

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Kanker merupakan suatu jenis penyakit berupa pertumbuhan sel yang tidak terkendali (Mun'im *et al.*, 2007). Kanker payudara merupakan keganasan yang berasal dari epitel duktus dan lobulus. Kanker payudara merupakan salah satu keganasan yang paling sering dialami wanita di dunia, khususnya di Indonesia. Kanker payudara menempati urutan kedua setelah kanker serviks dengan insidensi sebanyak 8.227 kasus atau sebesar 16,85% pada tahun 2007 (Fitricia, 2012).

Pengobatan dengan menggunakan obat-obatan/ Kemoterapi yang sekarang diterapkan, seperti taxol, klorambusil, alkaloid indo seperti vinblastin, dan vinkristin, bekerja dengan cara mempengaruhi metabolisme asam nukleat terutama DNA atau biosintesis protein secara tidak selektif, sehingga bersifat toksik tidak hanya pada sel kanker tetapi juga pada sel normal, terutama sel normal yang memiliki kecepatan proliferasi yang tinggi seperti sum-sum tulang belakang (Siswandono *et al.*, 2000). Penghambatan proliferasi sel-sel sum-sum tulang belakang akan mengakibatkan penurunan jumlah leukosit sehingga menyebabkan pasien rentan terhadap infeksi akibat menurunnya

sistem imun. Dosis obat sitostatik yang tinggi juga bisa menyebabkan terjadinya resistensi. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan terapi kanker yang lebih efektif dan selektif. Terapi kanker menggunakan agen kemopreventif lebih menjanjikan daripada obat antikanker konvensional (Hanahan & Weinberg, 2000).

Salah satu jenis tanaman yang dapat yang memiliki aktivitas sebagai agen kemopreventif adalah sirsak, terutama pada daunnya. Zat aktif dalam tanaman sirsak yang mampu berperan sebagai antikanker adalah *Annonaceous acetogenins*. *Acetogenins* merupakan inhibitor kuat dari kompleks I mitokondria atau *NADH dehidrogenase*. Zat ini akan mengakibatkan penurunan produksi ATP yang akan menyebabkan kematian sel kanker, lalu kemudian memicu terjadinya aktivasi jalur apoptosis serta mengaktifkan p53 yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah terjadinya proliferasi tak terkendali. Selain itu, senyawa triterpenoid dan flavonoid di dalam daun sirsak juga memiliki efek antikarsinogenesis (Retnani, 2011). Pada penelitian yang dilakukan Retnani (2011) telah terbukti ekstrak daun sirsak dapat menghambat proses onkogenesis. Namun, yang sekarang digunakan oleh masyarakat Indonesia secara umum adalah rebusan atau infusa daun sirsak. Sehingga perlu dibandingkan, apakah penggunaan infusa daun sirsak dengan dosis optimal sama baiknya dengan penggunaan ekstrak daun sirsak dengan dosis optimalnya dalam menghambat onkogenesis (Hatim, 2012).

Dari latar belakang di atas, maka peneliti bermaksud untuk mengetahui efek kemopreventif pemberian ekstrak dan infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*)

terhadap gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracence* (DMBA). Serta mengetahui perbandingan antara keduanya.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah terdapat efek kemopreventif pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L. L.*) terhadap perubahan gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracence* (DMBA)?
2. Apakah terdapat efek kemopreventif pemberian infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracence* (DMBA)?
3. Apakah pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) menunjukkan hasil gambaran histologi payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracence* (DMBA) lebih baik daripada pemberian infusa daun sirsak?

### C. Tujuan

1. Mengetahui apakah terdapat efek kemopreventif pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 Dimethylbenz(a)anthracence (DMBA);
2. Mengetahui apakah terdapat efek kemopreventif pemberian infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 Dimethylbenz(a)anthracence (DMBA);
3. Mengetahui apakah pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) menunjukkan hasil gambaran histologi payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 Dimethylbenz(a)anthracence (DMBA) lebih baik daripada pemberian infusa daun sirsak.

### D. Manfaat

#### 1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah mengenai efek kemopreventif pemberian ekstrak dan infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap gambaran histopatologi payudara.

## **2. Bagi Pembangunan**

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi acuan yang akan mendukung upaya pemeliharaan tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai salah satu tanaman berkhasiat obat. Dengan demikian akan mendukung upaya pemerintah untuk menyukseskan program tanaman obat atau obat herbal.

## **3. Bagi FK Unila**

Meningkatkan iklim penelitian dibidang *agromedicine* sehingga dapat menunjang pencapaian visi FK Unila sebagai Fakultas Kedokteran terbaik di Indonesia tahun 2025 dengan kekhususan *agromedicine*.

## **4. Bagi Peneliti Lain**

- a. Dapat dijadikan bahan acuan untuk dilakukannya penelitian yang serupa yang berkaian dengan efek daun sirsak (*Annona muricata L.*).
- b. Mencari khasiat senyawa lainnya yang terdapat dalam daun sirsak (*Annona muricata L.*) sehingga dapat dipakai untuk penelitian selanjutnya.

## E. Kerangka Pemikiran

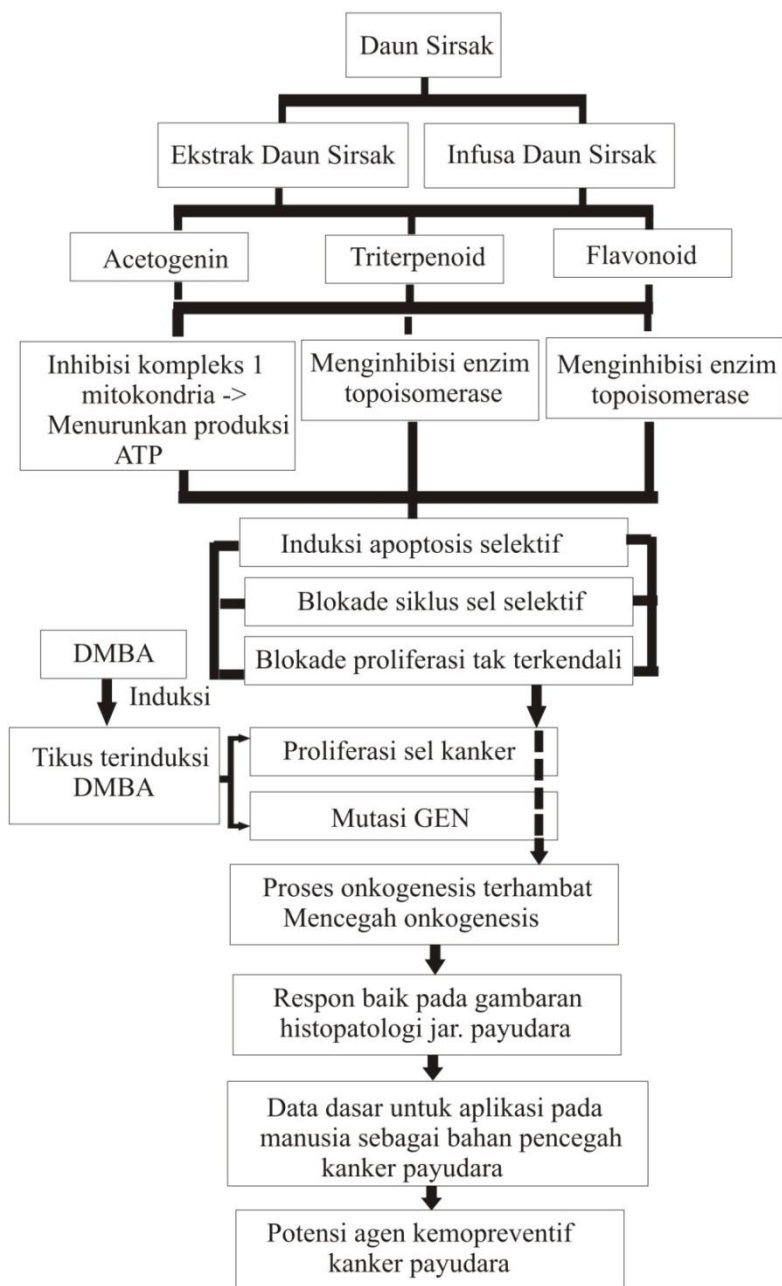
### 1. Kerangka Teori

Berdasarkan penelitian sebelumnya, daun sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki senyawa dengan aktivitas farmakologis seperti *acetogenin*, flavonoid, triterpenoid, dan senyawa lain yang dapat digunakan sebagai agen kemopreventif.

*Acetogenins* merupakan inhibitor kuat dari kompleks I mitokondria atau *NADH dehidrogenase*. Zat ini akan mengakibatkan penurunan produksi ATP yang akan menyebabkan kematian sel kanker, lalu kemudian memicu terjadinya aktivasi jalur apoptosis serta mengaktifkan p53 yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah terjadinya proliferasi tak terkendali. Flavonoid akan meningkatkan ekspresi enzim *gluthation S-transferase* yang dapat mendetoksifikasi karsinogen sehingga cepat dieliminasi oleh tubuh. Senyawa triterpenoid menstabilkan benang-benang spindel pada fase mitosis sehingga proses mitosis terhambat. Triterpenoid juga menginhibisi enzim topoisomerase yang akan menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel (Retnani, 2011). Namun, sebelum dikonsumsi oleh manusia diperlukan pengujian terdahulu pada hewan percobaan tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang merupakan hewan model yang sering digunakan untuk berbagai percobaan dan memiliki aktivitas metabolisme yang menyerupai manusia.

Penginduksian tikus putih oleh senyawa *7,12 dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) dimasukkan agar terjadi proses karsinogenesis pada payudara. DMBA akan menyebabkan mutasi gen dan mengacaukan siklus sel dan meningkatkan proliferasi sel yang bermutasi. Perlakuan yang diberikan pada tikus putih yang bersama-sama diinduksi senyawa DMBA tersebut adalah ekstrak dan infusa daun sirsak sebagai pemicu aktivasi jalur apoptosis sel kanker secara selektif, dan menghambat proliferasi yang tidak terkendali melalui kandungan acetogenins dan polifenol sebagai agen antikarsinogenesis (Retnani, 2011).

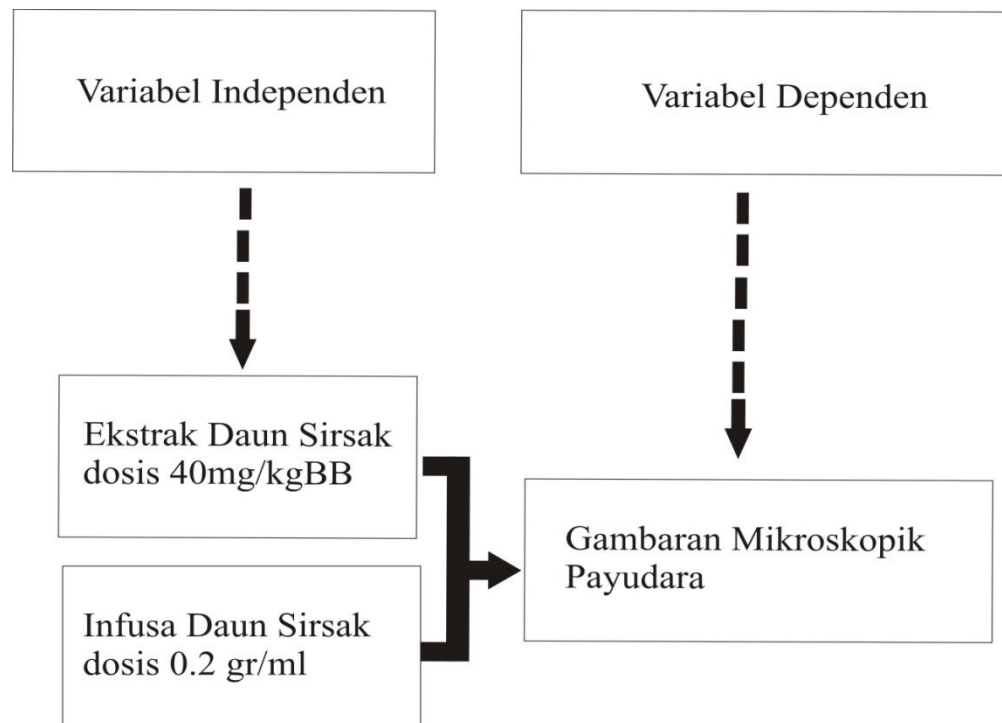
Selanjutnya respon perlakuan tersebut dinilai dari gambaran histopatologi jaringan payudara tikus putih yang diambil dengan pembedahan. Hasil penelitian yang berkaitan dengan dosis penggunaan efektif dapat dijadikan data dasar untuk aplikasi pada manusia sebagai bahan pencegahan kanker payudara. Kerangka teori penelitian dituangkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Kerangka Teori Efek Kemopreventif Ekstrak dan Infusa Daun Sirsak pada Gambaran Mikroskopis Jaringan Payudara Tikus Putih Betina yang Diinduksi Senyawa DMBA



## 2. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep Efek Kemopreventif Ekstrak dan Infusa Daun Sirsak pada Gambaran Mikroskopis Jaringan Payudara Tikus Putih Betina yang Diinduksi Senyawa DMBA

## F. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah :

1. Terdapat efek kemopreventif pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap gambaran histopatologi payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracence* (DMBA);
2. Terdapat efek kemopreventif pemberian infusa daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap gambaran histopatologi payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracence* (DMBA)
3. Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) menunjukkan hasil gambaran histologi payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracence* (DMBA) lebih baik daripada pemberian infusa daun sirsak.