

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Daun Sirsak (*Annona muricata L.*)

1. Klasifikasi

Klasifikasi dari tumbuhan sirsak adalah:

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Sub divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledonae*

Ordo : *Polycarpiceae*

Familia : *Annonaceae*

Genus : *Annona*

Spesies : *Annona muricata L.* (Sunarjono, 2005).

2. Morfologi

Morfologi dari daun sirsak adalah berbentuk bulat dan panjang, dengan bentuk daun menyirip dengan ujung daun meruncing, permukaan daun mengkilap, serta berwarna hijau muda sampai hijau tua. Terdapat banyak putik di dalam satu bunga sehingga diberi nama bunga berpistil majemuk. Sebagian bunga terdapat dalam lingkaran, dan sebagian lagi membentuk spiral atau terpecah, tersusun secara hemisiklis. Mahkota bunga yang berjumlah 6 sepalum yang terdiri dari dua lingkaran, bentuknya hampir segitiga, tebal, dan kaku, berwarna kuning keputih-putiham, dan setelah tua mekar dan lepas dari dasar bunganya. Bunga umumnya keluar dari ketiak daun, cabang, ranting, atau pohon bentuknya sempurna (hermaprodit) (Sunarjono, 2005).

3. Kandungan Kimia

Daun sirsak mengandung alkaloid, tanin, dan beberapa kandungan kimia lainnya termasuk *Annonaceous acetogenins*. *Acetogenins* merupakan senyawa yang memiliki potensi sitotoksik. Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Mardiana, 2011). *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 (Retnani, 2011).

4. Manfaat

Daun sirsak dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif untuk pengobatan kanker, yakni dengan mengkonsumsi air rebusan daun sirsak. Selain untuk pengobatan kanker, tanaman sirsak juga dimanfaatkan untuk pengobatan demam, diare, anti kejang, anti jamur, anti parasit, anti mikroba, sakit pinggang, asam urat, gatal-gatal, bisul, flu, dan lain lain (Mardiana, 2011).

B. Payudara

1. Anatomi Organ Payudara

Payudara adalah sebuah organ yang berisi kelenjar untuk reproduksi sekunder serta berasal dari lapisan ektodermal. Kelenjar ini dinamakan sebagai kelenjar payudara dan merupakan modifikasi dari kelenjar keringat. Payudara terletak di bagian superior dari dinding dada. Pada wanita, payudara adalah organ yang berperan dalam proses laktasi, sedangkan pada pria organ ini tidak berkembang dan tidak memiliki fungsi dalam proses laktasi seperti pada wanita (Van De Graaff, 2001).

Proses perkembangan payudara dimulai pada janin berumur 6 minggu dimana terjadi penebalan lapisan epidermis pada bagian ventral, superficial dari fascia pektoralis serta otot-otot pektoralis mayor dan minor. Penebalan yang terjadi pada venteromedial dari regio aksilla sampai ke regio inguinal menjadi '*milk lines*' dan selanjutnya pada bagian superior berkembang menjadi puting susu dan bagian lain menjadi atrofi (Kissane, 2005).

Payudara lazimnya terletak di antara tulang sternum bagian lateral dan lipatan ketiak, serta terbentang dari iga ke 2 sampai iga ke 6 atau 7. Pada bagian puncak dari payudara terdapat struktur berpigmen dengan diameter 2-6 cm yang dinamakan areola. Warna areola itu sendiri bervariasi mulai dari merah muda sampai coklat tua. Warna areola ini bergantung pada umur, jumlah paritas, dan pigmentasi kulit (Djamaloedin, 2008).

Payudara adalah organ yang kaya dengan suplai pembuluh darah yang berasal dari arteri dan vena. Cabang dari arteri torakalis interna menembus ruang antara iga 2, 3, dan 4 untuk memperdarahi setengah dari bagian medial payudara. Arteri ini menembus sampai otot-otot interkostalis dan membran interkostalis anterior untuk mensuplai otot-otot pektoralis mayor dan pektoralis minor di kedua payudara. Cabang-cabang kecil dari arteri interkostalis anterior juga mensuplai darah untuk payudara di bagian medial. Di daerah lateral, payudara disuplai oleh cabang dari arteri aksilaris dan arteri torakalis lateral. Cabang dari arteri aksilaris adalah arteri torakoakromial,

kemudian bercabang lagi menjadi arteri pektoralis. Sementara cabang dari arteri torakalis lateral adalah arteri mamari eksternal yang menyusuri otot pektoralis mayor untuk memperdarahi setengah payudara bagian lateral (Poggi, 2003).

Aliran darah balik pembuluh vena dari payudara mengikuti aliran arteri secara berlawanan. Darah kembali menuju vena cava melalui vena aksilaris dan vena torakalis interna. Selain itu, darah juga kembali ke vena cava melalui pleksus vertebralis. Aliran balik vena pada kuadran atas lebih besar daripada aliran balik vena kuadran bawah (Poggi, 2003).

Persarafan kulit payudara ditanggung oleh cabang pleksus servikalis dan nervus interkostalis. Jaringan kelenjar payudara sendiri diurus oleh saraf simpatik. Aliran limfe dari payudara sekitar 75% menuju ke arah aksila, sisanya ke kelenjar parasternal dan interpektoralis (Juan, 2004).

2. Histologi Organ Payudara

Pada wanita dewasa, payudara disusun oleh sistem kelenjar, duktus, dan stroma yang terdiri dari jaringan ikat fibrosa dan jaringan lemak. Setiap payudara terdiri dari 15-25 lobus dari jenis tubuloalveolar kompleks, yang berfungsi menyekresi air susu bagi neonatus. Setiap lobus, yang dipisahkan satu sama lain oleh jaringan ikat padat dan banyak jaringan lemak. Diantara

lobulus terdapat ligamentum Cooper yang memberi rangka untuk payudara. Setiap lobulus terdiri dari sel-sel asini yang terdiri dari sel epitel kubus dan mioepitel yang mengelilingi lumen. Sel epitel mengarah ke lumen, sedangkan sel mioepitel terletak diantara sel epitel dan membran basalis. Bagian dasar dari setiap lobus tersebut berada di daerah proksimal dekat tulang iga sedangkan bagian puncaknya adalah puting yang merupakan muara dari duktus setiap lobus. Jadi, setiap duktus laktifers akan bergabung menjadi sinus laktiferus dan akhirnya bermuara pada puting. (Junqueira, 2005).

3. Tumor Payudara

Tumor atau dalam istilah medis disebut sebagai neoplasma, secara harafiah berarti pertumbuhan baru. Neoplasma merupakan massa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasi dengan pertumbuhan jaringan normal serta terus demikian, walaupun rangsangan yang memicu perubahan tersebut telah berhenti. Hal mendasar tentang asal neoplasma adalah hilangnya responsivitas terhadap faktor pengendali pertumbuhan yang normal (Kumar, 2007).

Tumor dapat dibedakan menjadi tumor jinak dan tumor ganas atau lebih sering dikenal dengan sebutan kanker. Suatu tumor dikatakan jinak apabila masih berdiferensiasi baik (secara morfologis dan fungsional masih mirip dengan sel asal), tumbuh perlahan, tidak menginfiltrasi jaringan sekitar serta tidak bermetastasis ke organ lain. Dan hal yang berlawanan terdapat pada

tumor ganas atau kanker. Kanker cenderung lebih anaplastik, laju pertumbuhan lebih cepat serta tumbuh dengan cara infiltrasi, invasi, destruksi, sampai metastasis ke jaringan sekitar dan cukup potensial untuk menimbulkan kematian (Kumar, 2007).

Tumor dapat muncul pada berbagai organ tubuh manusia dalam bentuk pembesaran organ seperti pada otak, paru, tulang, ovarium, serviks, payudara, dan lain-lain. Namun, angka morbiditas dan mortalitas tumor ganas (kanker) cenderung lebih tinggi bila dibandingkan dengan tumor yang masih dalam kondisi “jinak”.

C. Ekstraksi dan Infusa

1. Ekstraksi dan Infusa

Ekstraksi adalah tehnik penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari kandungan atau bahan yang tidak larut dalam pelarut cair. Hasil yang didapatkan dari proses ekstraksi dinamakan ekstrak atau sediaan kental yang diperoleh dari mengekstraksi zat aktif yang dimiliki simplisia menggunakan pelatur yang sesuai, kemudian dimaserasi dan diperlakukan sedemikian rupa sampai hasil yang diinginkan. Cairan penyari yang biasa digunakan untuk ekstraksi adalah air, etanol, dan etanol air atau eter (Dirjen POM, 2000).

Infusa adalah salah satu cara melakukan ekstraksi, yaitu dengan cara panas menggunakan air yang mendidih. Pelarut yang digunakan pada proses infus adalah pelarut air dengan temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98oC) selama waktu tertentu (15-20 menit). Kelebihan dari infusa adalah cara melakukannya mudah dan alat yang digunakan pun tergolong sederhana dan murah (Ditjem POM, 2000).

2. Metode-Metode Ekstraksi

Ekstraksi dengan menggunakan pelarut terbagi menjadi 2 cara, yaitu :

1. Cara dingin

Ekstraksi menggunakan pelarut dengan cara dingin terdiri dari:

a. Maserasi

Maserasi merupakan proses pengekstraksian simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan.

b. Perkolasi

Proses ini terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya atau tahap penetasan ekstrak dan ditampung terus menerus sampai diperoleh ekstrak yang diinginkan (perkolat).

2. Cara panas

Ekstraksi menggunakan pelarut dengan cara panas terdiri dari:

a. Refluks

Ekstraksi dengan cara refluks menggunakan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu, dan dengan jumlah pelarut yang terbatas dan relatif konstan dengan adanya pendingin balik

b. Sokletasi

Dalam Sokletasi, digunakan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut yang konstan dengan adanya pendingin balik.

c. Digesti

Digesti adalah maserasi kontinu pada suhu yang lebih tinggi daripada suhu kamar (40 – 50oC).

d. Infus

Pelarut yang digunakan pada proses infus adalah pelarut air dengan temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98oC) selama waktu tertentu (15-20 menit).

e. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama (30 menit) dengan temperatur mencapai titik didih air (Ditjem POM, 2000).

D. DMBA Untuk Karsinogenesis

DMBA merupakan senyawa prokarsinogen dengan rumus empiris $C_{20}H_{16}$ dan memiliki berat molekul 256,34 g/mol. DMBA berbentuk padat, berwarna kuning kehijau-hijauan. Struktur kimia DMBA adalah 4 macam cincin aromatik yang berikatan khas struktur polisiklik aromatik hidrokarbon dengan tiga cincin aromatik dan 2 substituen metil (Sigma- Aldrich, 2007).

Golongan polisiklik hidrokarbon (PAH) adalah golongan zat kimia karsinogenik yang dapat menyebabkan kanker. Salah satu contoh dari golongan PAH adalah dimetilbenz(a)antrasena (DMBA). DMBA akan menjadi aktif apabila ada aktivasi metabolisme yang melibatkan enzim-enzim sitokrom dan epoksida hidrolasi. Metabolisme oleh enzim tersebut akan menyebabkan terbentuknya *proximate carcinogen* (karsinogen awal) yang akan berkembang dan dapat merusak DNA melalui pembentukan epoksoid dihidrodiol yang kemudian membentuk DNA adduct (kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA dengan senyawa mutagen kimia dan ikatan kovalen) dan akan mengakibatkan terjadinya mutasi sel, yang akhirnya mengakibatkan terbentuknya kanker (Fitricia, 2012).

DMBA merupakan senyawa karsinogen spesifik untuk eksperimental kanker payudara dan kanker kulit pada hewan percobaan, tetapi bukan merupakan

karsinogen *direct*. Aktivitas karsinogenik dari DMBA terjadi melalui aktivitas enzim sitokrom P450 membentuk *proximate carcinogen* dan *ultimate carcinogen* (Dandekar *et al.*, 2006).

Sitokrom P-450 dan *microsomal epoxide hydrolase* (mEH) memetabolisme DMBA menjadi dua metabolit yaitu metabolit elektrofilik dan metabolit yang mampu membentuk DNA *adduct* (DNA yang mampu berikatan dengan senyawa karsinogenik). Sitokrom P-450 CYP1B1 mengoksidasi DMBA menjadi 3,4-*epoxides* yang diikuti dengan hidrolisis *epoxides* oleh mEH membentuk metabolit *proximate carcinogenic* dan DMBA-3,4-diol. Metabolit ini nantinya dioksidasi oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi metabolit *ultimate carcinogenic* (DMBA-3,4-diol-1,2-epoxide) (Smith *et al.*, 2000).

E. Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley

1. Klasifikasi Tikus Putih

Klasifikasi Tikus Putih adalah:

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Kelas : *Mamalia*

Ordo : *Rodentia*

Subordo : *Odontoceti*

Familia : *Muridae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus* (Natawidjaya, 1983).

2. Jenis Tikus Putih

Tikus putih merupakan hewan yang paling sering digunakan sebagai hewan uji untuk penelitian karena mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, kebutuhan nutrisi, peredaran darah, pernafasan, dan ekskresi yang mirip dengan manusia (Isroi, 2010).

Tikus putih atau tikus albino galur outbred adalah jenis tikus yang paling sering dipakai untuk penelitian dibandingkan dengan tikus albino galur inbred. Beberapa contoh jenis tikus putih galur outbred adalah Wistar, Sprague Dawley. Jenis ini lebih cepat tumbuh dibandingkan dengan jenis Long Evans (Natawidjaya, 1983).

Beberapa karakteristik dari tikus percobaan adalah (1) nokturnal atau aktif pada malam hari dan tidur pada siang hari (2) tidak dapat muntah dan (3) tidak pernah berhenti tumbuh walaupun kecepatan tumbuhnya akan menurun setelah berumur lebih dari 100 hari (Smith, 1988).