

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan suatu proses proliferasi sel di dalam tubuh yang tidak terkendali. Di perkirakan setiap tahun 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta diantaranya meninggal dunia. Ironisnya, kejadian ini akan terjadi lebih cepat di negara miskin dan berkembang (UICC, 2009).

Kanker hati merupakan masalah kesehatan global, 80% kasus berada di kawasan negara berkembang termasuk di Indonesia. Kanker hati menduduki peringkat ke-3 sebagai penyebab kematian dan peringkat ke 6 penyakit kanker terbanyak. Di dunia, sebanyak 696.000 penderita kanker hati meninggal setiap tahun (IARC, 2008).

Di Indonesia kejadian kanker mencapai 4,3%. Kejadian penyakit tertinggi berturut-turut terjadi di Yogyakarta sebanyak 9,6%, Jawa Tengah 8,1% dan Jakarta 7,4% sedangkan prevalensi terendah terjadi di Maluku 1,5% (Risikesdas, 2007). Kejadian kanker di provinsi Lampung sebesar 0,7% (Risikesdas, 2013). Berdasarkan data demografi, wanita lebih banyak menderita kanker yaitu sebanyak 5,7% sedangkan laki-laki hanya sekitar

2,9%, hal ini sejalan dengan tingginya angka pasien kanker pada ibu rumah tangga yaitu sekitar 8,2%. Berdasarkan tingkatan usia didapatkan semakin tinggi usia seorang semakin beresiko untuk mengalami kanker, terbukti dengan kejadian kanker pada usia >75 tahun berkisar antara 9,4% (Riskesdas, 2007).

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 serta, akan berdampak pada ekonomi, sosial, dan psikologis penderitanya (Anonim, 2009). Peningkatan insiden kanker ini juga dipengaruhi beberapa faktor risiko.

Faktor risiko yang menyebabkan tingginya kejadian kanker di Indonesia yaitu prevalensi merokok 23,7%, obesitas dengan usia ≥ 15 tahun pada laki-laki 13,9% dan pada perempuan 23,8%, kurang konsumsi buah dan sayur 93,6%, konsumsi makanan diawetkan 6,3%, makanan berlemak 12,8%, makanan dengan penyedap 77,8% serta, kurang aktivitas fisik sebesar 48,2% (Riskesdas, 2007).

Kejadian karsinogenesis hati pada tikus yang diinduksi dengan senyawa *7,12-Dimethylbenz[a]Anthracene* (DMBA) akan memicu terjadi perubahan penanda biokimia tumor yang dimonitor oleh suatu protein, seperti asam sialat (Susantiningsih, 2013). Asam sialat adalah komponen glikoprotein dan glikolipid membran yang banyak berperan dalam pengenalan seluler dan molekuler. Senyawa ini juga terlibat dalam berbagai penyakit diantaranya

adalah kanker, diabetes melitus dan aterosklerosis. Peningkatan asam sialat dalam berbagai jaringan tumor mencerminkan reaksi inflamasi terhadap tumor yang mengakibatkan meningkatnya sekresi fase akut dan sel hati. Sehingga asam sialat ini di duga bisa menjadi penanda tumor, misalnya tumor hati (Anonim, 2012).

Berdasarkan data-data dan kejadian tersebut, maka perlu dilakukan tindakan pencegahan untuk menekan angka kejadian kanker hati. Mengingat penyakit kanker umumnya baru diketahui setelah sampai pada tahap progresi hingga sulit dilakukan terapi karena pada tahap tersebut sel-sel pada hati sudah mengalami kelainan seluler yang majemuk (Meiyanto *et al.*, 2007).

Agen kemopreventif lebih menjanjikan dibanding obat antikanker konvensional. Saat ini sudah terdapat banyak agen antikanker konvensional yang umumnya berasal dari bahan sintesis yang sengaja diproduksi untuk mengobati maupun mencegah penyakit kanker. Obat konvensional atau sitostatika ini harganya sangat mahal, bekerja tidak selektif, bersifat toksik pada sel normal, sehingga menimbulkan berbagai efek samping yang merugikan. Oleh karena itu, perlu pendekatan lain berupa terapi kanker yang relatif aman dan harganya terjangkau. Penggunaan fitofarmaka sebagai agen kemopreventif dapat menjadi pilihan cara untuk mencegah karsinogenesis (Dewanti, 2009).

Agen kemopreventif adalah senyawa yang dapat menghambat dan menekan proses karsinogenesis. Senyawa yang dapat menghambat dan menekan proses Karsinogenesis tersebut diantaranya adalah antioksidan (Dewanti, 2009).

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. 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 hati (Baskar *et al.*, 2007).

Acetogenin hanya menyerang sel kanker dengan menghambat produksi *adenosin trifosfat* (ATP) sebagai sumber energi. Dampaknya mitosis atau pembelahan sel kanker terhambat. Sel kanker membelah dengan sangat cepat yakni 2-5 jam sedangkan sel normal 7-14 hari. Jika pasokan ATP berkurang maka aktivitas sel kanker akan melambat dan hal ini yang bisa menyebabkan kematian dari sel kanker. Oleh karena itu, perlu dilihat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak tersebut terhadap kadar asam sialat pada hati tikus yang mengalami tumorigenesis

B. Perumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona Muricata* L) terhadap kadar asam sialat pada jaringan hati tikus yang diinduksi DMBA?.

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap kadar asam sialat pada jaringan hati tikus yang diinduksi DMBA.

D. Manfaat Penelitian

a. Secara Teoritis

Diharapkan dapat mendapat wawasan dan pengetahuan di bidang biokimia tentang efektifitas daun sirsak terhadap kanker hati yang dilihat dari asam sialat

b. Praktisi

1. Peneliti

Menambah pengetahuan dalam pengembangan ilmu yang telah diperoleh selama masa perkuliahan dan sebagai informasi bagi peneliti lain.

2. Institusi.

Memberikan informasi mengenai asam sialat dapat digunakan sebagai penanda inflamasi.

3. Masyarakat

Penelitian ini dapat memberikan informasi tentang ekstrak daun sirsak yang dapat dimanfaatkan sebagai antikanker.

E. Kerangka Penelitian

1. Kerangka Teori

DMBA termasuk senyawa karsinogen golongan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH), merupakan polutan lingkungan dan produk pirolisi dari minyak dan material biologi, dihasilkan oleh asap rokok, asap kendaraan dan pembakaran tidak sempurna dari bahan bakar batubara dan minyak bumi.

DMBA ini selanjutnya akan menyebabkan transformasi neoplastik melalui kerusakan DNA, akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) dan memediasi inflamasi kronik. Kerusakan DNA menyebabkan pengaktifan onkogen dan atau inaktivasi gen supresi tumor dan berbagai epigenetik yang menyebabkan progresi dari tumor (Karin,2011). DMBA terbukti dapat menginduksi produksi ROS yang mengakibatkan peroksidasi lipid,kerusakan DNA, dan deplesi dari sel sistem pertahanan antioksidan (Kasolo et al, 2010).

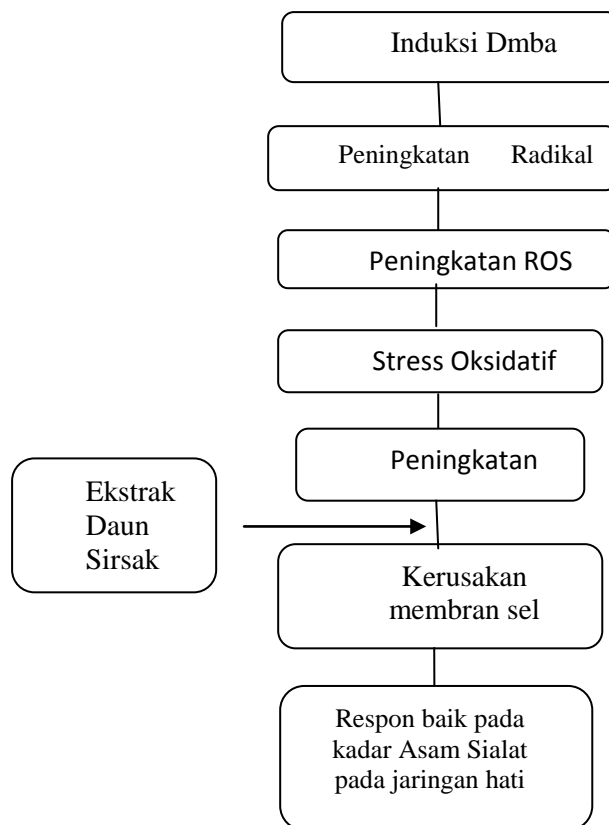
Berdasarkan penelitian sebelumnya, sirsak merupakan jenis tumbuhan yang tidak hanya bisa dimanfaatkan buahnya namun daun ,bunga, biji dan akarnya pun bisa digunakan untuk pengobatan. daun sirsak (*Annona muricata*) memiliki senyawa dengan aktivitas farmakologis seperti *acetogenin*, flavonoid, dan senyawa lain yang diduga dapat digunakan sebagai bahan antikanker.(haris dan risa.2013) 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 .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 (Pradana.I, 2013).

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 kegiatan di atas sudah dilakukan di penelitian sebelumnya dan selanjutnya akan dilanjutkan dengan membuat homogenat pada jaringan hati tikus lalu dilakukan hidrolisis ringan untuk pengeluaran protein plasma pada jaringan hati tersebut.

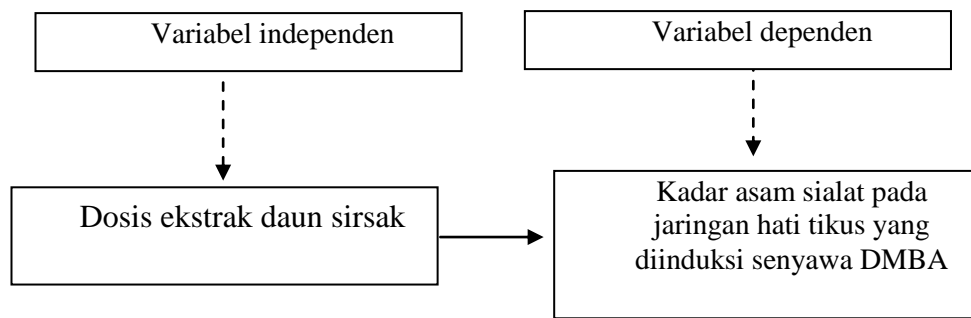
Selanjutnya respon perlakuan tersebut dinilai dari kadar asam sialat pada hati tikus putih yang diambil dengan pembedahan. Hasil penelitian yang berkaitan dengan dosis penggunaan efektif dapat dijadikan data dasar untuk aplikasi pada manusia sebagai bahan pencegahan kanker hati.



Gambar 7. Kerangka Teori Efek Kemopreventif Pemberian ekstrak Daun Sirsak pada Kadar Asam Sialat Hati Tikus Putih Betina yang Diinduksi Senyawa DMBA

2. Kerangka Konsep

Variabel independen pada penelitian ini adalah dosis ekstrak daun sirsak yang terdiri dari dosis Ekstrak daun sirsak. Variabel independen ini akan mempengaruhi variabel dependen, yaitu Kadar asam sialat pada hati tikus yang diinduksi oleh senyawa DMBA. Kerangka konsep penelitian ini dituangkan pada Gambar 2.



Gambar 8. Kerangka Konsep Efek Kemopreventif Pemberian ekstrak Daun Sirsak pada Kadar Jaringan hati Tikus Putih yang Diinduksi Senyawa DMBA

G. Hipotesis

Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) memiliki pengaruh terhadap kadar asam sialat pada jaringan hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi DMBA.