

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker dengan insidensi dan mortalitas terbanyak pada wanita di dunia, yaitu sebanyak 1.384.155 kejadian dan 458.503 kematian (IARC, 2013). 70% dari kematian tersebut terdapat di negara miskin dan berkembang. Kematian akibat kanker di seluruh dunia diproyeksikan akan terus meningkat, dengan perkiraan 13,1 juta kematian pada tahun 2030 (WHO, 2013).

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang telah menjadi permasalahan kesehatan tidak hanya di negara maju namun juga di negara berkembang. Hal ini disebabkan kanker payudara dapat dipicu oleh beberapa faktor resiko. Pada keluarga yang mempunyai riwayat penyakit kanker payudara, faktor resiko terkena kanker payudara akan meningkatkan dua sampai tiga kali lipat. Beberapa mutasi gen, terutama gen BRCA1, BRCA2, dan p53 juga menjadi resiko tinggi kanker payudara (Lacey, 2009).

Peningkatan insiden kanker di negara maju dan berkembang menunjukkan bahwa kanker berimplikasi secara internasional dan menuntut perhatian yang serius. Mengingat dampak yang ditimbulkan kanker adalah menurunnya angka harapan

hidup (Parkin *et al.*, 2002). Selain itu juga akan berdampak pada ekonomi (Anon, 2009a; Chirikos, 2001), social, dan psikologis penderitanya (Anon, 2009b).

Berdasarkan data-data dan kejadian tersebut, maka perlu dilakukan tindakan pencegahan untuk menekan angka kejadian kanker payudara. Mengingat selain penyakit kanker umumnya baru diketahui setelah sampai pada tahap progresi hingga sulit dilakukan terapi, karena pada tahap tersebut, sel-sel pada payudara sudah mengalami kelainan seluler yang majemuk. Oleh karena itu pengembangan terapi kanker perlu dilakukan ke semua tahap untuk mencegah terjadinya perkembangan lanjut dari sel-sel tumor tersebut (Meiyanto *et al.*, 2007).

Menurut Kakizoe (2003) agen kemopreventif lebih menjanjikan dibanding obat antikanker konvensional. Namun agen kemopreventif itu sendiri ada yang konvensional dan adapula yang berasal dari makhluk hidup. Saat ini sudah terdapat banyak agen antikanker konvensional yang umumnya berasal dari bahan sintetis, yang sengaja diproduksi untuk mengobati maupun mencegah penyakit kanker. Namun obat konvensional atau sitostatika ini selain harganya sangat mahal, juga bekerja tidak selektif, bahkan bersifat toksik pada sel normal, sehingga menimbulkan berbagai efek samping yang merugikan. Oleh karena itu perlu pendekatan lain berupa terapi kanker yang relatif aman (Chang dan Kinghorn, 2001) dan harganya terjangkau. Oleh karena itu maka penggunaan fitofarmaka sebagai agen kemopreventif dapat menjadi pilihan cara untuk mencegah karsinogenesis.

Menurut Kakizoe (2003) yang dimaksud dengan agen kemopreventif adalah

senyawa yang dapat menghambat dan menekan proses onkogenesis. Senyawa yang dapat menghambat dan menekan proses onkogenesis tersebut diantaranya adalah antioksidan (Hadi *et al.*, 2003). Menurut Baskar *et al.* (2007) salah satu jenis tanaman yang mempunyai aktivitas antioksidan yang tinggi adalah tanaman sirsak (*Annona muricata*), terutama pada daunnya. Hasil uji *in vitro* memperlihatkan bahwa daun sirsak mempunyai aktivitas antioksidan yang tinggi. Hal tersebut terjadi karena pada daun sirsak terdapat senyawa *acetogenin*, yaitu senyawa yang diduga berperan sebagai penangkal radikal bebas dan agen antitumor yang cukup efektif. Maka daun sirsak merupakan tanaman yang berpotensi sebagai agen kemopreventif yang aman dan relatif murah. Namun demikian untuk membuktikan hal tersebut perlu ada bukti ilmiah bahwa daun sirsak efektif untuk menghambat onkogenesis pada kanker payudara.

Pada penelitian sebelumnya oleh Retnani (2011), ekstrak daun sirsak terbukti menghambat proses onkogenesis pada gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus. Namun, masyarakat umum di Indonesia biasanya menggunakan daun sirsak sebagai obat dengan proses perebusan, atau dalam hal ini disebut dengan infusa. Selain itu, proses ekstraksi daun sirsak membutuhkan waktu dan biaya yang lebih banyak. Oleh karena itu maka perlu dilihat efek kemopreventif infusa daun sirsak tersebut pada gambaran mikroskopis jaringan payudara yang mengalami onkogenesis.

B. Rumusan Masalah

Kanker saat ini telah menjadi beban di tiap Negara (*global burden*). Menurut data statistik WHO (2013), kematian akibat kanker di seluruh dunia diproyeksikan akan terus meningkat, dengan perkiraan 13,1 juta kematian pada tahun 2030. Bahkan sebagian besar angka kejadian kanker terjadi pada negara berkembang. Kanker payudara merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting, karena menjadi kanker terbanyak pada wanita di dunia, dan terbanyak kedua setelah kanker serviks di Indonesia.

Pengobatan yang dijalankan oleh penderita kanker seperti kemoterapi memberikan dampak terhadap kualitas hidup penderita kanker akibat efek samping yang ditimbulkan oleh terapi kanker tersebut (Broekel *et al.*, 2000). Maka perlu dicari agen kemoterapi yang efektif dan aman untuk mencegah kanker. Daun sirsak (*Annona muricata*) memiliki kandungan antioksidan tinggi dan diduga dapat menjadi agen kemopreventif kanker. Namun hal tersebut harus dibuktikan kebenarannya, misalnya melalui pengamatan gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus yang diinduksi oleh senyawa yang dapat menginduksi tumor dan sekaligus diberikan infusa daun sirsak.

Maka muncul pertanyaan penelitian apakah infusa daun sirsak memiliki efek kemopreventif terhadap gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus yang diinduksi oleh 7,12 dimethylbenz(a)anthracene (DMBA).

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui efek infusa daun sirsak (*Annona muricata*) pada perubahan epitel duktus payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi senyawa 7,12 dimethylbenz(a)anthracene (DMBA).

2. Tujuan khusus

Mengetahui perbandingan efek infusa daun sirsak (*Annona muricata*) dengan dosis 0,1g/1ml dan 0,2g/2ml pada perubahan epitel duktus jaringan payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang diinduksi senyawa 7,12 dimethylbenz(a)anthracene (DMBA).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk dijadikan data dasar untuk diuji lebih lanjut sebagai dasar terapi yang memiliki efek kemopreventif terhadap proses onkogenesis kanker payudara. Data ini dapat digunakan untuk penerapan dan pengembangan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (Iptek) di bidang kedokteran dan farmasi.

E. Kerangka Penelitian

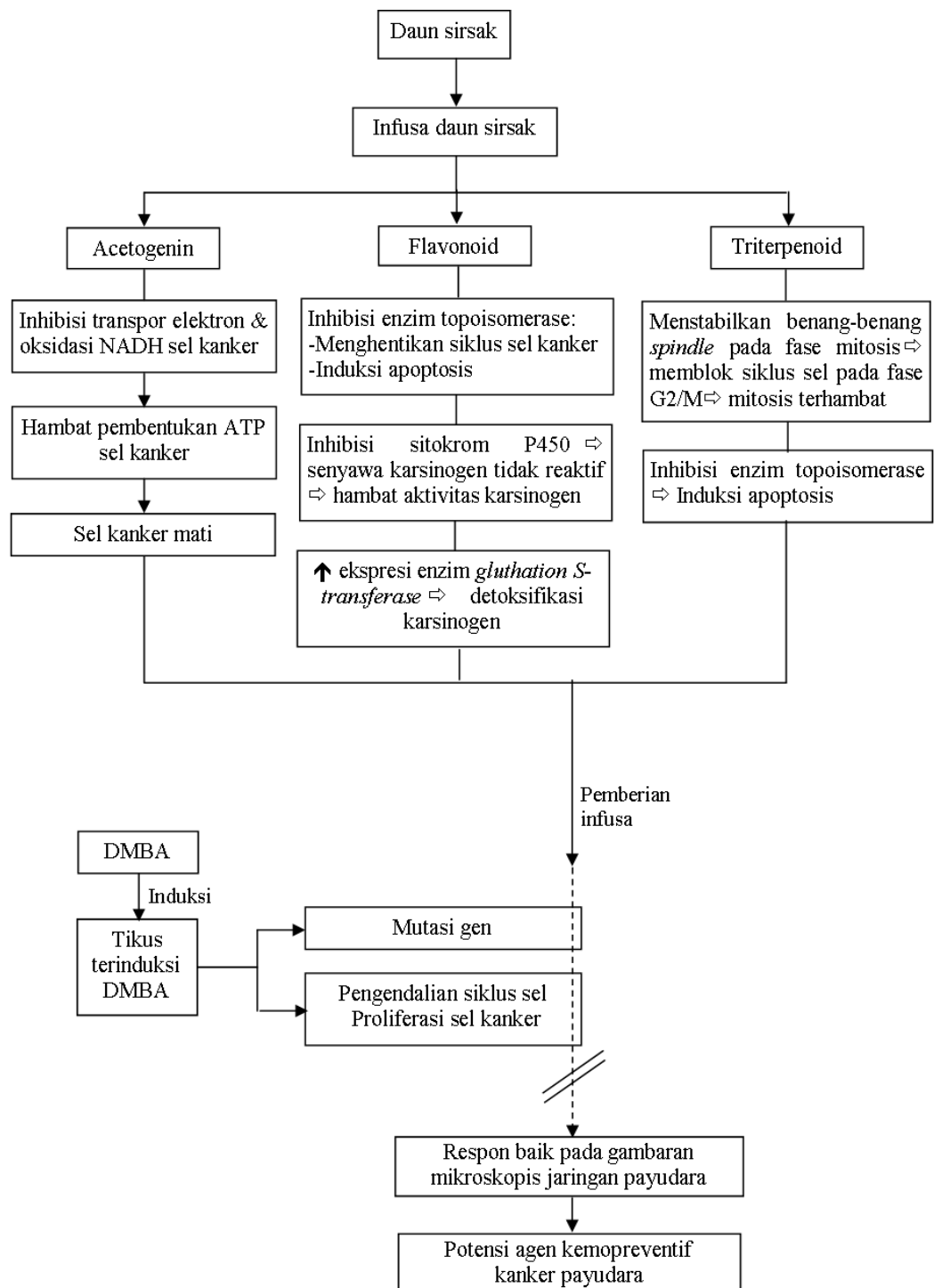
1. Kerangka Teori

Berdasarkan penelitian sebelumnya, daun sirsak (*Annona muricata*) memiliki senyawa dengan aktivitas farmakologis seperti *acetogenin*, flavonoid, triterpenoid, dan senyawa lain yang diduga dapat digunakan sebagai bahan antikanker. Mekanisme *acetogenin* adalah menghambat sistem transpor elektron dan oksidasi NADH dari metabolisme sel kanker sehingga menghambat pembentukan ATP dan akibatnya jumlah ATP berkurang dan akhirnya sel kanker mati (Chiu *et al.*, 2003). Senyawa flavonoid dapat menghambat proses onkogenesis dengan tiga cara, yang pertama adalah dengan menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel melalui mekanisme inhibisi enzim topoisomerase, selanjutnya flavonoid juga dapat menghambat aktivitas karsinogen melalui inhibisi sitokrom P450 sehingga senyawa karsinogen menjadi tidak reaktif, serta meningkatkan ekspresi enzim *gluthation S-transferase* yang dapat mendetoksifikasi karsinogen sehingga cepat dieliminasi tubuh (Ren *et al.*, 2003). Triterpenoid dapat memblokir siklus sel pada fase G2/M dengan menstabilkan benang-benang *spindle* pada fase mitosis sehingga proses mitosis dapat terhambat. Terpenoid juga dapat memicu apoptosis melalui mekanisme seperti flavonoid (Sugianto, *et al.*, 2003).

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.

Pada penelitian ini tikus putih diinduksi oleh senyawa 7,12 *dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) sehingga menyerupai manusia yang mengalami onkogenesis kanker payudara. Menurut Hakkak (2005) dalam Hatim (2012), DMBA akan menyebabkan mutasi gen dan mengendalikan siklus sel sehingga akan terjadi proliferasi kanker. Perlakuan yang diberikan pada tikus putih yang bersama-sama diinduksi senyawa DMBA tersebut adalah infusa daun sirsak sebagai penginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel, sehingga dapat menghambat proses karsinogenesis (Baskar *et al.*, 2007).

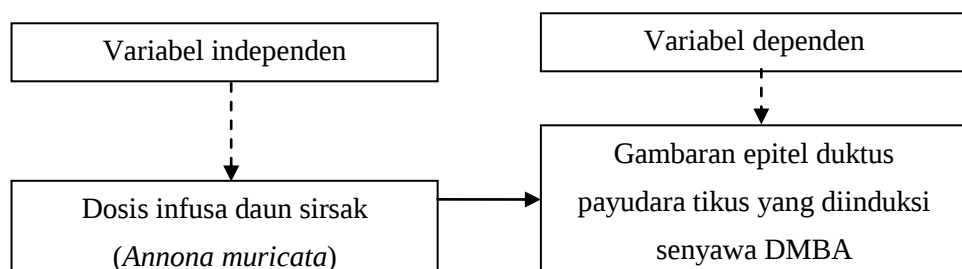
Selanjutnya respon perlakuan tersebut dinilai dari gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus putih yang diambil dengan pembedahan. Hasil penelitian yang berkaitan dengan dosis penggunaan efektif dapat dijadikan data dasar untuk aplikasi pada manusia sebagai bahan pencegahan kanker payudara. Kerangka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



Gambar 1. Kerangka Teori Efek Kemopreventif Pemberian Infusa Daun Sirsak pada Epitel Duktus Jaringan Payudara Tikus Putih Betina yang Diinduksi Senyawa DMBA

2. Kerangka Konsep

Variabel independen pada penelitian ini adalah dosis infusa daun sirsak yang terdiri dari dosis 0,1 mg/1ml dan 0,2 mg/2ml. Variabel independen ini akan mempengaruhi variabel dependen, yaitu gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus yang diinduksi oleh senyawa DMBA. Kerangka konsep penelitian ini dituangkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Kerangka Konsep Efek Kemopreventif Pemberian Infusa Daun Sirsak pada Epitel Duktus Jaringan Payudara Tikus Putih Betina yang Diinduksi Senyawa DMBA

F. Hipotesis

Pemberian infusa daun sirsak (*Annona muricata*) memiliki efek kemopreventif pada gambaran mikroskopis jaringan payudara tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang diinduksi senyawa 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA).