

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan suatu proses proliferasi sel-sel di dalam tubuh yang tidak terkendali. Salah satu jenis kanker yang mempunyai tingkat insidensi tinggi di dunia adalah kanker paru. Organisasi kesehatan dunia WHO menyatakan bahwa lima besar penyakit kanker di dunia adalah kanker paru, kanker payudara, kanker usus besar, kanker lambung, dan kanker hati (WHO, 2013).

Di perkirakan setiap tahun, 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia. Jika tidak dikendalikan, pada tahun 2030, diperkirakan 26 juta orang akan menderita kanker dan 17 juta orang meninggal karena kanker. Hal ini menjadi lebih cepat di negara miskin dan berkembang (WHO, 2013).

Berdasarkan Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) pada tahun 2010, di Indonesia kanker menjadi penyebab kematian nomor 3 dengan kejadian 7,7% dari seluruh penyebab kematian karena penyakit tidak menular, setelah stroke dan penyakit jantung. Setiap tahun 100 kasus baru terjadi diantara 100.000 penduduk, dikarenakan meningkatnya pengguna rokok (57 juta orang), konsumsi alkohol,

kegemukan atau obesitas. Aktivitas fisik atau olahraga yang kurang juga berperan dalam meningkatkan angka kejadian kanker di Indonesia (Balitbangkes Depkes RI, 2005).

Kanker merupakan penyakit dengan banyak faktor penyebab yang terbentuk dalam jangka waktu lama dan mengalami kemajuan melalui stadium yang berbeda-beda. Kanker dapat terjadi karena adanya perubahan DNA sel atau disebut juga mutasi. Mutasi ini dapat terjadi pada sekuens DNA yang mengatur siklus sel yaitu protoonkogen yang nantinya menjadi onkogen. Selain itu dapat juga terjadi pada sekuens DNA yang berperan melakukan apoptosis seperti p53 (Bonita *et al.*, 2001; Norat *et al.*, 2005).

Zat-zat yang dapat menyebabkan mutasi disebut dengan mutagen. Salah satu mutagen adalah polisiklik aromatis hidrokarbon (PAH) yang merupakan kelompok dari senyawa berukuran besar dengan dua atau lebih cincin aromatik yang umumnya terbuat dari atom karbon dan hidrogen yang bersifat karsinogen. PAH ditemukan pada saat pembakaran bahan organik yang tidak sempurna. *7,12 dimethylbenz[a]anthracene* (DMBA) merupakan salah satu dari tiga produk degradasi PAH yang berpotensi sebagai bahan sitotoksik, mutagenik, agen immunosupresif, dan karsinogen. Beberapa penelitian menyatakan bahwa DMBA adalah mutagen dan dapat menginduksi pertumbuhan kanker (CEPA, 1997; Hartono, 2013).

Pengobatan pada kanker umumnya meliputi pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Radiokemoterapi memiliki kelemahan yaitu meningkatkan efek samping seperti mukositis, leukopeni, dan infeksi berat. Toksisitas

radiokemoterapi yang begitu besar dapat berakibat fatal. Pada pengobatan kemoterapi, senyawa kimia yang diberikan tidak hanya menyerang sel kanker tetapi juga menyerang sel sehat sehingga timbul efek samping seperti mual, muntah, tenggorokan kering, sulit menelan, tangan gemetar, kulit kering, rambut rontok, lelah, perdarahan, resiko infeksi, diare, maupun konstipasi (Amin, 2006; Siregar, 2007).

Kecenderungan penggunaan obat yang berasal dari alam semakin meningkat, salah satunya adalah tanaman sirsak atau *Annona muricata* L. yang banyak tersebar di Indonesia (Amelia dkk., 2012). Beberapa literatur menyebutkan bahwa *Annona muricata* L. memiliki zat aktif *annonaceous acetogenins* yang memiliki aktivitas antikanker. *Acetogenins* merupakan inhibitor dari kompleks I mitokondria atau NADH *dehidrogenase* yang dapat menurunkan produksi ATP sehingga mengakibatkan kematian sel kanker. Selain itu *acetogenins* juga mengaktifasi jalur apoptosis dengan mengaktifkan p53 yang bisa menghentikan siklus sel sehingga mencegah proliferasi yang tidak terkendali. Selain *annonaceous acetogenins*, tumbuhan ini juga memiliki kandungan seperti: *flavonoid*, *terpenoid*, *tannin*, *procyanidin*, *saponin*, *reticulin*, *phytosterol*, dan senyawa *polyphenol* yang memiliki efek antioksidan serta antikanker (Retnani, 2011; Adewole & Ojewole, 2008).

Dari uraian di atas maka penulis tertarik untuk menguji pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap gambaran histopatologi jaringan paru tikus putih betina yang diinduksi DMBA.

1.2. Perumusan Masalah

Pengobatan kanker paru yang telah digunakan selama ini berupa pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi memiliki banyak efek samping. Belakangan ini pengobatan yang menggunakan bahan dari alam semakin meningkat. Salah satunya di dapatkan bahwa daun sirsak mengandung beberapa senyawa yang berperan dalam menghambat proses pembentukan kanker seperti *acetogenins*, *flavonoid*, *terpenoid*, *tannin*, *procyanidin*, *saponin*, *reticulin*, *phytosterol*, dan senyawa *polyphenol*, sehingga timbul pertanyaan apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap gambaran histopatologi jaringan paru tikus putih betina yang diinduksi karsinogen DMBA?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap gambaran histopatologi jaringan paru tikus putih betina yang diinduksi karsinogen DMBA.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis 20mg/kgBB sekali sehari selama 4 minggu terhadap gambaran histopatologi jaringan paru tikus putih betina yang diinduksi karsinogen DMBA.
- b. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis 40mg/kgBB sekali sehari selama 4 minggu terhadap gambaran histopatologi jaringan paru tikus putih betina yang diinduksi karsinogen DMBA.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Untuk pengembangan ilmu pengetahuan farmakologi mengenai efek ekstrak daun sirsak sebagai antikanker.

1.4.2 Manfaat Praktis

a. Bagi peneliti

Untuk mengembangkan jiwa peneliti dan mengaplikasikan ilmu yang telah didapat selama masa pembelajaran di perguruan tinggi.

b. Bagi peneliti lain

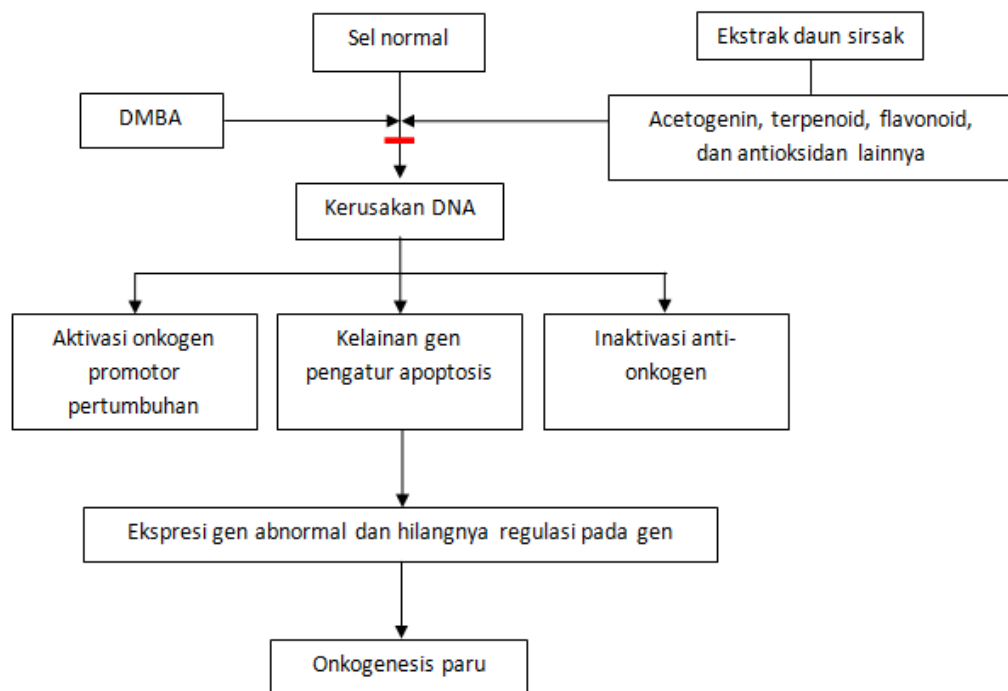
Sebagai referensi bagi peneliti lain mengenai ekstrak obat herbal sebagai antikanker.

c. Bagi masyarakat

- Penelitian ini merupakan salah satu upaya pemanfaatan tumbuhan daun sirsak dalam mengobati kanker.
- Meningkatkan status daun sirsak, dari jamu tradisional menjadi obat fitofarmaka untuk terapi kanker.

1.5. Kerangka Teori

Senyawa DMBA termasuk dalam polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) dan ditemukan pada pecahan tar dari asap rokok, gas pembuangan mobil, maupun asap dari tungku perapian. Senyawa ini dalam metabolisme hewan pengerat akan bereaksi dengan sitokrom p-450 untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA pada sel yang aktif membelah sehingga menyebabkan *DNA adduct* yang dapat menyebabkan kerusakan DNA sehingga terjadi proses onkogenesis (Pretysta, 2012). Pada penelitian sebelumnya dinyatakan, daun sirsak memiliki senyawa *acetogenin* yang bersifat sitotoksik terhadap beberapa jenis sel kanker, seperti kanker paru, usus besar, pancreas, dan prostat. Senyawa ini merupakan inhibitor NADH pada enzim *ubiquinone oxidoreductase*. Enzim ini merupakan enzim esensial dalam sistem transport elektron yang memimpin ke proses fosforilasi oksidatif di dalam mitokondria. Senyawa ini dihubungkan dengan transfer elektron terminal antara bagian Fe-S dan *ubiquinone*. Hasilnya gradient proton antar membran yang diciptakan oleh kompleks I selama reduksi NADH oleh *ubiquinone* dan transfer elektron yang memungkinkan untuk reduksi pernafasan dari O₂ ke H₂O dihambat, sehingga mengurangi level ATP secara signifikan. Dengan berkurangnya ATP maka akan menghambat pertumbuhan sel dan mengganggu kinerja sel sehingga sel mengalami apoptosis (Wijaya, 2012). Senyawa flavonoid, triterpenoid dan senyawa aktif lainnya juga diduga berperan dalam menghambat siklus sel kanker, menginduksi apoptosis selektif terhadap sel kanker, dan mendetoksifikasi karsinogen.



Keterangan:

—————→ = Menginduksi

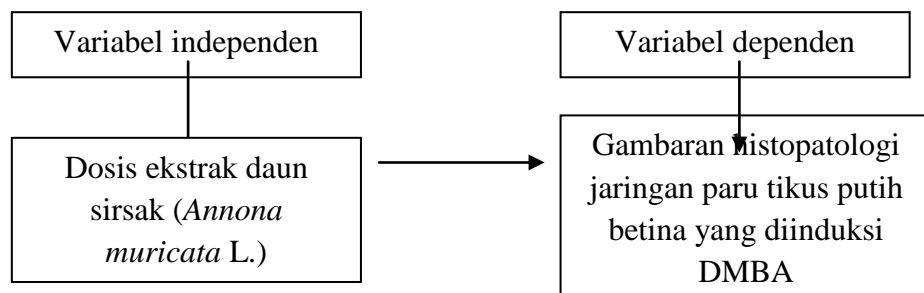
—————|—————→ = Dihambat

————— = Mengandung

Gambar 1. Kerangka Teori

1.6. Kerangka Konsep

Variabel independen pada penelitian ini adalah dosis ekstrak daun sirsak yang terdiri dari dosis 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB. Variabel independen ini akan mempengaruhi variabel dependen, yaitu gambaran histopatologi jaringan paru tikus yang diinduksi oleh karsinogen DMBA.



Gambar 2. Kerangka Konsep

1.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap gambaran histopatologi jaringan paru tikus putih betina yang diinduksi karsinogen DMBA.