

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Payudara

1. Anatomi Payudara

Perkembangan dan struktur dari glandula mamaria berkaitan dengan kulit. Fungsi utamanya adalah menyekresi susu untuk nutrisi bayi. Fungsi ini langsung dan diperantarai oleh hormon-hormon yang sama dengan yang mengatur fungsi sistem reproduksi. Oleh karena itu, glandula mamaria dianggap sebagai pelengkap sistem reproduksi. Glandula mamaria mencapai potensi penuh pada perempuan saat menarke. Pada bayi, anak-anak, dan laki-laki glandula ini hanya berbentuk rudimenter (Sylvia *et al.*, 2006).

Payudara terdiri dari jaringan kelenjar, fibrosa, dan lemak. Jaringan ikat memisahkan payudara dari otot-otot dinding dada, otot pektoralis, dan seratus anterior. Sedikit di bawah pusat payudara dewasa terdapat puting (papila mamaria), tonjolan yang berpigmen dikelilingi oleh aerola. Puting mempunyai perforasi pada ujungnya dengan beberapa lubang kecil, yaitu aperture duktus laktiferosa. Tuberkel-tuberkel montgomery adalah kelenjar sebacea pada permukaan aerola (Sylvia *et al.*, 2006).

Jaringan kelenjar membentuk 15 hingga 25 lobus yang tersusun radier di sekitar puting dan dipisahkan oleh jaringan lemak yang bervariasi jumlahnya, yang mengelilingi jaringan ikat (stroma) di antara lobus-lobus. Setiap lobus berbeda sehingga penyakit yang menyerang satu lobus tidak menyerang lobus lainnya. Drainase dari lobus menuju sinus laktiferosa yang kemudian berkumpul di duktus pengumpul dan kemudian bermuara ke puting. Jaringan ikat di banyak tempat akan memadat membentuk pita fibrosa yang tegak lurus terhadap substansi lemak, mengikat lapisan dalam dari fascia subkutan payudara pada kulit (Sylvia *et al.*, 2006).

2. Patofisiologi Payudara

Kanker payudara memperlihatkan proliferasi keganasan sel epitel yang membatasi duktus atau lobus payudara. Pada awalnya hanya terdapat hiperplasia sel dengan perkembangan sel-sel yang atipikal. Sel-sel ini kemudian berlanjut menjadi karsinoma in situ dan menginvasi stroma. Kanker membutuhkan waktu 7 tahun untuk tumbuh dari satu sel menjadi massa yang cukup besar untuk dipalpasi (berdiameter 1 cm). Pada ukuran itu, sekitar 25% kanker payudara sudah mengalami metastasis (Sylvia *et al.*, 2006).

Kanker payudara dapat muncul pada usia berapa pun di luar masa kanak-kanak, namun insidensnya rendah selama tiga dekade pertama dan meningkat secara bertahap setelahnya. Secara keseluruhan, risiko pada perempuan seumur hidupnya untuk berkembang kanker payudara adalah 1 banding 8. Ini ada gambaran

menyeluruh untuk semua perempuan berdasarkan masa hidupnya hingga 85 tahun. Namun, hal ini tidak memberikan kelonggaran terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi risiko individual untuk perempuan tertentu (Sylvia *et al.*, 2006).

Penyebab kanker payudara belum dapat ditentukan namun terdapat beberapa faktor risiko yang telah ditetapkan, keduanya adalah lingkungan dan genetik. Faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan risiko kanker payudara adalah tempat tinggal di negara berkembang bagian barat, keadaan sosioekonomi yang rendah, ras, riwayat penyakit payudara proliferasi, awitan dini menarke, terlambatnya kelahiran anak pertama, menopause yang terlambat, keadaan nulipara, terapi hormon eksogen, terpajan radiasi, dan faktor-faktor makanan, yaitu obesitas dan asupan alkohol yang tinggi (Sylvia *et al.*, 2006).

B. Sirsak (*Annona muricata* Linn)

1. Deskripsi Sirsak (*Annona muricata* Linn)

Sirsak (*Annona muricata* Linn) adalah tumbuhan yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan. Tumbuhan ini banyak tumbuh di Negara tropis seperti Angola, Brazil, Columbia, Costa Rica, Cuba, Jamaica, India, Mexico, Panama, Peru, Porto Rico, Venezuela, dan Indonesia. Paling baik ditanam di daerah yang cukup berair dan ketinggian di atas 1000 m dari permukaan laut. Kebanyakan masyarakat menanam tanaman ini untuk diambil daging buahnya. Buah sirsak mengandung banyak karbohidrat, terutama fruktosa. Kandungan gizi lainnya adalah

vitamin C, vitamin B1 dan vitamin B2 yang cukup banyak. Bijinya dapat digunakan sebagai insektisida alami (Zuhud, 2011).

Sistematika tanaman Sirsak (*Annona muricata Linn*):

Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Polycarpiceae
Suku : Annonaceae
Marga : Annona
Jenis : *Annona muricata Linn.* (Sunarjono, 2005).

Sirsak (*Annona Muricata L*) merupakan salah satu tanaman buah yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah dan Amerika Selatan, Buah sirsak rasanya manis agak asam sehingga sering dipakai sebagai bahan jus buah. Daging buahnya kaya akan serat. Setiap 100 g buah yang dapat dimakan mengandung 3.3 g serat sehingga dapat memenuhi 13% kebutuhan serat per hari. Selain itu, daging buahnya mengandung banyak karbohidrat terutama fruktosa, vitamin C (20 mg/100 g), B1 dan B2 (Zuhud, 2011).

Tanaman ini banyak tumbuh di pekarangan rumah dan di ladang-ladang sampai ketinggian tempat kira-kira 1000 m dari permukaan laut. Sirsak di berbagai daerah Indonesia dikenal sebagai *nangka sebrang*, *nangka landa* (Jawa), *nangka walanda*,

sirsak (Sunda), *nangka buris* (Madura), *srikaya jawa* (Bali), *deureuyan belanda* (Aceh), *durio ulondro* (Nias), *durian betawi* (Minangkabau), serta *jambu landa* (di Lampung). Penyebutan "belanda" dan variasinya menunjukkan bahwa sirsak (dari bahasa Belanda: *zuurzak*, berarti "kantung asam") didatangkan oleh pemerintah kolonial Hindia-Belanda ke Nusantara, yaitu pada abad ke-19, meskipun bukan berasal dari Eropa (Sunarjono, 2005).

Sirsak juga memiliki manfaat yang besar bagi kehidupan manusia, yaitu sebagai buah yang syariat dengan gizi dan merupakan bahan obat tradisional yang memiliki multi khasiat. Dalam industri makanan, sirsak dapat diolah menjadi selai buah dan sari buah, sirup dan dodol sirsak (Zuhud, 2011).

2. Kandungan Kimia Sirsak

Dalam daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terdapat senyawa *Acetogenins*. *Acetogenins* adalah senyawa sitotoksik dimana senyawa ini ialah senyawa *polyketides* dengan struktur 30–32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus *5-methyl-2-furanone*. Rantai *furanone* dalam gugus *hydrofuranone* pada C23 memiliki aktivitas sitotoksik. Acetogenin merupakan kumpulan senyawa aktif yang berada hampir pada setiap bagian tanaman sirsak (Zuhud, 2011).

Dari penelitian *acetogenin* yang terkandung di dalam sirsak bisa digunakan untuk menghantam kanker usus, pankreas, ovarium, usus besar, payudara, liver, dan serviks. *Annonaceous acetogenin* bekerja dengan menghambat produksi ATP

dengan mengganggu kompleks I mitokondria. (Motoyuki, 2000). Sel kanker membutuhkan banyak energi sehingga membutuhkan banyak ATP. *Acetogenins* masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria. Dampaknya produksi energi di dalam sel kanker pun berhenti dan akhirnya sel kanker mati. Hebatnya, *acetogenins* sangat selektif, hanya menyerang sel kanker yang memiliki kelebihan ATP (Zuhud, 2011).

3. Manfaat Daun Sirsak

Ada beberapa manfaat daun sirsak yang sering digunakan untuk obat tradisional

1. Sebagai Antikanker

Menurut Zuhud (2011), pada tahun 1976, Jerry L McLaughlin dari Sekolah Farmasi Purdue University, Indiana, Amerika Serikat bersama dengan salah satu rekannya, Prof. Soelaksono Sastrodihardjo, PhD., peneliti dari Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung melakukan penelitian khasiat daun sirsak. Hasil penelitian tersebut menemukan beberapa senyawa aktif yang termasuk ke dalam *annonaceous acetogenins*. Beberapa senyawa turunan *acetogenins* yang ditemukan adalah *acetogenins-muricatocins A*, *muricatocins B*, *annonacin A*, *trans-isoannonacin*, *annonacin-10-one*, dan *muricatocin*. Senyawa-senyawa aktif tersebut ditemukan di dalam daun dan batang sirsak yang ternyata mampu membunuh beragam sel kanker. Berikut fakta penghambatan senyawa acetogenins hasil di Laboratorium Culture Cell, Pusat kanker Purdue, Amerika Serikat. Penelitian yang dilakukan menyatakan

bahwa *cis-annonacin*, salah satu senyawa *acetogenins* dalam daun sirsak bersifat selektif mematikan sel-sel kanker usus besar dan memiliki kekuatan 10.000 kali lebih besar dibandingkan dengan *adriamycin* (obat kemoterapi).

2. Sebagai Antiinflamasi

Inflamasi atau peradangan merupakan respon perlindungan yang dilakukan oleh sel darah putih dan senyawa kimia lain di dalam tubuh terhadap serangan virus dan bakteri akibat cedera atau kerusakan jaringan. Sejak berabad-abad yang lalu, daun sirsak telah dimanfaatkan oleh suku asli Peru untuk mengobati inflamasi dengan cara diminum seperti teh. Hasil penelitian di Brazil pada tahun 2010 menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak memiliki aktivitas anti-inflamasi pada hewan percobaan (Zuhud, 2011).

3. Sebagai Antibakteri

Menurut Takashi dkk. (2006), senyawa *acetogenins* dan beberapa *alkaloid* *murisolin*, *cauxine*, *couclamine*, *stepharine*, dan *reticulin* di dalam daun sirsak mampu bertindak sebagai antibakteri. Kandungan fitokimia *annonaceous acetogenins* pada ekstrak daun sirsak merupakan agen aktif antibakteri. Khasiat daun sirsak mampu mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri, seperti diare, bisul, infeksi saluran kemih dan ISPA.

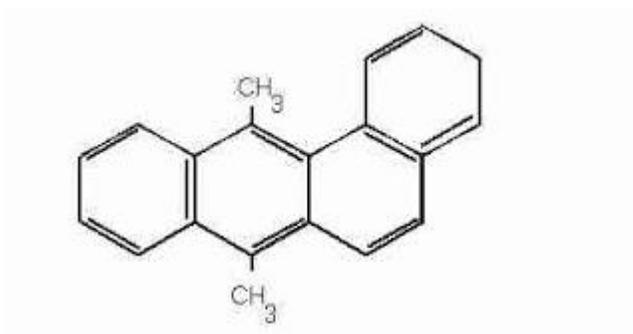


Gambar 3. Daun Sirsak

C. Dimetilbenz[*a*]antrasen (DMBA)

1. Dimetilbenz[*a*]antrasen (DMBA)

DMBA termasuk senyawa karsinogen golongan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH), merupakan polutan lingkungan dan produk pirolisis dari minyak dan material biologi, dihasilkan oleh asap rokok, asap kendaraan, dan pembakaran tidak sempurna dari bahan bakar batubara dan minyak bumi. Struktur kimia DMBA memiliki 4 cincin aromatik yang berikatan, khas struktur PAH dengan tiga atau lebih cincin aromatik dan 2 substituen metal (Motoyama, 2008).



Gambar 4. Struktur kimia DMBA

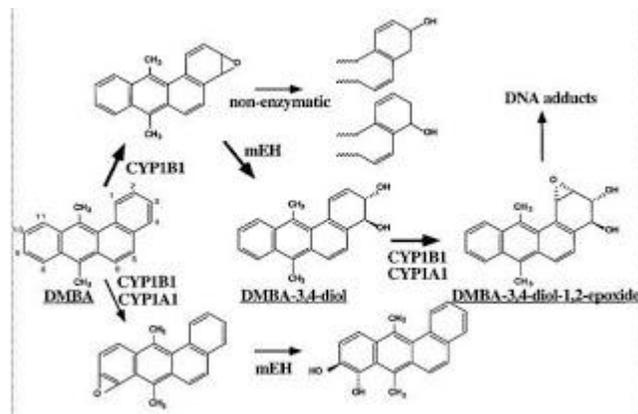
2. Mekanisme Aksi *Dimetilbenz[a]antrasen* (DMBA)

DMBA dikenal sebagai senyawa karsinogenik spesifik untuk eksperimental kanker payudara dan kanker kulit pada hewan percobaan. Aktivitas karsinogenik dari DMBA terjadi karena kemampuannya (metabolit DMBA, *ultimate carcinogen*) berikatan dengan DNA dan menyebabkan mutasi somatik (Motoyama, 2008).

DMBA merupakan karsinogen sekunder (prokarsinogenik), sehingga harus mengalami aktivasi metabolisme (biotransformasi) untuk menghasilkan karsinogenesis. Proses metabolisme DMBA menjadi senyawa yang lebih toksik berdasarkan Miyata (1999) yaitu DMBA dioksidasi oleh sitokrom p-450 CYP1B1 menjadi DMBA 3,4-epoksida, kemudian diikuti hidrolisis epoksida oleh enzim mEH (mikrosomal epoksid hidrolase) menjadi metabolit *proximate carcinogen* DMBA-3,4-diol. Metabolit ini kemudian dioksidasi oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi metabolit *ultimate carcinogen* yaitu DMBA-3,4-diol-1,2-epoksida yang memiliki kemampuan membentuk DNA *adducts*. Cincin lain yang mengalami hidroksilasi dan hidroksilasi metil dari DMBA menghasilkan metabolit tidak aktif yang tidak dapat berikatan dengan DNA (Motoyama, 2008).

Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom p-450 menjadi intermediate reaktif yang dapat merusak DNA, yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Epoksida dihidrodiol akan mengikat gugus amino

ekosiklik purin DNA secara kovalen menjadi bentuk adduct stabil, sedangkan kation radikal akan mengikat N7 atau C8 purin menjadi bentuk adduct tak stabil yaitu depurinisasi menjadi tempat yang kehilangan apurinik pada DNA (Motoyama, 2008).



Gambar 5. Mekanisme Kerja DMBA

D. 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*.

2. Jenis Tikus Putih

Tikus putih atau tikus albino galur *outbred* lebih sering digunakan untuk penelitian di laboratorium dibandingkan galur *inbred*. Beberapa contoh jenis tikus putih galur *outbred* adalah Wistar, Sprague Dawley, yang lebih cepat tumbuh dibandingkan Long Evans.

3. Biologi Tikus Putih

Di Indonesia, hewan percobaan ini sering disebut tikus besar. Dibandingkan dengan tikus liar, tikus putih lebih cepat menjadi dewasa dan lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus putih lebih ringan dibandingkan berat badan tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu berat tikus putih mencapai 35–40 gram dan berat dewasa rata-rata 200–250 gram. Tabel 2 menyajikan data biologi tikus putih.

Tabel 1. Data biologi tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Isroi, 2010; Animal Care Program, 2011)

DATA BIOLOGI	KETERANGAN
Lama hidup	2,5 – 3,5 tahun
	Berat badan
<i>Newborn</i>	5 - 6 gr
Pubertas	150 - 200 gr
Dewasa jantan	300 - 800 gr
Dewasa betina	200 - 400 gr
	Reproduksi
Kematangan seksual	65 - 110 hari
Siklus estrus	4 - 5 hari
Gestasi	20 - 22 hari
Penyapihan	21 hari
	Fisiologi
Suhu tubuh	35,9 ⁰ – 37,5 ⁰ C
Denyut jantung	250 - 600 kali/menit
Laju nafas	66 - 144 kali/menit
Tekanan darah diastole	60 - 90 mmHg
Tekanan darah sistol	75 - 120 mmHg
Feses	Padat, berwarna coklat tua, bentuk memanjang dengan ujung membulat
Urine	Jernih dan berwarna kuning
	Konsumsi makan dan air
Konsumsi makan	15 – 30 gr/hari atau 5 – 6 gr/100 grBB
Konsumsi air	24 – 60 ml/hari atau 10 -12 ml/100 grBB

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan percobaan karena tikus merupakan hewan mamalia sehingga organ, metabolisme biokimia, kebutuhan

nutrisi, sistem reproduksi, peredaran darah, pernafasan serta ekskresinya mirip manusia. Tikus juga dapat menderita suatu penyakit, dan sering dipakai dalam studi nutrisi, tingkah laku, kerja obat, dan toksikologi (*Animal Care Program*, 2011).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa sifat yang menguntungkan, seperti cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang, dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).