

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati merupakan organ yang paling penting dalam pengaturan homeostasis tubuh yang meliputi metabolisme, biotransformasi, sintesis, penyimpanan dan imunologi. Sel-sel hati atau *hepatosit* mempunyai regenerasi yang cepat. Oleh karena itu hati akan dapat mempertahankan fungsinya apabila terjadi kerusakan yang ringan, akan tetapi akan menjadi fatal jika kerusakan menjadi berat dan serius. Penyebab tersering adalah akibat virus, efek toksik obat, racun, jamur dan lain sebagainya. Di Indonesia prevalensi belum diketahui secara pasti, tetapi menurut *World Health Organization* (WHO) penyakit hati ini menjadi penyakit endemik di Indonesia dan menjadi penyebab kematian yang tergolong tinggi (Depkes, 2007).

Berbagai macam mekanisme terlibat dalam kerusakan hepar, diantaranya hilangnya antioksidan tubuh, mutasi gen, dan ketidakseimbangan proliferasi dan apoptosis sel. Pada kanker, proliferasi terjadi lebih cepat dan tidak terkontrol serta tidak berfungsinya agen *proapoptotic*. Sitokin yang paling penting dalam menginduksi apoptosis hepatosit adalah golongan reseptor *tumor necrosis factor* (TNF), CD95 (Apo1/Fas), TNF- α , dan *the tumor*

necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) (Schattenberg *et al.*, 2011).

TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam proses proliferasi, kematian sel dan perbaikan massa hati fungsional dengan cara proliferasi dan regenerasi hepatosit. TNF- α dapat mengaktifkan NF- κ B yang berperan penting dalam perkembangan dan progresi kerusakan hati melalui hambatan terhadap proses apoptosis. Meskipun TNF- α awalnya diidentifikasi sebagai faktor yang dapat menginduksi kematian sel pada sarkoma dan polimorfisme gen TNF- α berhubungan dengan keparahan kanker hati, peranan TNF- α dalam hepatokarsinogenesis masih belum jelas dan membutuhkan penelitian lebih lanjut (Muriel, 2008).

Terapi kerusakan hati didasarkan pada penyebab penyakit. Pengobatan yang dilakukan bila telah mencapai tahap akhir atau *end stage* adalah pembedahan, kemoterapi, radioterapi, dan transplantasi hati. Kemoterapi adalah pemberian anti tumor pada penderita kanker untuk memperpanjang umur. Dilakukan dengan memberikan obat anti kanker ke dalam arteri hepatica sehingga obat secara langsung masuk sel-sel kanker pada hati. Obat tersebut akan mengecilkan tumor. Obat kemoterapi yang banyak digunakan adalah 5 Fluorourasil dan Adriamisin (Christian *et al.*, 2009). Namun, terapi tersebut masih banyak menimbulkan berbagai efek samping dan tidak menjamin akan terjadinya kesembuhan total dan kemungkinan terjadinya *reccurence* (El-Serag *et al.*, 2008).

Radioterapi dan kemoterapi memiliki beberapa keterbatasan. Kemampuan sinar yang digunakan untuk terapi mengalami penurunan efektifitas karena ukuran kanker yang semakin besar. Karena penambahan dosis yang ditambahkan juga melebihi dosis batas toksik pada organ normal manusia. Penggunaan obat kimia seperti kemoterapi tidak hanya membunuh sel tumor namun juga merusak sel darah yang menyebabkan penurunan fungsi imun atau bahkan kematian yang disebabkan dari komplikasi akibat efek samping obat yang serius (Li *et al.*, 2008).

Akhir-akhir ini masyarakat lebih memilih pengobatan tradisional dengan menggunakan bahan baku tanaman herbal sebagai obat untuk mencegah maupun menanggulangi berbagai keluhan dan penyakit. Salah satunya adalah pemanfaatan daun sirsak (*Annona muricata Linn*) sebagai pengobatan kanker (Zuhud, 2011).

Daun sirsak banyak mengandung zat aktif yang berkhasiat, di antaranya *annocatalin*, *annohexocin*, *annonacin*, *annomuricin*, *annomurine*, *anonol*, *caclourine*, *gentisic acid*, *gigantetronin*, *linoleic acid*, dan *muricapentocin*. Selama ini daun sirsak diketahui khasiatnya secara tradisional yang berkhasiat untuk mengobati berbagai penyakit (Ersi & Nila, 2011).

Kandungan kimia dari suku *Annonaceae* terdiri dari dua golongan yaitu non alkaloid dan alkaloid. Golongan non alkaloid yang telah diketahui adalah sukrosa, glukosa, fruktosa yang terdapat pada “*pulp*” serta gliserides yang dapat menyebabkan kematian pada serangga. Golongan alkaloid yang

ditemukan pada tanaman ini meliputi beberapa senyawa dari golongan benzil-tetrahydro-isoquinolin dan salah satunya adalah liriodin yang bersifat antitumor, antibakteri dan antijamur. Kandungan kimia dari sirsak adalah saponin, flavonoid, tanin, kalsium, fosfor, hidrat arang, vitamin (A, B, dan C), fitosterol, Ca- oksalat dan alkaloid murisine (Mangan, 2009).

Dari sekian banyak kandungan senyawa bioaktif fitokimia yang ditemukan dalam tanaman sirsak (*Annona muricata* Linn), *annonaceous acetogenins* adalah salah satu komponen yang paling penting dan sangat bermanfaat. Penelitian pertama mengenai sifat sitotoksik *acetogenin* dilakukan oleh Universitas Purdue, di West Lafayette, Indiana, Amerika Serikat. Penelitian lain yang membuktikan khasiat kandungan *acetogenin* di berbagai negara dibiayai oleh Lembaga Institut Kanker Nasional, Amerika Serikat. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa sebanyak 20 tes laboratorium menemukan bahwa daun dan batang *Annona muricata* memiliki sitotoksitas terhadap sel kanker (Zuhud, 2011).

Pada penelitian kali ini digunakan *7,12-dimethylbenz(α)anthracene* (DMBA) yang merupakan senyawa prokarsinogen dan bertindak sebagai karsinogen potensial dengan menghasilkan berbagai zat metabolik reaktif yang menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan. Zat ini juga menyebabkan terjadinya hepatoksisitas yang ditandai dengan kerusakan sel hepar, dilatasi vakuol vena sentralis dan sinusoid, fokal nekrosis, TN- α , kemokin dan sitokin (Sharma *et al.*, 2012).

Berdasarkan hal tersebut penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata Linn*) terhadap gambaran histopatologi sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- A. Apakah pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata Linn*) dapat menurunkan tingkat kerusakan sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA?
- B. Apakah peningkatan dosis ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata Linn*) dapat menurunkan tingkat kerusakan sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

- A. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata Linn*) dalam menghambat kerusakan sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.
- B. Mengetahui pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata Linn*) terhadap kerusakan sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Manfaat bagi peneliti

Penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti.

2. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek daun sirsak (*Annona muricata Linn*).

3. Manfaat bagi masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek daun sirsak terhadap hepar.

4. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung (FK Unila)

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

5. Bagi Peneliti Lain

Dapat dijadikan bahan acuan untuk dilakukannya penelitian yang serupa yang berkaitan dengan efek daun sirsak (*Annona muricata Linn*).

1.5 Kerangka Teori

Daun sirsak banyak mengandung bahan–bahan yang bermanfaat bagi tubuh. Daun sirsak (*Annona muricata Linn*) memiliki kandungan adalah sebagai berikut seperti alkaloid, non–alkaloid, flavanoid, saponin, tanin, kalsium, fosfor, hidrat arang, vitamin (A, B, dan C), fitosterol, Ca– oksalat dan alkaloid murisine atau senyawa *acetogenin* yang akan menimbulkan efek hepatoprotektif terhadap tubuh (Mangan, 2009).

Daun sirsak mengandung sejumlah kandungan kimia yaitu *acetogenin*. *Acetogenin* adalah senyawa poliketida dengan struktur C– 34 atau C– 37 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus 2– propanol pada C– 2 untuk membentuk suatu lakton. Senyawa ini memiliki 350 senyawa turunan yang ditemukan pada keluarga *Annonaceae* dan sebanyak 82 di antaranya ada

di dalam sirsak. *Acetogenin* telah terbukti sebagai senyawa sitotoksik terbesar dalam membunuh sel kanker. Bahkan, *annonaceous acetogenin* sering disebut sebagai inhibitor I atau penghambat pertumbuhan sel kanker paling kuat dan selektif (Zuhud, 2011).

Akibatnya sel kehilangan energi dan pernafasan sel akan terhenti. *Annonacin acetogenin* mampu memblokir mitokondria kompleks I (NADH-*dehidrogenase*), yang bertanggung jawab untuk konversi dari *nikotinamida adenosine dinukleotida hidrogen* (NADH) ke NAD dan membangun gradien proton melalui membran dalam mitokondria. Hal ini secara efektif menonaktifkan kemampuan sel untuk menghasilkan *adenotрифosfat* (ATP) melalui jalur oksidatif. Akhirnya memaksa sel ke apoptosis atau nekrosis. Apoptosis adalah proses kematian sel terprogram dan nekrosis adalah kematian sel prematur, inilah yang menyebabkan kematian sel kanker (Amelia *et al.*, 2012).

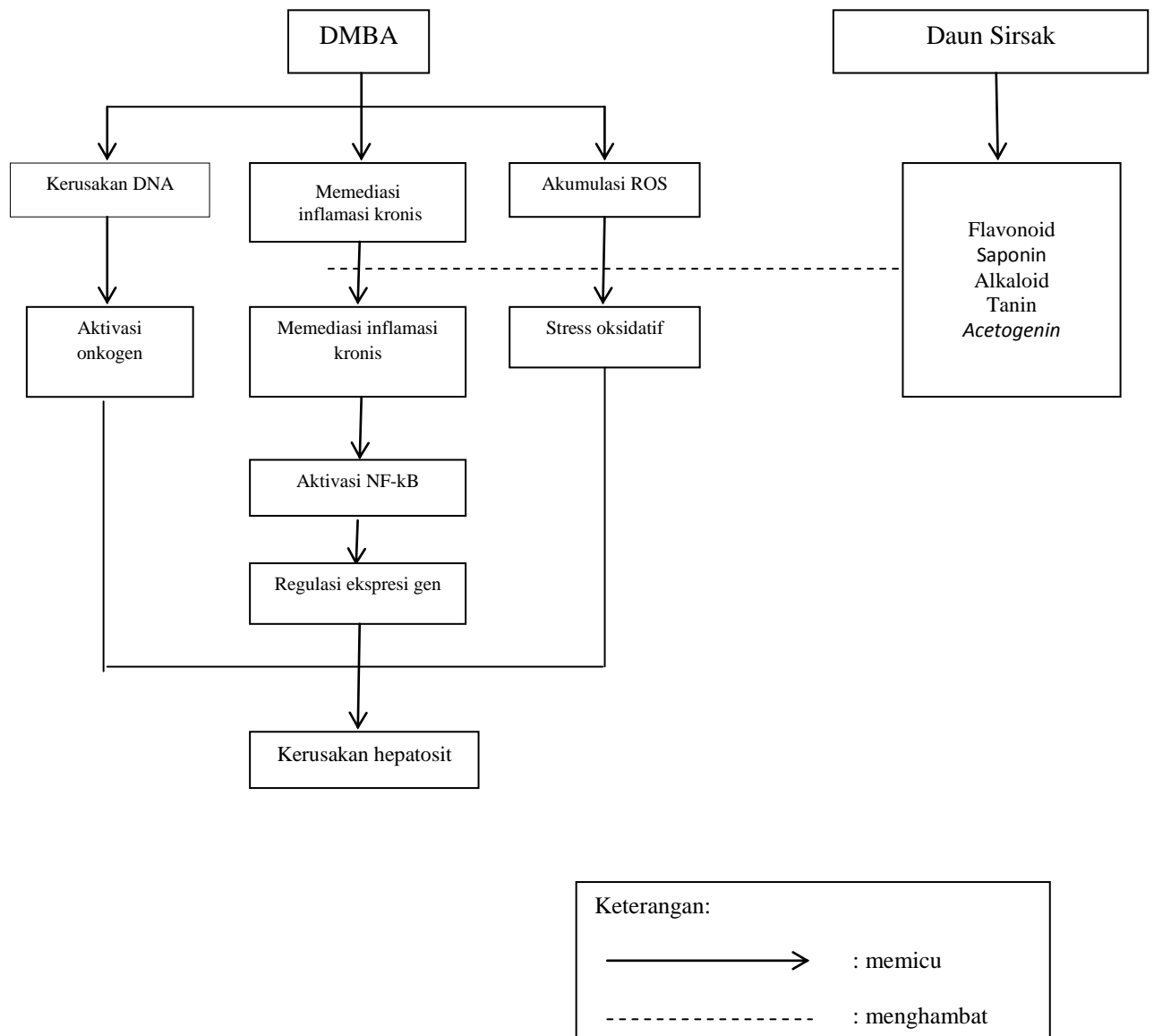
Flavonoid merupakan antioksidan yang kuat karena aktivitasnya sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Antioksidan akan menyebabkan terjadinya penghambatan radikal bebas dengan cara menetralkan radikal bebas sehingga mencegah kerusakan oksidatif pada sebagian besar biomolekul dan menghasilkan proteksi terhadap kerusakan oksidatif secara signifikan (Sreelatha & Padma, 2009). Antioksidan juga akan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas

yang dapat menimbulkan stres oksidatif sehingga pembentukan radikal bebas dapat ditekan atau dihambat (Waji & Sugrani, 2009).

DMBA adalah senyawa radikal bebas yang banyak terdapat pada asap rokok, asap kendaraan bermotor, dan asap pabrik, pembakaran yang tidak sempurna dan juga asap dapur rumah tangga yang sering dijumpai. DMBA merupakan (prokarsinogen) sehingga harus mengalami biotransformasi untuk menghasilkan karsinogen aktif. Proses metabolisme menghasilkan DMBA menjadi senyawa yang lebih toksik. Akibat peningkatan DMBA akan menstimulasi terjadinya inflamasi kronis akibat penimbunan makrofag sehingga mengakibatkan NF- κ B teraktivasi (Gao *et al.*, 2007).

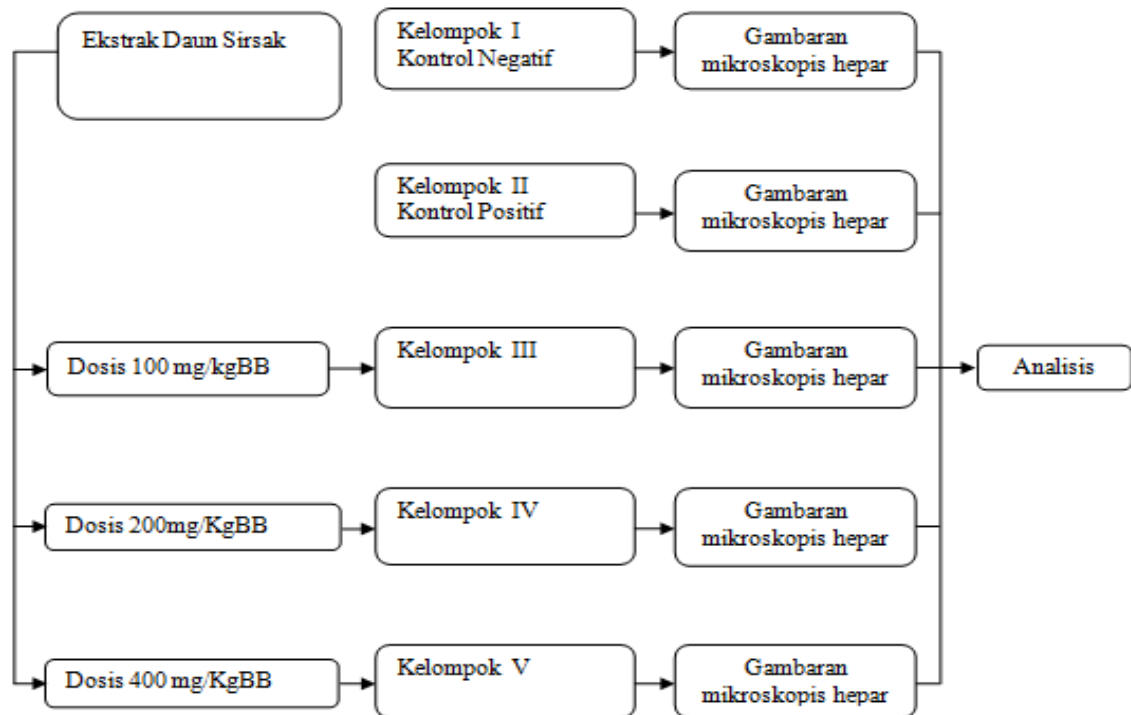
Semakin tinggi paparan radikal bebas terhadap tubuh maka tubuh akan merespon terhadap paparan radikal bebas akibat DMBA ini, salah satunya akan terjadi di organ hati. Maka dari itu, DMBA akan dimetabolisme di hati dan akan menjadi senyawa yang reaktif setelah mengalami metabolisme, hal ini memungkinkan dapat menyebabkan kerusakan hati (Sari, 2008).

Stres oksidatif juga berperan dalam mekanisme umum terjadinya perkembangan kerusakan hati dalam berbagai gangguan hati. Kadar *Aspartate Transaminase* (AST), *Alanine Transaminase* (ALT), dan *Alkaline Phosphatase* (ALP) yang terdapat dalam sel hati merupakan indikasi dari kerusakan hepatoseluler yang ditemukan menurun pada tikus yang diinduksi DMBA (Sharma *et al.*, 2012).



Gambar 1. Kerangka teori pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap induksi DMBA

1.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep ekstrak daun sirsak (*Annona muricata Linn*) terhadap gambaran histopatologi sel hepar tikus

1.7 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

- A. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata Linn*) terhadap gambaran histopatologi sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.
- B. Pemberian perbedaan dosis ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata Linn*) dapat menurunkan tingkat kerusakan sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi DMBA.