoferol tidak diisolasi secara terpisah sehingga tidak diketahui pengaruh masing-masing zat tersebut terhadap ketebalan tumor kulit. Efikasi ekstrak tanaman sarang semut terhadap sel tumor kulit ini juga masih perlu dibandingkan dengan gold standar untuk terapi tumor kulit.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Terbukti ada pengaruh pemberian ekstrak tanaman sarang semut (*Myrmecodia pedens*) terhadap ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/cc.
- 5.1.2 Rata-rata ketebalan tumor kulit pada mencit strain BALB/c yang tidak diberi ekstrak sarang semut adalah  $80,3 \pm 10,8$ , sedangkan rata-rata ketebalan tumor kulit pada mencit strain BALB/c yang diberi ekstrak sarang semut dosis 4 adalah  $56,9 \pm 3,4$ , pada dosis 8 mg/hr:  $21,0 \pm 5,2$ ; dan pada dosis 16 mg/hr sebesar  $40,7 \pm 3,2$ .
- 5.1.2 Terdapat perbedaan ketebalan tumor kulit mencit strain BALB/c antara kelompok yang tidak diberi ekstrak tanaman sarang semut dengan kelompok yang diberi ekstrak tanaman sarang semut dosis 4, 8, dan 16 mg/hr. Ketebalan tumor kulit pada kelompok sarang semut dosis 8 mg/hr lebih rendah daripada kelompok dosis 4 dan 16 mg/hr.

#### 5.2. Saran

Terkait dengan keterbatasan penelitian maka untuk penelitian sejenis di masa mendatang disarankan agar:

- 5.2.1 Mengukur kadar masing-masing zat aktif yang bersifat antitumor pada ekstrak tanaman sarang semut dan meneliti efeknya pada ketebalan tumor kulit pada mencit strain balb/c.

- 5.2.2 Membandingkan efikasi ekstrak tanaman sarang semut dengan gold standar terapi untuk tumor kulit.
- 5.2.3 Perlu dilakukan penelitian serupa dengan jangka waktu induksi yang lebih lama.



## DAFTAR PUSTAKA

- Agustina NN, 2008, Pengaruh Pemberian Polifenol Teh Hijau Terhadap Skor Derajat Histologis *Adenocarcinoma Mammae* Mencit C3H, FK UNDIP, 4
- Budijitno S, 2007, Pengaruh Ekstrak *Phaleria Macrocarpa* terhadap Skor Ekspresi Perforin CTL dan Sel-NK serta indek apoptosis pada adenokarsinoma mammae mencit C3H. *Majalah MMI* : Vol 42: No.1 :13-9
- Budimulja Unandar, 2005, *Morfologi Dan Cara Membuat Diagnosis*; Rata IGA.
- Buljan Marija, Bulana Vedrana, and Sandra Stanic, 2008, *Variation in Clinical*
- Djuanda, Adhi, 2010, *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, 229-41
- Dulgosz, A. A. & Yuspa, S. H. 2008, *Carsinogenesis: Chemical*. In Wolff, K., Goldsmith, L.A., Katz, S. I., Gilchrest, B. A., Paller, A. S. & Leffel, D.J Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7 ed. New York, Mc Graw Hill.
- Engida, A.M., Kasim, N.S., Tsigie, Y.A., Ismadji, S., Huynh, L.H., Ju, Y.H, 2013, *Extraction, identification and quantitative HPLC analysis of flavonoids from sarangsemut (Myrmecodia pendens)*. *Ind. Crops Products* 41 : 392-396.
- Fadilah A.R., 2016, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia pedens*) Terhadap Jumlah Sel Mononuklear (MN) Sel Tumor Kulit", Karya Tulis Ilmiah, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- Filler, R. B., Roberts, S. J. & Girardi, M, 2007, *Cutaneous Two-Stage Chemical Carsinogenesis*. *Protoc*, 18, 1-5
- Flint, M. S., Hood , B. L., Sun, M., Stewart, N. A., Jones-Laughner, J. & Conrads, T. P, 2010, *Proteomic Analysis of the Murine liver in Response to a Combined Exposure to Psychological Stres and 7,12-Dimerhylbenz(a)anthrancene*. *J Proteome Research*, 9, 509-20.
- Girardi M., *et al.*, 2010, *Regulation of cutaneous malignancy by  $\gamma\delta$  T cells*, *Science* 294 : 605–609.
- Hendarsula R. Annisa, 2011, Uji Aktivitas Imunostimulan Ekstrak Etanol Umbi Sarang Semut (*Myrmecodia archboldiana* Merr. & L.M. Perry) Pada Tikus Putih Jantan, Skripsi Universitas Indonesia.

- Hoffman, R., Gerber, M., 2012, *The Mediterreanean Diet Health and Science*, Pondecherry, India, 212-213.
- Ignatavicius, Workman, 2006, *Medical surgical nurshing critical thinking for collaborative care*. Vol. 2, Elsevier saunders, Ohia, 492-503
- Jane SM, Thomas P, Hans CW, 2006, *Epidermal Thickness at Different Body Sites : Relationship to Age, Gender, Pigmentation, Blood Content, Skin Type, and Smoking Habits*, Denmark, 410-413.
- Junqueira, L.C. dan J. Carneiro. 2007. *Histologi Dasar Teks & Atlas*. 10th ed, EGC, Jakarta, 147-149.
- Kasmanto, 2010, *Efek Sari Buah Merah (Pandanus conoideus Lam.) Terhadap Kadar Interleukin 22 Pada Mencit Model Kanker Kolorektal*, FK Maranatha, Jakarta, 2.
- Keyvan Nouri MD, 2008, *Skin cancer: Squamous Cell Carcinoma of The Skin*, Mc Graw Hill, New York, 86 – 110.
- Kumar V, Abbas, A. K, and Fausto, N, 2005, (eds.). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th edition, 1525 pp. Elsevier Inc., Philadelphia, PA,.ISBN 0-7216-0187-1.
- Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L., 2007, *Buku Ajar Patologi*, Ed. 7, Vol. 1, EGC, Jakarta, 186, 795-800.
- Laurence DR, Bacharach AL, 2009, *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics*, Vol 1 part 3 pp, London, New York : Academic press, 315-456.
- Lumongga F, 2009, *Apoptosis*, FK USU, Medan, 10.
- Maulana I.A., 2016, “Pengaruh Pemberian Ekstrak Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia pedens*) Terhadap Jumlah Sel *Polimorphonuclear* (PMN) Sel Tumor Kulit”, *Karya Tulis Ilmiah*, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- Miranda AF, Kenneth W, 2009, *Textbook of Aging Skin*, California, 28-29.
- Muhammad, 2011, *Sarang Semut dan Buah Merah Pembasmi Raga Penyakit Ganas*, Laksana, Yogyakarta, 10-108.
- Muttaqin, A., 2010, *Buku Ajar Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan Sistem Integumen* , Penerbit Salemba Medika, Jakarta, 29-30.

- Nigam, N. & Shukla, Y. 2007, *Preventive effects of diallyl sulfide on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene induced DNA alkylation damage in mouse skin*, *Mol Nutr Food Res*, 51, 1324-28
- O'Connor, C. (2008) Meiosis, Genetic Recombination, and Sexual Reproduction. *Nature Education* 1(1). Dalam: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/meiosis-genetic-recombination-and-sexual-reproduction>. Dikutip tanggal 6 Agustus 2015.
- Porcia, TB, 2009, *Skin Cancer in Skin of Color, National Institutes of Health, United States*, 4-5 *Presentation of Basal Cell Carcinoma*. University Department of Dermatology and Venereology Zagreb Croatia, 2008, 25-30.
- Prasetya M.B.Y., 2014, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Sarang Semut (*Myrmecodia pedens*) dan Methotrexate Terhadap Pertumbuhan Volume Adenocarcinoma Mammae - Studi Eksperimental Pada Mencit C3H yang Diinokulasi Sel Adenokarsinoma Mammae", Undergraduate thesis, Fakultas Kedokteran Unissula, <http://repository.unissula.ac.id/2538/>
- Price, S.A., L. Wilson, 2006, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6. Jakarta. EGC, 141.
- Pringgoutomo S. Himawan S. Tjarta, 2006, *Buku ajar Patologi I (umum)*. Ed 1. Sagung Seto, Jakarta, 147-148.
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., Zhang, L., 2003, *Flavonoids: Promising Anticancer Agents, Medicinal Research Review*, 23 (4): 519-534.
- Roomi, M. W., Roomi N. W., kalinovsky, T., Ivanov, V., Rath, M. & Niedzwiecki, A, 2008, *inhibiton of 7,12-dimethylbenzanthracene-induced skin tumors by a nutirent mixture*. *Med Oncol*, 25, 333-40
- Sejati A.A., Indrayanti, Medawati A., 2014, "Efek Kemoterapi Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia Pendens*) Terhadap Sel Kanker Lidah Manusia (Sp-C1) Yang Diinjeksi Pada Mencit Balb/c Jantan", <http://thesis.umsu.ac.id/datapublik/t36480.pdf>. Dikutip 23 Maret 2016.
- Sibarani MNO, Dalimunthe DA, Putra IB, 2011, *Tumor kulit di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP H.Adam Malik Medan*. Disampaikan pada Kongres nasional PERDOSKI XII. Palembang 2-5 Juli 2011.
- Snur MA, Adel JH, Azad KS, 2015, *Role of Green Tea in Reducing Epidermal Thickness upon Ultraviolet Light-B Injury in BALB/c Mice, Advances in Biologi, Iraq*, 3-4.
- Soehartati, 2011, *Sixth Biggest Cancer Causes of Death in Indonesia*, Department of Radiology Faculty of Medicine University Physicians RSCM, Jakarta.

Dalam: [www.wyomingScholar.com](http://www.wyomingScholar.com). 26/04/2011. Dikutip tanggal 2 Januari 2016.

Stevany L, 2010, Gambaran Gejala Gangguan Kulit Pada Nelayan di Lingkungan 30 Gudang Arang Kelurahan Belawan I Kecamatan Medan Belawan Tahun 2010, FKM USU, Medan, 6-7.

Stringer, J.L., 2006, *Basic Concepts in Pharmacology*, 2nd Ed., McGraw-Hill International, Singapore.

Subroto M.A, 2007, Sarang Semut Penakluk Penyakit Maut. Dalam: [ilusa.ne/newsletter](http://ilusa.ne/newsletter). Dikutip tanggal 6 Agustus 2015

Subroto M.A, Saputro H, 2006, Gempur Penyakit dengan Sarang Semut, Penebar Swadaya, Jakarta, 23-30.

Subroto M.A., 2008, *Real Food True Health*, Makanan Sehat untuk Hidup Lebih Sehat, PT. AgroMedia Pustaka, Jakarta, 59.

Sudiana I Ketut, 2008, Patobiologi Molekular Kanker, Medika, Jakarta, 22-23.

Sumarno, 2010, Pengaruh Ekstrak Sarang Semut (*Myrmecodia Pendens Merr & Perry*) terhadap Aktivitas Proliferasi Sel dan Indeks Apoptosis Kanker Payudara Mencit C3H, FK UNDIP, Semarang, 7-8.

Syamsuni, 2006, *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 28.

Tumor Kulit. Edisi ke-IV. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 35, 229-238

Theresa DC, John DG, Christopher JL, Lisa MS, 2012, *Inhibition of mTOR Suppresses UVB-Induced Keratinocyte Proliferation and Survival*, Pennsylvania, 4.

Timares, T., Katiyar, S., and Elmets, C.A. (2008). DNA Damage, Apoptosis and Langerhans cells-Activators of UV Induced Immune Tolerance. *Photochem. Photobiol.* 84 (2): 422–436.

Tjandra YA, 2010 (Direktur Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan) Angka morbiditas kanker. *Majalan tempo interactive* 23: 45-47

Triana Hertiani, *et all.*, 2010, Preliminary study on immunomodulatory effect of sarang - semut tubers *Myrmecodia tuberosa* and *Myrmecodia pendens*, *OnLine Journal of Biological Science* 10 (3): 136-141

- Ulumi Afrilia, 2013, Uji aktivitas antitumor ekstrak metanol benalu teh (*Scurulla atropurpurea*) pada kulit mencit (*Mus Musculus*) yang diinduksi 7,12 dimethylbenz(a)antrasen (DMBA) secara invivo, FST UIN, Malang, 8
- Yusuf D.M.F., 2016, “Pengaruh Pemberian Ekstrak Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia pedens*) Terhadap Derajat Nekrosis Sel Tumor Kulit”, Karya Tulis Ilmiah, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- Yusuf, N., Nasti, T. H., Meleth, S. & Elmets, C. A., 2009, *Resveratrol enhances cell-mediated immune response to DMBA through TLR4 and prevents DMBA induced cutaneous carcinogenesis*, Mol Carcinong, 48, 713-23

