

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tumor adalah jaringan baru (neoplasma) yang timbul dalam tubuh akibat berbagai faktor penyebab tumor yang menyebabkan jaringan setempat pada tingkat gen akan kehilangan kendali normal atas pertumbuhannya. Tumor dibagi menjadi tumor jinak dan ganas. Daya tumbuh tumor jinak terbatas, biasanya tumbuh ekspansif lokal, dan laju pertumbuhannya relatif lambat. Sedangkan tumor ganas tumbuh pesat, bersifat invasif, dan bermestastasis. Tumor ganas inilah yang disebut dengan kanker (Desen, 2008).

Kanker merupakan salah satu penyakit yang termasuk dalam kelompok penyakit tidak menular (*Non-communicable diseases* atau NCD). NCD merupakan penyebab kematian terbesar di dunia. Dari 57 juta kematian global pada tahun 2008, 36 juta atau 63 % yang disebabkan NCD terutama penyakit jantung, diabetes, kanker, dan penyakit pernapasan kronis (WHO, 2011).

Hati merupakan salah satu organ viseral yang paling sering terkena penyebaran kanker (Kumar dkk., 2007). Kanker hati adalah penyebab paling umum kedua kematian akibat kanker di seluruh dunia, diperkirakan bertanggung jawab atas hampir 746.000 kematian pada tahun 2012 (9,1% dari total kematian di dunia). Prognosis untuk kanker hati sangat buruk (rasio keseluruhan kematian terhadap

timbulnya 0,95), dengan demikian pola geografis kejadian dan kematian sama (IARC, 2012). Angka kejadian kanker hati paling tinggi ditemukan di negara-negara berkembang. Dari 632.000 kasus kanker hati yang terjadi setiap tahunnya di seluruh dunia, 85 persennya terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia. Rata-rata setiap tahunnya di Indonesia terjadi 13.000 kasus kanker hati dengan jumlah kematian 12.285 (Kartika, 2014).

Stres oksidatif merupakan salah satu penyebab terpenting pada kerusakan bahkan kematian sel (Wardaya dkk., 2012). Karena terjadi peningkatan stres oksidatif pada tubuh, hal ini menunjukkan bahwa radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) berperan pada patofisiologi kerusakan jaringan (Anatriera, 2009). Pada hampir semua kanker telah terdeteksi peningkatan ROS yang mendorong berbagai aspek perkembangan dan kemajuan dari tumor (Liou dan Storz, 2010). *7,12-Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) adalah senyawa aktif yang berpotensi sebagai karsinogen. DMBA mampu bersifat aktif selektif pada kelenjar payudara, kulit, ginjal, dan hati. DMBA mampu menginduksi produksi dari ROS yang menyebabkan peroksidasi lemak, kerusakan DNA, dan hilangnya sel yang memiliki sistem antioksidan. Paparan DMBA mampu menginduksi kerusakan parenkim hepatoseluler sehingga menyebabkan kerusakan pada hepar, tumor, dan resiko terjadinya keganasan (Paliwal dkk., 2011).

Sel telah mengembangkan jalur antioksidan enzimatik di dalam tubuh terhadap ROS yang dihasilkan selama metabolisme oksidatif. Pertama, dismutasi dari anion superoksida (O_2^-) ke hidrogen peroksida (H_2O_2) dikatalisasi oleh superoksida dismutase (SOD). Kemudian dikonversi H_2O_2 ke H_2O oleh

glutathion peroksidase (GPx) atau katalase (CAT). Kegiatan pertama dan kedua terhadap enzim antioksidan harus seimbang untuk mencegah kerusakan oksidatif pada sel-sel, yang dapat berkontribusi untuk berbagai proses patologis (Sfar dkk., 2013). Katalase merupakan salah satu enzim antioksidan yang sangat berperan melindungi jaringan dari stres oksidatif (Birben dkk., 2012). Namun keberadaan ROS yang berlebihan juga menyebabkan terjadinya stres oksidatif karena adanya ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh sehingga terjadi kerusakan sel yang ditandai dengan penurunan antioksidan di dalam tubuh (Fiqriyana, 2010). Antioksidan adalah zat penghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan asam lemak tak jenuh, membran dinding sel, pembuluh darah, basa DNA, dan jaringan lipid sehingga menimbulkan penyakit. Oleh sebab itu, untuk menjaga keseimbangan antioksidan dalam tubuh ini dibutuhkan antioksidan dari luar atau eksogen seperti flavonoid, isoflavon, vitamin C, vitamin E, vitamin A, dan lain-lain yang bisa didapatkan dari buah-buahan dan tumbuhan (Sie, 2013; Noori, 2012).

Indonesia merupakan negara urutan kedua untuk negara dengan mempunyai flora terbanyak di dunia. Dan diyakini juga bahwa Indonesia memiliki berbagai macam tanaman obat-obatan khususnya untuk kanker (Ma'at, 2003). Pengobatan tradisional secara luas digunakan di seluruh dunia dan dihargai untuk sejumlah alasan. Pada konferensi internasional tentang pengobatan tradisional untuk negara-negara Asia Tenggara pada bulan Februari 2013, terbukti obat tradisional memiliki kualitas, aman, dan efisien. Diharapkan semua orang memiliki akses ke pengobatan. Banyak obat-obatan herbal,

pengobatan tradisional, dan praktik tradisional. Tiga hal ini merupakan sumber utama dari pengobatan kesehatan dan kadang-kadang satu-satunya sumber pengobatan bagi jutaan orang. Pengobatan tradisional ini adalah pengobatan yang dekat dengan rumah, mudah diakses, dan terjangkau. Hal ini juga diterima secara budaya dan dipercaya oleh banyak orang. Keterjangkauan kebanyakan obat tradisional membuat mereka semua lebih tertarik pada obat tradisional saat melonjaknya biaya kesehatan dan bisa menghemat biaya. Obat tradisional juga sebagai cara untuk mengatasi kenaikan harga untuk mengobati penyakit kronis dan penyakit tidak menular (WHO, 2013).

Tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) merupakan salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan kanker karena bersifat antioksidan (Utari dkk., 2013). Banyak orang yang lebih menyukai buah sirsak karena rasanya yang asam manis dan daun sirsak terlupakan begitu saja, bahkan tak jarang berakhir menjadi sampah organik (Dewi dan Hernawati, 2013). Padahal daun sirsak memiliki manfaat untuk mencegah, menghambat, dan menyembuhkan kanker (Utari dkk., 2013; Supratanda dkk., 2014; Suharyadi dkk., 2014; Nasution, 2014; Setiyadi dkk., 2014; Bilqistiputri dkk., 2014; Pertiwi dkk., 2014).

Dari latar belakang di atas, maka peneliti bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap aktivitas enzim katalase pada jaringan hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan sebuah pertanyaan yaitu apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap aktivitas enzim katalase pada jaringan hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA)?

C. Tujuan

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap aktivitas enzim katalase pada jaringan hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA).

D. Manfaat

1. Manfaat Teoritis

a. Bagi Penulis

Dapat menambah pengalaman dan pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap aktivitas enzim katalase pada jaringan hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA).

b. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan memberi informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap aktivitas enzim katalase pada jaringan hati. Serta hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai pengembangan ilmu kedokteran atau kesehatan khususnya di bidang biokimia.

c. Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini bisa dijadikan acuan untuk dilakukannya penelitian yang serupa yang berkaitan dengan efek daun sirsak (*Annona muricata L.*). Sehingga bisa memaksimalkan lagi efek dari daun sirsak (*Annona muricata L.*) dan dapat dilakukan penelitian selanjutnya.

2. Manfaat Aplikatis

a. Bagi Masyarakat

Dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai kanker khususnya kanker hati serta informasi bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap kanker.

b. Bagi Pembangunan

Hasil penelitian ini dapat dijadikan landasan untuk terus mengembangkan tanaman obat yang khususnya ada di Indonesia seperti tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) ini. Sehingga memudahkan masyarakat mendapatkan obat yang murah dan berkualitas tinggi.

c. Bagi FK UNILA

Meningkatkan iklim penelitian dibidang *agromedicine* sehingga dapat mewujudkan visi FK UNILA masuk sebagai 10 besar Fakultas Kedokteran terbaik di Indonesia tahun 2025 dengan kekhususan *agromedicine*.

E. Kerangka Penelitian

1. Kerangka teori

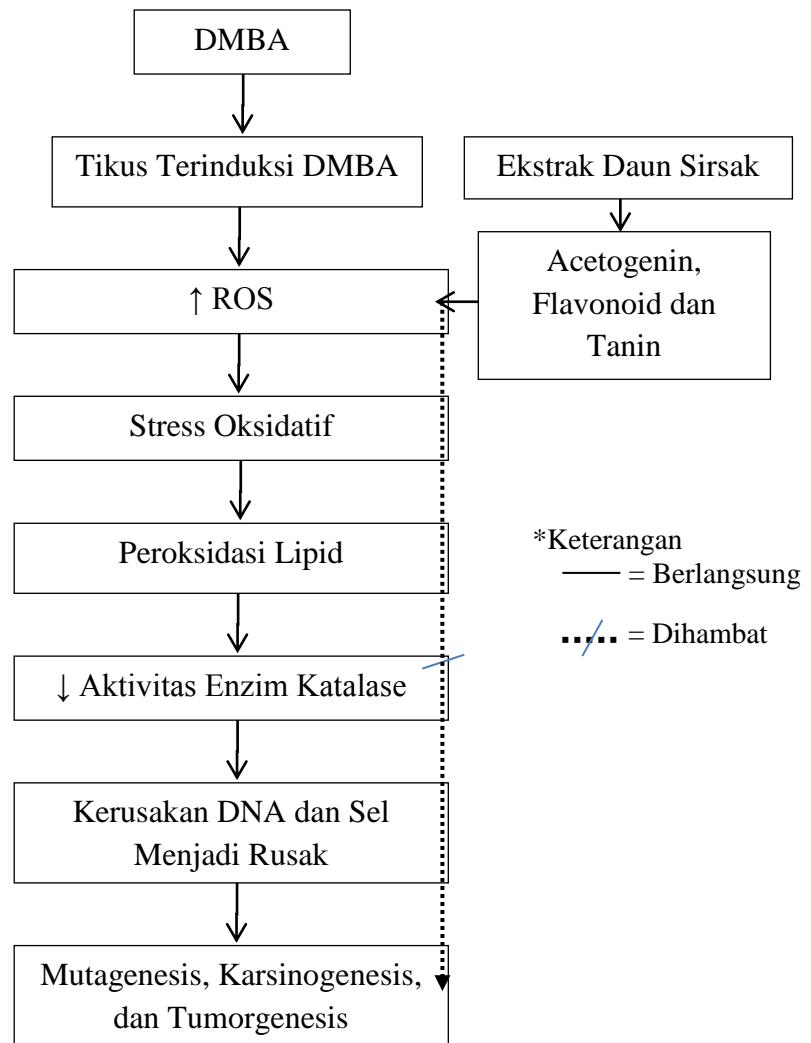
Berdasarkan penilitan sebelumnya didapatkan pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak dapat menghambat karsinogenis. Dalam penelitian Padmaa (2009) *Acetogenin* (Ace) adalah bahan kimia yang memiliki berbagai sifat biologis termasuk efek sitotoksik terhadap sel neoplasma yang menunjukkan penggunaan potensi mereka sebagai agen antitumor. Senyawa *acetogenin* dalam daun sirsak ini bekerja dengan menghambat dan merusak produksi ATP oleh mitokondria. Energi ATP yang diproduksi oleh mitokondria membuat sel-sel kanker berkembang biak dengan cepat (Dewi dan Hernawati, 2013). Sehingga mengaktivasi jalur apoptosis serta mengaktifkan p53 yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah proliferasi tidak terkendali. Flavonoid bisa meningkatkan ekspresi enzim glutathion S-transferase yang dapat mendetoksifikasi karsinogen sehingga cepat dibuang oleh tubuh (Retnani, 2011). Tanin merupakan antioksidan yang dapat meminimalisir atau mencegah peroksidasi lipid (Gulcin dkk., 2010). Mekanisme tanin sebagai antioksidan yaitu dengan

menyumbangkan elektron untuk menjadikan senyawa reaktif menjadi stabil (Karamac, 2009). Aktivitas antioksidan dari daun sirsak ini memiliki efek antitumor dan juga aktivitas anti-peroksidasi lipid (Suresh dkk., 2006).

DMBA menghasilkan karsinogen, dihydrodiol epoxide (DMBA-DE), yang dapat menginduksi kerusakan DNA dan produksi berlebih *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang juga dapat merusak DNA (Nasution, 2014). ROS merupakan faktor penyebab dalam mutagenesis, karsinogenesis dan pembentukan tumor (Izzotti dkk., 1999). ROS seperti anion superoksida (O_2^{\bullet}), radikal hidroksil (OH^{\bullet}), dan oksida nitrat (NO^{\bullet}) menonaktifkan enzim serta kerusakan komponen seluler penting yang menyebabkan cedera sel melalui mengikat kovalen dan peningkatan peroksidase lipid. Antioksidan mungkin menawarkan perlawanan terhadap stres oksidatif dengan pembersihan radikal bebas, menghambat peroksidase lipid bisa mencegah penyakit termasuk kanker (Baskar dkk., 2007).

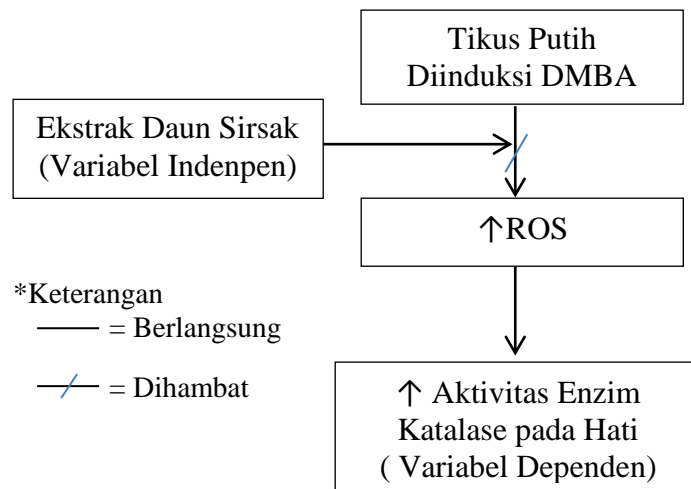
Di dalam tubuh manusia terdapat sistem pertahanan enzim antioksidan utama terhadap spesies oksigen reaktif adalah SOD, katalase, dan glutathion peroksidase (Kumar dkk., 2007). Katalase adalah suatu hemoprotein yang mengandung empat gugus heme. Katalase ditemukan dalam darah, sumsum tulang, membran mukosa, ginjal, dan hati. Katalase ditemukan di dalam peroksisom di banyak jaringan dan paling banyak ditemukan di hati (Murray dkk., 2009). Peroksisom kaya akan oksidase dan katalase, yang merupakan salah satu bentuk mekanisme pertahanan kompartemensi terhadap radikal bebas. Fungsinya menghancurkan

hidrogen peroksidase yang terbentuk oleh kerja oksidase (Marks dkk.,1996). Katalase merupakan hidroperoksidase yang digunakan untuk melindungi tubuh terhadap berbagai peroksida yang merugikan. Penimbunan peroksida ini bisa menyebabkan kanker (Murray dkk., 2009).



Gambar 1. Kerangka teori pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap aktivitas enzim katalase pada jaringan hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12 Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA).

2. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap aktivitas enzim katalase pada jaringan hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA).

F. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap aktivitas enzim katalase pada jaringan hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi 7,12 *Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA).