

SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS ANTIKANKER EKSTRAK AKAR
JARAK MERAH (*Jatropha gossypifolia* L.) PADA
HEWAN MENCIT (*Mus musculus*) BETINA MODEL
PRA KANKER ENDOMETRIUM**

**THE ANTI-CANCER ACTIVITY TEST OF JARAK
MERAH ROOT EXTRACT (*Jatropha gossypifolia* L.)
IN ANIMAL MICE (*Mus musculus*) ENDOMETRIUM
PRE CANCER MODEL**

Disusun dan diajukan oleh

Agum Wahyudha Jur

N011 17 1537



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI AKTIVITAS ANTIKANKER EKSTRAK AKAR JARAK MERAH
(*Jatropha gossypifolia* L.) PADA HEWAN MENCIT (*Mus musculus*)
BETINA MODEL PRA KANKER ENDOMETRIUM**

**THE ANTI-CANCER ACTIVITY TEST OF JARAK MERAH ROOT
EXTRACT (*Jatropha gossypifolia* L.) IN ANIMAL MICE (*Mus musculus*)
ENDOMETRIUM PRE CANCER MODEL**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

AGUM WAHYUDHA JUR

N011 17 1537

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI AKTIVITAS ANTIKANKER EKSTRAK AKAR JARAK MERAH
(*Jatropha gossypifolia* L.) PADA HEWAN MENCIT (*Mus musculus*)
BETINA MODEL PRA KANKER ENDOMETRIUM**

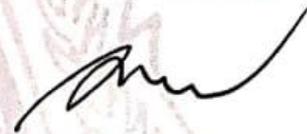
AGUM WAHYUDHA JUR

N011 17 1537

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt
NIP. 19670319 199203 2 002

Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt.
NIP. 19561011 198603 2 002

Pada Tanggal, 26 Agustus 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS ANTIKANKER EKSTRAK AKAR JARAK MERAH
(*Jatropha gossypifolia* L.) PADA HEWAN MENCIT (*Mus musculus*)
BETINA MODEL PRA KANKER ENDOMETRIUM**

Disusun dan diajukan oleh:

AGUM WAHYUDHA JUR

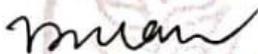
N011 17 1537

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 26 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt
NIP. 19670319 199203 2 002

Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt.
NIP. 19561011 198603 2 002

Plt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Rizal Nani, M. Biomed. Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Agum Wahyudha Jur
Nim : N011 17 1537
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Uji Aktivitas Antikanker Ekstrak Akar Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia* L.) Pada Hewan Mencit (*Mus musculus*) Betina Model Pra Kanker Endometrium adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 26 Agustus 2021

Yang menyatakan,



Agum Wahyudha Jur

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya yang memberikan kesehatan dan kesempatan pada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik dan sebagai syarat untuk menyelesaikan studi serta memperoleh gelar sarjana pada Program Studi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Dalam menyelesaikan skripsi ini banyak sekali kendala yang penulis hadapi. Namun, berkat Tuhan yang Maha Esa dan bimbingan serta dorongan dari berbagai pihak, sehingga penulis bisa menyelesaikan berbagai kendala yang dihadapi.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan ucapan terima kasih kepada:

1. Ibu Prof. Dr. rer-nat. Marianti A. Manggau selaku dosen pembimbing utama dan ibu Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing pendamping yang dengan ikhlas meluangkan waktu, tenaga, pikiran, dan ilmunya dalam memberikan bimbingan, arahan dan saran-saran kepada penulis sehingga skripsi dapat menyelesaikan skripsi ini sampai akhir.
2. Bapak Aminullah., S.Si., M.Pharm.Sc., Apt., dan Ibu Suhartina Hamzah., S.Si., M.Si., Apt selaku penguji yang telah memberikan kritik, saran, motivasi, dan masukan-masukan yang berguna dalam penyelesaian skripsi ini.

3. Bapak/Ibu Dekan, Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset, dan Inovasi, Wakil Dekan Bidang Perencanaan, Keuangan dan Sumber Daya serta Wakil Dekan Bidang Kemahasiswaan, Alumni, dan Kemitraan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah berkontribusi dalam pengembangan peningkatan mutu dan kualitas Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Bapak Ismai., S.Si., M.Si., Apt selaku Penasehat Akademik Penulis yang dengan ikhlas memberikan bimbingan dan nasehat dari awal perkuliahan hingga penulis menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak/Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, terimakasih atas ilmu, tenaga, nasehat dan semangatnya selama penulis menjalani perkuliahan ini, serta seluruh staff Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang dengan sabar membantu penulis dalam mengurus administrasi selama perkuliahan hingga saat ini.
6. Terkhusus orang tua dan dua saudara penulis yaitu Bapak Jurumia, Ibu Darmiati., S.Ag, Jujur Akbar, dan Zaky Tri Andika Jur yang sangat penulis cintai, sayangi dan banggakan, terimakasih telah menjadi orang yang paling berharga di kehidupan penulis dan mendoakan penulis setiap saat, serta selalu mengingatkan penulis untuk lebih rajin menyemangati penulis selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai.
7. Teman-teman penulis dari SMA “The Expose” yang selalu memberikan dukungan, motivasi dan semangat kepada penulis.

8. Seluruh Laboran Laboratorium yang membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian terutama Laboran Laboratorium Biofarmasi Kakak Syamsiah yang selalu semangat dan beri dukungan.
9. Teman-teman "17CLOS" dan "CLOSTR117IUM" (Farmasi Universitas Hasanuddin angkatan 2017) yang selalu menghibur hari-hari penulis selama menjalani kehidupan di farmasi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata "Kesempurnaan" dan masih banyak kesalahan yang tidak disadari oleh penulis. Semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat untuk kita semua.

Makassar, 26 Agustus 2021



Agum Wahyudha Jur

ABSTRAK

AGUM WAHYUDHA JUR. *Uji Aktivitas Antikanker Ekstrak Akar Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia* L.) Pada Hewan Mencit (*Mus musculus*) Betina Model Pra Kanker Endometrium* (Dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Rosany Tayeb).

Akar jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) merupakan tanaman yang memiliki khasiat bagi kesehatan dan diteliti sejumlah aktivitas antikanker secara *in vitro*. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas dari ekstrak akar jarak merah pada hewan mencit (*Mus musculus*) betina model pra kanker uterus. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan 5 kelompok hewan uji yang terdiri atas 3 mencit dalam satu kelompok yaitu kelompok kontrol sehat tanpa perlakuan, kelompok kontrol negatif Natrium CMC 1%, kelompok dosis ekstrak 75 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 150 mg/kg BB. Pemberian Diethylstilbestrol sebagai penginduksi kanker dilakukan secara subkutan sertiap hari selama 10 hari. Pemberian ekstrak dilakukan secara oral setiap hari selama 7 hari. Pengamatan dilakukan terhadap adanya perubahan gambaran histopatologi pada mencit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak akar jarak merah *Jatropa gossypifolia* L. dapat memberikan efek antikanker model prakanker endometrium. Aktivitas antikanker antar ketiga konsentrasi dosis yaitu konsentrasi 75 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 150 mg/kg BB diperoleh dari hasil pemeriksaan histopatologi kemudian dilakukan perhitungan statistik dan dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak akar jarak merah dengan dosis 100 mg/kg BB dan dosis 150 mg/kg BB memiliki kemampuan penurunan sel atipik hingga menyamai kelompok mencit sehat dengan derajat kepercayaan adalah $p \geq 0,05$ dibandingkan dengan ekstrak dosis 75 mg/kg BB tidak memiliki efek sebagai anti kanker ($p \leq 0,05$).

Kata Kunci : Jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.), Mencit (*Mus musculus*), Anti Kanker, Kanker Endometrium, Histopatologi Uterus.

ABSTRACT

AGUM WAHYUDHA JUR. *The Anti-Cancer Activity Test Of Jarak Merah Root Extract (Jatropha Gossypifolia L.) In Animal Mice (Mus Musculus) Endometrium Pre Cancer Model.* (Guided by Marianti A. Manggau dan Rosany Tayeb).

Jatropha gossypifolia L. is a plant that has benefit and has been studied by numerous researcher as anticancer activities in vitro. This study aimed to examine the activity of Red Castor Root Extract (*Jatropha Gossypifolia* L.) In Animal Mice (*Mus Musculus*) Endometrium PreCancer Model. This study was conducted using 5 groups of test animals consisting of 3 mice in one group, namely the normal group, 1% Sodium CMC group as negative control, group of the extract dose of 75 mg/kg, 100 mg/kg, and 150 mg/kg, the extract was given orally every day for 7 days. Administration of Diethylstilbestrol as cancer induction was carried out subcutaneously every day for 10 days. The administration of the extract was performed orally daily for 7 days. Observations were made on changes in the histopathological features of the mice. The results of this study showed *Jarak Merah Root Extract (Jatropha Gossypifolia* L.) can provided anticancer effects of endometrial precancerous models. Anticancer activity between the three dose concentrations is a concentration of 75 mg/kg, 100 mg/kg, and 150 mg/kg obtained from the results of histopathological examination than calculated. From this study and it can be concluded that the Red Castor root (*Jatropha Gossypifolia* L.) has anticancer activity with a dose of 100 mg /kg and a dose of 150 mg / kg by the ability to decrease atypic cells same as the healthy mice group with a degree of trust is $p \geq 0.05$ compared to extract dose 75 mg / kg has no effect as an anti-cancer ($p \leq 0.05$).

Keywords: Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia* L.), Mice (*Mus musculus*), Anticancer, Atypic Cells, Histopathology of Uterus.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Jarak Merah	4
II.1.1 Klasifikasi Jarak Merah (<i>Jathropa gossyphifolia</i> L.)	5
II.1.2 Morfologi Jarak Merah (<i>Jathropa gossyphifolia</i> L.)	5
II.1.3 Kandungan Kimia Jarak Merah (<i>Jathropa gossyphifolia</i> L.)	6
II.1.4 Manfaat Jarak Merah (<i>Jathropa gossyphifolia</i> L.)	6
II.2 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	7
II.2.1 Klasifikasi Mencit (<i>Mus musculus</i>)	7
II.2.2 Anatomi dan Fisiologi Mencit (<i>Mus musculus</i>)	8
II.3 Kanker Endometrium	8

II.4 Uterus	9
II.4.1 Anatomi dan Histologi Uterus	10
II.4.2 Hiperplasi Endometrium	11
II.4.3 Gambaran Histopatologi Uterus	12
II.4.3.1 Hiperplasia Tanpa Sel Atipik	13
II.4.3.2 Hiperplasia Sel Atipik	14
II.5 Diethylstilbestrol (DES)	15
II.5.1 Farmakologi Diethylstilbestrol	15
II.5.2 Fisika Kimia Diethylstilbestrol	16
II.5.3 Info Data Keselamatan	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	17
III.2.1 Penyiapan Sampel	17
III.2.2 Hewan Uji	19
III.3 Uji Aktivitas Antikanker Uterus	19
III.3.1 Persiapan Hewan Uji	19
III.3.2 Pembuatan Model Hewan Pra Kanker Endometrium	19
III.3.3 Pengelompokkan Hewan Uji	20
III.4 Penyiapan Bahan	21
III.4.1 Pembuatan Suspensi Natrium CMC 1%	21
III.4.2 Pembuatan Suspensi Ekstrak Akar Jarak Merah	21
III.5 Pemberian Perlakuan	21

III.6 Uji Histopatologi Jaringan Uterus	22
III.7 Analisis Data	22
BAB IV PEMBAHASAN	24
IV.3 Aktivitas Antikanker Ekstrak Akar Jarak Merah Pada Hewan Coba	
Model Pra Kanker Endometrium	24
V.1 Kesimpulan	39
V.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	41

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil Ekstraksi Akar Jarak Merah	18
2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Akar Jarak Merah	18
3. Rata-Rata Persentase Sel Atipik	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambar Tanaman Jarak Merah	4
2. Hiperplasia Tanpa Sel Atipik Yang Simpleks	13
3. Hiperplasia Endometrium Kompleks Tanpa Sel Atipik.	14
4. Hiperplasia Endometrium Simpleks Sel Atipik	14
5. Hiperplasia Endometrium Kompleks Sel Atipik	15
6. <i>Kolmogorov Smirnov Test</i>	25
7. <i>Levene Test</i>	26
8. <i>ANNOVA Test</i>	27
9. <i>Tukey Test</i>	28
10. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Pada Dosis 75 mg/kg BB	30
11. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Pada Dosis 100 mg/kg BB	32
12. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Pada Kelompok Sehat	33
13. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Pada Kontrol Negatif	35
14. Hasil Histopatologi Pada Dosis 150 mg/kg BB	37
15. Aklimatisasi Mencit	48
16. Minyak Jagung	48
17. Penimbangan Diethylstilbesterol	48
18. Larutan Diethylstilbesterol	48
19. Penimbangan Mencit	48

20. Penginjeksian Diethylstilbesterol	48
21. Penimbangan Natrium CMC	49
22. Pembuatan Larutan Natrium CMC	49
23. Suspensi Natrium CMC	49
24. Penimbangan Ekstrak	49
25. Suspensi Ekstrak	49
26. Persiapan Untuk Pembedahan	49
27. Pembedahan Mencit	49
28. Penimbangan Organ Uterus	49
29. Sampel Yang Siap Pengujian Histopatologi	50
30. <i>Prossesing</i>	50
31. <i>Embeding Centre</i>	50
32. <i>Floating Bat</i>	50
33. Pemanasan	50
34. Pewarnaan	50
35. Mikrotom	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Secara Umum	43
2. Skema Kerja Pembuatan Preparat Histopatologi	44
3. Perhitungan Dosis Diethylstilbesterol	45
4. Perhitungan Dosis Ekstrak Akar Jarak Merah	46
5. Skema Penyiapan Sampel Dan Simplisia	47
6. Dokumentasi Penelitian	48
7. Analisa Statistika	51
8. Persetujuan Kode Etik	54

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

BB	: Bobot Badan
BMI	: <i>Body Mass Indeks</i>
BNF	: <i>Buffered neutral formalin</i>
CMC	: <i>Carboxy Methyl Cellulose</i>
DES	: Diethylstilbesterol
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
HE	: Hematoksin Eosin
IAEC	: <i>Institutional Animal Ethics Committee</i>
IC	: <i>Inhibition Concentration</i>
MTT	: Microtetrazolium
RE	: Reseptor Estrogen
RSPN	: Rumah Sakit Umum Pusat Nasional
RSPU	: Rumah Sakit Umum Pusat
WHO	: <i>World health organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kanker endometrium merupakan penyakit kanker wanita dengan kejadian nomor 3 di dunia setelah kanker payudara, dan kanker kolorektal (Torre et al., 2015). Di Indonesia, pada tahun 2011 hingga 2015 data jumlah kanker endometrium di RSPN Cipto Mangkusumo Jakarta ditemukan 347 (7,7%) kasus kanker endometrium dari 4.463 kasus kanker ginekologi. (Trianggono Bagus Ariyanto, 2020). Selain itu, pada tahun 2012 hingga 2014 di RSUP Sanglah Denpasar ditemukan 29 kanker endometrium dari 578 kasus kanker ginekologi yang berarti terdapat 9,2 % (Dewi & Budiana, 2017).

Kanker endometrium dalam perjalanan etiologinya di dahului oleh proses pra kanker yaitu hiperplasia endometrium. Hiperplasia endometrium adalah suatu kondisi patologis yang ditandai dengan perubahan hiperplastik pada kelenjar endometrium dan struktur stroma yang melapisi rongga rahim hal ini disebabkan peningkatan paparan *unopposed* estrogen pada endometrium (umur, menstruasi, parittas, terapi sulih hormon, diet, obesitas, dan genetik) merupakan faktor risiko kanker endometrium (Sobczuk & Sobczuk, 2017).

Hiperplasia endometrium tipe atipik akan berkembang menjadi kanker endometrium. Sehingga untuk mengatasi kanker endometrium

adalah dengan menghambat perkembangan sel atipik. Pengobatan kanker saat ini dilakukan dengan kemoterapi dan operasi. Akan tetapi pengobatan tersebut masih banyak memiliki kelemahan karena selain membunuh sel kanker, juga akan membunuh sel-sel normal, sehingga penelitian untuk mencari pengobatan lain yang lebih aman banyak dilakukan antara lain dengan penggunaan dan pemanfaatan bahan alam saat ini masih menjadi pilihan untuk pengobatan penyakit kanker.

Salah satu tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional adalah tumbuhan jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) yang termasuk famili Euphorbiaceae. Jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) yang bisa dimanfaatkan adalah bagian akarnya, mengandung senyawa seperti alkaloid, flavonoid, fenol, phlobotannin, protein, terpenoid, steroid, triterpen, tannin, saponin, dan senyawa aktif lainnya (Sabandar et al., 2013). Pada penelitian akar dan batang jarak merah yang telah diteliti sebelumnya seperti skirining fitokimia dan evaluasi aktivitas antikanker dari ekstrak metanol akar *Jatropha gossypifolia* L. Hasil isolasi dari akar jarak merah diperoleh satu senyawa baru, yakni lathyrane diterpene, atau disebut falodone. (Falodun et al., 2012).

Senyawa tersebut menunjukkan potensi penghambatan proliferasi terhadap sel kanker A-549 manusia dengan metode MTT assay, yakni sebesar IC_{50} $159,0 \pm 0,9$ $\mu\text{g/mL}$. Hasil tersebut menunjukkan sitotoksistas sedikit lebih rendah dibandingkan dengan standar cisplatin yakni memberikan nilai IC_{50} $101,3 \pm 1,2$ $\mu\text{g/mL}$ (Falodun et al., 2012). Secara in

vivo, telah dilakukan penelitian dengan dosis 75 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 150 mg/kg BB dalam 7 hari. Dalam penelitiannya menggunakan kulit dan batang jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) yang dapat menghambat jumlah sel atipik endometrium tikus betina (Suarni, 2019).

Pada penelitian ini telah dilakukan penelitian aktivitas anti kanker endometrium ekstrak akar jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) dengan melihat jumlah sel atipik dari organ endometrium mencit, dengan menggunakan penginduksi Dietilstilbestrol (DES).

I.2 Rumusan Masalah

Rumusan Masalah dari penelitian ini adalah apakah pemberian ekstrak akar jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) dapat berefek antikanker dengan melihat gambaran histopatologi sel atipik organ uterus mencit (*Mus musculus*) betina model pra kanker endometrium setelah perlakuan selama 7 hari?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dari ekstrak akar jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L.) dapat berefek antikanker dengan melihat gambaran histopatologi sel atipik organ uterus mencit (*Mus musculus*) betina model pra kanker endometrium setelah perlakuan selama 7 hari.

BAB II

TINJAUN PUSTAKA

II.1 Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia* L.)

Euphorbiaceae merupakan salah satu keluarga terbesar Angiospermae yang mencakup sekitar 7.800 spesies. Nama *Jatropha* berasal dari bahasa Yunani yaitu "jatros," yang berarti "dokter" dan "trophe," yang berarti "makanan," yang jika diartikan sebagai kegunaan dalam pengobatan. *Jatropha* terbagi atas 2 bagian yaitu *Jatropha* dan *Curcas*, dimana *Jatropha* adalah bagian yang memiliki spesies yang banyak dan banyak ditemukan di Afrika, India, Amerika Selatan, Hindia Barat, Amerika, dan Karibia. Secara khusus, Jarak merah (*Jatropha gossypifolia* L) secara luas dikenal sebagai "*bellyache bush*" dan merupakan tanaman obat serba guna yang sebagian besar digunakan sebagai obat tradisional untuk pengobatan berbagai penyakit. karena memiliki banyak kandungan senyawa (Sabandar et al., 2013).



Gambar 1. Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia* L)

II.1.1 Klasifikasi Jarak Merah (*Jathropa gossyphifolia* L.)

Klasifikasi dari *Jathropa gossyphifolia* L. adalah sebagai berikut, (Silva *et.al*, 2014).

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Class	: Dicotyledoneae
Ordo	: Euphotbiales
Family	: Euphorbiaceae
Genus	: Jatropha
Species	: <i>Jatropha gossyphifolia</i> L

II.1.2 Morfologi Jarak Merah (*Jathropa gossyphifolia* L.)

Secara morfologi, Jarak Merah (*Jathropa gossyphifolia* L.) umumnya tumbuh liar di tepi jalan, lapangan rumput atau di semak, pada tempat-tempat terbuka yang terkena sinar matahari di dataran rendah. Tanaman ini berasal dari Amerika Selatan. Perdu tahunan, tumbuh tegak, tinggi 1-2 m, dengan rambut kelenjar yang kebanyakan berbentuk bintang yang 8 bercabang, getahnya bersabun (Sabandar *et al.*, 2013).

Batang berkayu, bulat, warnanya cokelat, banyak bercabang. Daun tunggal, bertangkai panjang, helaian daun bulat telur sungsang sampai bulat, berbagi 3-5, taju runcing, panjang 7-22 cm, lebar 6-20 cm, daun muda berwarna keunguan, daun tua warnanya ungu kecokelatan. Bunga majemuk dalam maiai rata bertangkai, berbentuk corong, kecil, warnanya keunguan, keluar dari ujung batang. Dalam satu pohon terdapat bunga

jantan dan bunga betina. Buah berkendaga tiga, bulat telur, sedikit berlekuk tiga dengan 6 alur memanjang, warnanya hijau, bila masak menjadi hitam. Bijinya bulat, coklat kehitaman. Bijinya mengandung minyak. Bila diperas, minyak tersebut dapat digunakan untuk lampu (Dalimartha, 2006).

II.1.3 Kandungan Kimia Jarak Merah (*Jathropa gossyphifolia* L.)

Berbagai unsur kimiawi telah terdeteksi dalam ekstrak Jarak Merah (*Jathropa gossyphifolia* L.) yang secara umum mengandung senyawa asam lemak, gula, alkaloid, asam amino, kumarin, steroid, flavonoid, lignan, protein, saponin, tanin, dan terpenoid. (Sabandar et al., 2013)

Senyawa utama yang terdapat dalam bagian tanaman jarak merah yang berhasil diidentifikasi ialah terpenoid dimana terpenoid yang terkandung dalam jarak merah terbagi menjadi dua yaitu jatrophon (diterpen) dan stigmasterol (triterpen) (Sahidin et.al, 2012).

II.1.4 Manfaat Jarak Merah (*Jathropa gossyphifolia* L.)

Tanaman jarak merah (*Jathropa gossyphifolia* L.) juga memiliki manfaat sebagai antikanker dimana senyawa yang terkandung dalam jarak merah sangat aktif terhadap sel leukemia murine P-388. Selain itu juga sebagai antibakteri maupun antifungi salah satunya yaitu *Aspergillus niger*. Tanaman jarak merah (*Jathropa gossyphifolia* L.) juga bersifat bakteriostatik terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* (Sahidin et.al, 2012). Selain itu hasil isolasi dan penjelasan struktur dari diterpenoid jenis lathyrane baru memiliki sifat antikanker yang menjanjikan dari akar Jarak Merah (*Jathropa gossyphifolia* L.) dimana menunjukkan potensi penghambatan

proliferasi terhadap sel kanker A-549 manusia dengan metode MTT assay, yakni sebesar IC_{50} $159,0 \pm 0,9$ $\mu\text{g/mL}$. Hasil tersebut menunjukkan sitotoksitas sedikit lebih rendah dibandingkan dengan standar cisplatin yakni memberikan nilai IC_{50} $101,3 \pm 1,2$ $\mu\text{g/mL}$ (Falodun et al., 2012).

II.2 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) adalah hewan yang ditandai dengan ciri sebagai berikut: jinak, takut cahaya, aktif pada malam hari, mudah berkembangbiak, siklus hidup yang pendek, dan tergolong poliestrus. Mencit (*Mus musculus*) sering digunakan di laboratorium sebagai hewan percobaan. Mencit memiliki banyak keunggulan karena siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi dan mudah dalam penanganannya (Hasanah, 2015).

II.2.1 Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*)

Berikut adalah klasifikasi mencit (*Mus musculus*) adalah sebagai berikut (Hasanah, 2015).

Kingdom	: Animalia
Pylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Class	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

II.2.2 Anatomi dan Fisiologi Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) memiliki luas permukaan tubuh 36 cm² pada berat badan 20 gram. Bobot pada waktu lahir berkisar antara 0,5-1,5 gram yang akan meningkat hingga lebih kurang 40 gram pada umur 70 hari atau 2 bulan. Berat badan mencit jantan dewasa berkisar antara 20-40 gram dan mencit betina dewasa sekitar 25-40 gram. Selain itu, mencit mempunyai gigi seri yang cukup kuat dan gigi seri terbuka. Selain itu anatomi mencit yang khas lainnya adalah limpa pada mencit jantan 50% lebih besar daripada mencit betina, mencit betina mempunyai 5 pasang kelenjar ambing, 3 pasang terletak dibagian ventral thorake dan 2 pasang lainnya dibagian inguinal (Hasanah, 2015).

II.3 Kanker Endometrium

Kanker endometrium adalah kanker yang terjadi pada endometrium, lapisan paling dalam dari dinding uterus, dimana sel-sel endometrium tumbuh secara tidak terkontrol, menginvasi dan merusak jaringan di sekitarnya. Kanker ini merupakan 50 % dari semua kanker ginekologi baru dan 7% dari semua kanker pada wanita, dengan insiden tiap tahun 23,3 per 100.000 wanita di negara berkembang. Di Amerika Serikat, kanker endometrium merupakan kanker yang paling sering terjadi pada organ reproduktif wanita. *The American Cancer Society* memperkirakan kanker endometrium di Amerika Serikat pada tahun 2013, sebanyak 49.560 kasus baru kanker di korpus uteri akan terdiagnosis dan sebanyak 8.190 wanita akan meninggal karena kanker korpus uteri (Dewi & Budiana, 2017).

Selain itu, Kanker endometrium merupakan kasus keganasan ginekologi pada negara maju dan kanker keganasan ginekologi yang kedua setelah kanker leher rahim pada negara berkembang. Tahun 2012 pada seluruh dunia sejumlah 527.600 perempuan menderita kanker endometrium. Pada negara amerika, kanker endometrium adalah kanker tersering yang dijumpai, dengan jumlah 46.470 kasus baru dan 8120 kasus kematian pada tahun 2011. Pada negara berkembang, ini merupakan penyakit keganasan ginekologi kedua setelah kanker leher rahim, dengan insiden 5,9 per 100.000 kanker ginekologi dan mempunyai angka mortalitas sebesar 1,7 per 100.000 kasus. Dari tahun 2011 – 2015, terdapat 879 kasus kanker endometrium di Indonesia. Sedangkan di RSUPN Cipto Mangunkusumo terdapat 347 (7,7%) kasus kanker endometrium dari 4.463 kasus kanker ginekologi. Faktor risiko utama dari kanker endometrium adalah paparan hormon estrogen yang berlebihan baik itu jenis estrogen maupun endogen tanpa disertai adanya progestin. Faktor risiko yang lain yaitu penggunaan tamoxifen, nullipara dan obesitas. (Trianggono Bagus Ariyanto, 2020).

II.4 Uterus

Uterus adalah organ tunggal muskular dan berongga. Oosit yang telah dibuahi akan tertanam dalam lapisan endometrium uterus dan dipenuhi kebutuhan nutrisinya untuk tumbuh dan berkembang sampai lahir (Sloane, 2002).

II.4.1 Anatomi dan Histologi Uterus

Uterus berbentuk buah pir terbalik dan dalam keadaan tidak hamil memiliki panjang 7 cm, lebar 5 cm dan diameter 2,3 cm. Organ ini terletak dalam rongga pelvis diantara rektum dan kandung kemih. Uterus pada dasarnya ditopang oleh lipatan peritoneal ligamen besar yang melekatkan uterus pada dinding pelvis. Ligamen bundar merentang dari sudut lateral uterus, melewati kanal inguinal menuju labia mayora. Uterus juga diikat oleh ligamen kardinal dan uterosakral (Sloane, 2002).

Struktur uterus yaitu:

1. Dinding uterus terdiri dari bagian terluar seruso (perimetrum), bagian tengah meometrum (lapisan otot polos), dan bagian terdalam lapisan endometrium. Endometrium tersusun dari dua lapisan yaitu lapisan superfisial (stratum fungsionalis) dan Lapisan basal (stratum basalis).
2. Fundus uterus adalah bagian bundar yang letaknya superior terhadap mulut tuba uterin.
3. Badan uterus adalah bagian luas berdinding tebal yang membungkus rongga uterus.
4. Serviks adalah bagian leher bawah uterus yang terkonstriksi. Os eksternal adalah mulut serviks ke dalam vagina, os internal adalah mulut uterus dalam rongga uterus. Kanal endoservikal melapisi jalur diantara dua mulut

5. Portio vaginalis adalah bagian serviks yang menonjol ke dalam ujung bagian atas vagina. Resesus sirkular yang terbentuk pada area pertemuan adalah forniks anterior, posterior dan lateral (forniks singular) (Sloane, 2002).

Darah akan melalui arteri-arteri uterus dan bercabang menjadi arteri ovarian dan vagina.

1. Dalam dinding uterus, arteri menjadi arteri arkuata. Kemudian bercabang menembus miometrium sebagai arteri radial. Perpanjangan dari arteri radial kedalam endometrium disebut arteriol spiral. Suplai darah ke endometrium signifikan dengan proses menstruasi.
2. Darah kembali dari uterus melalui vena uterus yang paralel dengan jalur arteri (Sloane, 2002).

II.4.2 Hiperplasia Endometrium

Hiperplasia endometrium adalah suatu kondisi patologis yang ditandai dengan perubahan hiperplastik pada kelenjar endometrium dan struktur stroma yang melapisi rongga rahim. Sebagian besar kasus hiperplasia endometrium dihasilkan dari tingkat estrogen yang tinggi, dikombinasikan dengan tingkat progesteron yang tidak mencukupi. Stimulasi estrogenik yang tidak dilawan pada endometrium menyebabkan perubahan kelenjar epitel proliferasi, termasuk perubahan struktur kelenjar sehingga menghasilkan kelenjar yang berbentuk bervariasi dan tidak teratur. Faktor risikonya termasuk obesitas, terapi estrogen yang tidak

seimbang, pengobatan tamoxifen, PCOs, dan nuliparitas (Sobczuk & Sobczuk, 2017).

Hiperplasia endometrium sering terjadi pada wanita usia lanjut 50-54 tahun dengan indeks massa tubuh (BMI) lebih dari 30. Usia rata-rata penderita hiperplasi endometrium adalah 52 tahun, sembilan tahun lebih rendah dari usia rata-rata. Meningkatnya risiko kanker endometrium pada penderita karena kelebihan berat badan (BMI > 25) dan orang gemuk tampaknya lebih besar pada pascamenopause dibandingkan pada wanita yang lebih muda (Sobczuk & Sobczuk, 2017).

Hiperplasia endometrium adalah salah satu yang paling sering penyebab terjadinya perdarahan uterus abnormal. Pada 10% wanita premenopause dengan perdarahan uterus abnormal menunjukkan hiperplasia endometrium, dan 6% wanita postmenopause dengan perdarahan uterus ditemukan Kanker Endometrium. Sebuah studi yang dilakukan oleh Gynaecological Oncology Group tentang diagnosis hiperplasia atipikal berbasis biopsi menemukan 42,6% dari karsinoma endometrium bersamaan pada spesimen histerektomi (Sobczuk & Sobczuk, 2017).

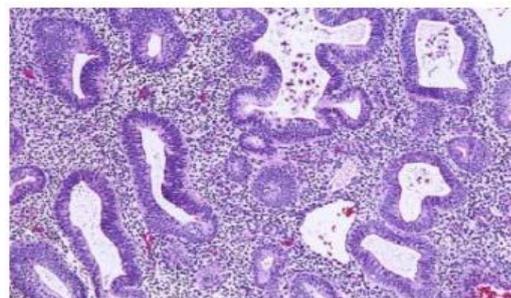
II.4.3 Gambaran Histopatologi Uterus

Gambaran histopatologi dari hiperplasia endometrium terdapat peningkatan perbandingan kelenjar terhadap stroma, tepi kelenjar tidak teratur dengan ukuran kelenjar yang bervariasi. Aktivitas mitosis kelenjar tampak jelas dengan derajat yang berbeda. Sering terjadi peningkatan

vaskularisasi stroma di dalam epitel. *WHO* (2003) mengklasifikasikan hiperplasia endometrium berdasarkan ada atau tidak adanya gambaran sel atipik, dan juga berdasarkan kompleksitas kelenjarnya dibagi menjadi simpleks dan kompleks.

II.4.3.1 Hiperplasia Tanpa Sel Atipik

Berdasarkan struktur kelenjarnya hiperplasia endometrium yang tanpa sel atipik terbagi atas hiperplasia simpleks dan kompleks. Histopatologi hiperplasia endometrium tanpa sel atipik yang simpleks. Memiliki gambaran yaitu banyaknya kelenjar yang mengalami poliferasi dan dilatasi dengan tepi yang tidak teratur dan mulai tampak hilangnya stroma. Perubahan karakteristik kelenjar dalam susunan, bentuk, derajat ketidakteraturan, dan percabangannya. Dapat terlihat metaplasia skuamos, walaupun hal ini jarang terjadi (Amran, 2013).



Gambar 2. Hiperplasia tanpa sel atipik yang simpleks (Sumber : Ellenson dan Pirog, 2010)

Sedangkan Hiperplasia endometrium tanpa sel atipik yang kompleks menunjukkan gambaran susunan kelenjar yang padat, terdapat gambaran kelenjar yang irreguler, dengan ukuran bervariasi, sebagian berdilatasi bercabang dengan lekukan dan tonjolan, dan kadang-kadang

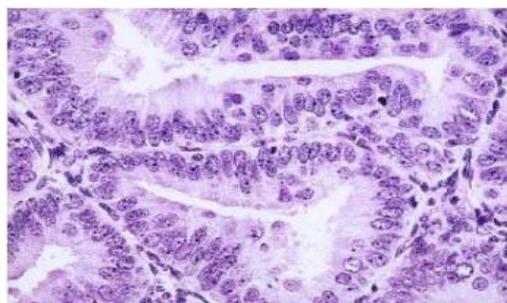
kelenjar saling berdekatan dan menempel karena padatnya (*back-to-back position*), dengan stroma yang minimal. Rasio kelenjar dan stroma lebih dari 2:1. Derajat kepadatan kelenjar inilah yang membedakan antara hiperplasia simpleks dengan hiperplasia kompleks. Kadang juga ditemukan gambaran kelenjar dengan lumen kistik (Amran, 2013).



Gambar 3. Hiperplasia endometrium kompleks tanpa sel atipik. Kelenjar saling bertumpukan dan ukuran serta bentuknya ireguler (Sumber : Ellenson dan Pirog, 2010)

II.4.3.2 Hiperplasia Sel Atipik

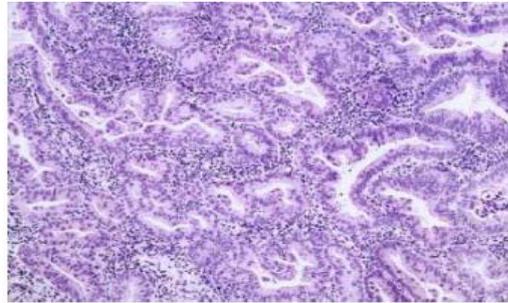
Hiperplasia atipik dapat berbentuk simpleks maupun kompleks, secara umum hiperplasia kompleks memiliki kelenjar yang padat sekali.



Gambar 4. Hiperplasia endometrium simpleks sel atipik. Dengan pembesaran tinggi, tampak sel atipik yang ireguler, stratifikasi inti dengan inti bulat. Sitoplasma eosinofilik dan pucat (Sumber : Ellenson dan Pirog, 2010)

Bentuk dan ukuran kelenjar sangat tidak beraturan dan menumpuk. Walaupun kompleks sangat padat, kelenjar pada hiperplasia atipik

dikelilingi stroma dengan adanya gambaran kelenjar yang sangat berdekatan/menonjol. Hiperplasia atipik simpleks memperlihatkan gambaran kelenjar yang kurang padat dibandingkan dengan yang kompleks (Amran, 2013).



Gambar 5. Hiperplasia endometrium kompleks sel atipik. Kelenjar berdekatan dan sangat ireguler tetapi masih dipisahkan oleh stroma (Sumber : Ellenson dan Pirog, 2010)

II.5 Diethylstilbesterol (DES)

Diethylstilbesterol adalah estrogen sintesis dengan sifat karsinogenik. Selain itu juga diethylstilbesterol merupakan estrogen nonsteroid sintesis yang digunakan dalam pengobatan gangguan menopause dan pascamenopause. diethylstilbesterol juga di gunakan sebagai promotor pertumbuhan pada hewan (NCBI,2021)

II.5.1 Farmakologi Diethylstilbesterol

Farmakologi dari Diethylstilbestrol yaitu Estrogen menyebar ke sel target dan berinteraksi dengan reseptor protein, reseptor estrogen. Sel target termasuk saluran reproduksi wanita, kelenjar susu, hipotalamus, dan hipofisis. Efek dari estrogen yang mengikat reseptor-reseptor menyebabkan meningkatnya sintesis hati hormon seks yang mengikat globulin, globulin pengikat tiroid, dan serum lainnya serta menekan hormon

perangsang folikel (FSH) dari hipofisis anterior. Kombinasi estrogen dengan progestin menekan sistem hipotalamus-pituitasi, menurunkan sekresi hormon GnRH (Sigma, 2021).

II.5.2 Fisika Kimia Diethylstilbestrol

Berikut adalah Fisikokimia dari Diethylstilbestrol secara umum adalah sebagai berikut (Drugbank, 2021)

Nama Resmi	: Diethylstilbestrol
Nama Resmi	: Diethylstilbestrolum, stilbesterol, diestilbene, trans-diethylstilbesterol, 4,4-dihidroksi- α,β -diethylstilbene
RM	: $C_{18}H_{20}O_2$
BM	: 268.356 g/mol
Pemerian	: Tidak berbau, bubuk kristal putih
Kelarutan	: Larut dalam alkohol, eter, klorofom, minyak dan lemak

II.5.3 Info Data Keselamatan

Diethylstilbesterol dapat menyebabkan iritasi kulit, iritasi mata yang serius, dapat menyebabkan kanker, dapat merusak kesuburan atau anak yang belum lahir, dapat menyebabkan iritasi pernapasan (Sigma, 2021).

Penanganan yang dapat dilakukan jika terkena dengan DES yaitu jika terkena kulit : cuci dengan sabun dan air yang banyak, jika iritasi kulit terjadi segera melakukan konsultasi dengan dokter. Gunakan sarung tangan, pakaian pelindung, pelindung mata, tidak menghirup, dan gunakan alat pelindung diri sesuai kebutuhan (Sigma, 2021).