

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit multifaktorial yang timbul dari tidak seimbangnya protoonkogen, antionkogen, gen yang mengendalikan apoptosis, dan gen yang mengatur perbaikan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) sehingga pertumbuhan sel menjadi tidak terkendali dan dapat bermetastasis (Klug *et al.*, 2010).

Saat ini, kanker merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar di dunia (Singh *et al.*, 2011) dan menjadi salah satu penyakit yang paling ditakuti pada abad 20 ini. (Balachandran & Govindarajan, 2005). Pada tahun 2012, kanker merupakan penyebab kematian nomor dua setelah penyakit kardiovaskuler diantara penyakit tidak menular (*Non Communicable Disease = NCD*) yang mencapai 68% dari penyebab kematian di dunia (WHO, 2014).

Pada tahun 2012 diperkirakan 14,1 juta kasus kanker baru dan 8,2 juta kematian terkait kanker, selain itu 32,6 juta orang (dengan usia diatas 15 tahun) yang menderita kanker telah didiagnosis pada lima tahun

sebelumnya. Pada tahun 2025 diperkirakan terjadi peningkatan kasus kanker menjadi 19,3 juta kasus kanker baru per tahunnya, karena pertumbuhan penduduk dan bertambahnya usia berkaitan dengan risiko kanker. Sekitar 56,8% kasus kanker dan 64,9% kematian akibat kanker terjadi di negara-negara berkembang di dunia, termasuk Indonesia (Ferlay *et al.*, 2013).

Kejadian kanker di Asia Tenggara pada tahun 2017 diperkirakan jumlahnya meningkat dua kali lipat daripada tahun 2012, begitu pula Indonesia dengan jumlah kasus sekitar 2,9 juta pada 2012 dan 5 tahun kemudian diperkirakan akan meningkat menjadi sekitar 6,4 juta kasus kanker (IACR, 2014).

Infeksi yang terus-menerus dari berbagai mikroorganisme merupakan 18% dari penyebab kejadian kanker di seluruh dunia (Mackay *et al.*, 2006). Hubungan persentase kanker dengan infeksi tiga kali lipat lebih tinggi pada negara berkembang (26%) dibandingkan negara maju (8%) (Parkin, 2006). Salah satu keganasan yang paling umum disebabkan oleh infeksi kronis adalah kanker hati (Thun *et al.*, 2010).

Kanker hati adalah penyebab paling umum kematian kanker ke-2 di dunia (0,8 juta, 9,1% dari total) setelah kanker paru (1,6 juta, 19,4% dari total) (Ferlay *et al.*, 2013). Di Asia Tenggara, kanker hati menduduki peringkat ke-3 kanker yang paling banyak didiagnosis secara umum dan menjadi penyebab kematian kanker ke-2 baik pada pria maupun wanita. Sementara di Indonesia, kanker hati merupakan kanker ke-5 yang paling sering didiagnosis, tetapi menjadi penyebab kematian akibat kanker ke-4 setelah kanker paru, kanker payudara, dan kanker kolorektal (IACR, 2014).

Senyawa seperti *7,12-dimetilbenz[a]antrasena* (DMBA) adalah zat kimia yang termasuk dalam *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang dapat ditemukan di alam sebagai hasil dari proses pembakaran yang tidak sempurna. DMBA telah digunakan secara luas sebagai model karsinogen dalam penelitian kanker (Singh *et al.*, 2011) dan merupakan salah satu karsinogen kimia yang dikenal paling kuat (Samy *et al.*, 2006) karena DMBA dikenal bersifat mutagenik, teratogenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosupresif (Curfs *et al.*, 2004).

DMBA akan memicu produksi antioksidan dan peningkatan radikal bebas sehingga menstimulasi pertumbuhan sel (Widayati, 2012). Jika radikal bebas melebihi kapasitas antioksidan, maka akan terjadi stres oksidatif pada sel yang dapat memicu karsinogenesis (Izyumov *et al.*, 2010).

Berbagai jaringan yang dapat mengalami kerusakan akibat radikal bebas diantaranya adalah DNA, lemak, dan protein (Murray *et al.*, 2009). Apabila radikal bebas bereaksi dengan komponen asam lemak tidak jenuh dari membran sel, maka terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa toksik seperti malondialdehid (Chalid, 2009). *Malondialdehyde* (MDA) merupakan suatu produk akhir peroksidasi lemak yang digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lemak serta dapat menggambarkan derajat stres oksidatif (Asni *et al.*, 2009).

Di beberapa negara Asia dan Afrika, 80% dari populasinya bergantung pada obat tradisional untuk pelayanan kesehatan primer (WHO, 2012). Sekitar

60% pasien kanker mencari pengobatan alternatif. Jenis obat alternatif yang paling sering digunakan oleh pasien adalah terapi herbal, dengan asumsi bahwa produk herbal cenderung lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih sedikit (Utami *et al.*, 2013), sementara pada kenyataannya obat kemoterapi memang banyak menimbulkan berbagai efek samping, tidak menjamin akan terjadinya kesembuhan total, dan memungkinkan untuk terjadinya rekuren (El-Serag *et al.*, 2008).

Daun sirsak adalah tanaman tradisional dengan sifat antikanker yang telah lama diteliti dan digunakan sebagai terapi herbal di Indonesia (Idihastuti, 2012). Daun sirsak ini mudah ditemukan di seluruh negara tropis, termasuk Indonesia. Beberapa dokter di Indonesia mulai mengkombinasikan pengobatan medis dan tradisional, salah satunya adalah dengan menggunakan kombinasi antara kemoterapi dan ekstraksi dari bahan bioaktif yang berasal dari daun sirsak (Syariefa, 2011).

Daun sirsak memiliki banyak efek farmakologi, yaitu berpotensi sebagai antibakteri (Vijayameena *et al.*, 2013), antiinflamasi (Ojewole, 2005), hipoglikemik dan antioksidan (Adewole & Ojewole, 2009), antiparasit (Levrier *et al.*, 2013), antifungi (Li *et al.*, 2013), hepatoprotektif (Arthur *et al.*, 2011), dan kemopreventif (Prakash *et al.*, 2013).

Daun sirsak menunjukkan sitotoksisitas dan selektivitas yang luar biasa terhadap sel kanker (Gholse & Yadav, 2012). Zat aktif pada tanaman sirsak yang mampu berperan sebagai antikanker adalah *annonaceous acetogenins*, senyawa tanin, dan flavonoid (Retnani, 2011).

Ekstrak daun sirsak lebih menghambat proses onkogenesis daripada infusa, karena kandungan metabolit aktif pada ekstrak dengan metode maserasi akan lebih baik dibanding dengan zat-zat pada metode infusa (Setiyadi *et al.*, 2014). Ekstrak daun sirsak telah menunjukkan toksisitas selektif untuk sel tumor pada dosis yang sangat rendah (Gholse & Yadav, 2012), tetapi dosis sangat tinggi dapat menyebabkan kerusakan ginjal sehingga menyebabkan gagal ginjal dan memiliki efek negatif pada fungsi rahim, sehingga untuk penggunaan jangka panjang fungsi ginjal harus dipantau dan tidak digunakan selama kehamilan (Arthur *et al.*, 2011). Dari uraian di atas maka penulis tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar malondialdehid pada jaringan hati tikus putih yang diinduksi DMBA.

B. Perumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki pengaruh terhadap kadar malondialdehid pada jaringan hati tikus putih yang diinduksi DMBA ?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar malondialdehid pada jaringan hati tikus putih yang diinduksi DMBA.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Untuk pengembangan ilmu pengetahuan biomedik, biokimia, dan farmakologi mengenai pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap kadar malondialdehid pada jaringan hati tikus yang diinduksi DMBA.

2. Manfaat Praktis

a. Bagi peneliti

Sebagai wujud pengaplikasian ilmu yang telah didapat selama masa pembelajaran di perguruan tinggi sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti.

b. Bagi peneliti lain

Sebagai referensi bagi peneliti lain mengenai ekstrak daun sirsak sebagai antikanker.

c. Bagi masyarakat

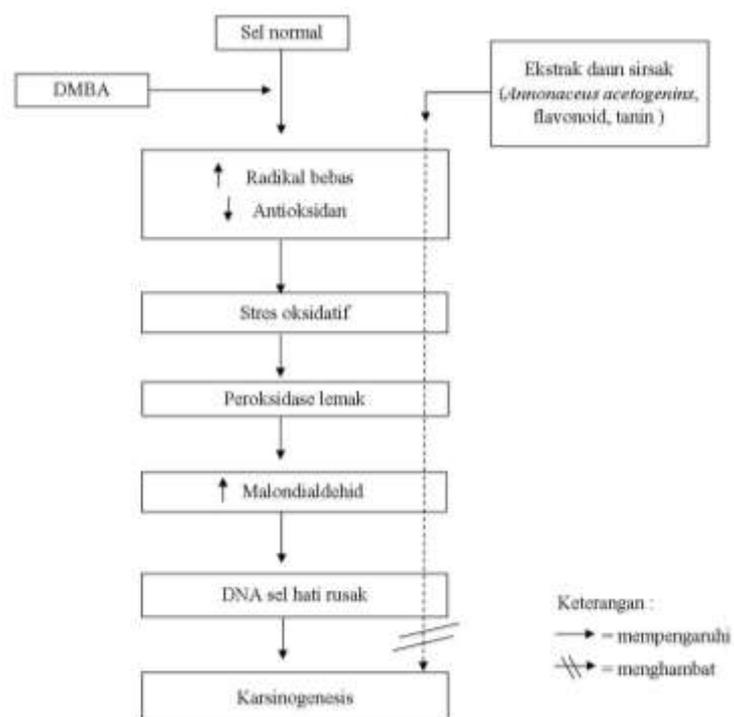
Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat daun sirsak dalam mengobati kanker.

E. Kerangka Pemikiran

1. Kerangka Teori

7,12-dimetilbenz[*a*]antrasena (DMBA) adalah zat kimia yang termasuk dalam *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang dapat ditemukan di alam sebagai hasil dari proses pembakaran yang tidak sempurna (Dimitrova-Shumkovska *et al.*, 2010) dan dikenal bersifat mutagenik, teratogenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosupresif (Curfs *et al.*, 2004). Senyawa ini dapat membentuk metabolit reaktif dan menyebabkan suatu ikatan DNA dengan karsinogen (*DNA adduct*) pada sel hati. *DNA adduct* akan memacu terjadinya mutasi genetik dan abnormalitas gen (Meiyanto *et al.*, 2011). DMBA merupakan salah satu stresor dalam bentuk senyawa kimia yang dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas sehingga terjadi gangguan homeostasis sel (Widayati, 2012). Berbagai jaringan yang dapat mengalami kerusakan akibat radikal bebas diantaranya adalah *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), lipid, dan protein (Murray *et al.*, 2009). Apabila radikal bebas melebihi kapasitas antioksidan, maka akan terjadi stres oksidatif pada sel yang dapat memicu karsinogenesis (Izyumov *et al.*, 2010). Interaksi radikal bebas dengan basa dari DNA dapat merubah struktur kimia DNA, apabila tidak diperbaiki akan mengalami mutasi yang dapat diturunkan, terutama bila terjadi kerusakan DNA pada sel somatik dapat mengarah pada inisiasi keganasan (Murray *et al.*, 2009). Apabila radikal bebas

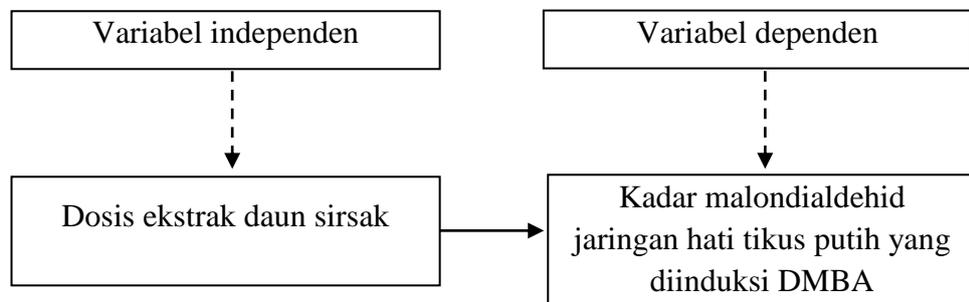
bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel, maka terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak (Chalid, 2009). Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik seperti malondialdehid (MDA) yang digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lemak serta dapat menggambarkan derajat stres oksidatif (Asni *et al.*, 2009). Daun sirsak dengan zat aktif yang mampu berperan sebagai antikanker, yaitu *annonaceous acetogenins*, senyawa tanin, dan flavonoid (Retnani, 2011) menunjukkan sitotoksisitas dan selektivitas yang luar biasa terhadap sel kanker dengan menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi sel, dan sebagai antioksidan eksogen (Gholse & Yadav, 2012).



Gambar 1. Kerangka Teori Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak terhadap Kadar Malondialdehid pada Jaringan Hati Tikus Putih yang Diinduksi DMBA

2. Kerangka Konsep

Variabel independen pada penelitian ini adalah dosis ekstrak daun sirsak yang terdiri dari dosis 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB. Variabel independen ini akan mempengaruhi variabel dependen, yaitu kadar malondialdehid jaringan hati tikus yang diinduksi DMBA.



Gambar 2. Kerangka Konsep Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak terhadap Kadar Malondialdehid pada Jaringan Hati Tikus Putih yang Diinduksi DMBA

F. Hipotesis

Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat mempengaruhi kadar malondialdehid pada jaringan hati tikus putih yang diinduksi DMBA.