

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker payudara disebut juga dengan *carcinoma mammae* merupakan pertumbuhan sel payudara yang tidak terkontrol karena adanya perubahan abnormal dari gen yang berperan dalam pembelahan sel. Kanker payudara menempati angka kejadiannya paling tinggi di Indonesia (Depkes, 2011).

Saat ini, insidensi dan mortalitas kanker payudara pada wanita di dunia yaitu sebanyak 1.384.155 kejadian dan 458.503 kematian (IARC, 2013). Kematian akibat kanker di seluruh dunia diproyeksikan akan terus meningkat, dengan perkiraan 13,1 juta kematian pada tahun 2030 dan 70% dari kematian tersebut terdapat di negara miskin dan berkembang (WHO, 2013).

Kanker dapat terjadi karena adanya perubahan genetik dan epigenetik yang menyebabkan perubahan kontrol molekuler perkembangan sel yang disebabkan oleh berbagai mekanisme, salah satunya yaitu akibat stres oksidatif. Salah satu zat yang dapat menimbulkan terjadinya stres oksidatif adalah polisiklik aromatis hidrokarbon (PAH) yang merupakan kelompok dari senyawa berukuran besar dengan dua atau lebih cincin aromatik yang

umumnya terbuat dari atom karbon dan hidrogen yang bersifat karsinogen. PAH ditemukan pada saat pembakaran bahan organik yang tidak sempurna. Salah satu produk degradasi PAH yang berpotensi sebagai bahan sitotoksik, mutagenik, agen immunosupresif, dan karsinogen adalah 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasen(DMBA) (Hartono dkk., 2013).

Stres oksidatif terjadi apabila terdapat ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan. Kadar radikal bebas meningkat pada usia tua, inflamasi kronis, dan pada kadar antioksidan yang rendah (Palapattu dkk., 2004). Malondialdehid (MDA) dijadikan sebagai salah satu petunjuk terjadinya stres oksidatif akibat radikal bebas, karena MDA merupakan metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas, sehingga senyawa ini dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel. Pengukuran ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas radikal bebas di dalam sel (Rio dkk., 2005).

Radikal bebas adalah bentuk radikal yang sangat reaktif dan mempunyai waktu paruh yang sangat pendek. Jika radikal bebas tidak diinaktivasi, reaktivitasnya dapat merusak seluruh tipe makromolekul seluler, termasuk karbohidrat, protein, lipid dan asam nukleat (Dawn dkk., 2000). Paparan radikal bebas yang berlebihan mengakibatkan tubuh tidak mampu mengatasinya sendiri hanya dengan antioksidan endogen, sehingga tubuh memerlukan antioksidan eksogen. Antioksidan eksogen dapat diperoleh dari tumbuh-tumbuhan yang kita konsumsi. Di Indonesia terdapat banyak tumbuh-tumbuhan yang sering dijadikan sebagai sumber obat atau makanan, salah satu diantaranya adalah tanaman sirsak (Agoes, 2010).

Menurut Baskar dkk (2007), salah satu jenis tanaman yang mempunyai aktivitas antioksidan yang tinggi adalah tanaman sirsak (*Annona muricata L.*), terutama pada daunnya. Hasil uji *in vitro* menunjukkan 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 yang efektif. Selain kandungan *acetogenin* yang bersifat antioksidan, juga terdapat kandungan senyawa flavonoid yang termasuk senyawa fenolik alam sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat (Wientarsih dkk., 2012).

## 1.2 Rumusan Masalah

Ditinjau dari latar belakang yang ada maka didapatkan rumusan masalah yaitu apakah pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki pengaruh terhadap kadar malondialdehid (MDA) pada jaringan payudara tikus putih yang diinduksi oleh 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasen (DMBA) ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap kadar malondialdehid (MDA) jaringan payudara tikus putih betina yang diinduksi senyawa 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasen (DMBA).

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya mengenai manfaat daun sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai antioksidan.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk penerapan dan pengembangan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi di bidang kedokteran dan farmasi mengenai daun sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai alternatif antioksidan eksogen.

## **1.5 Kerangka Penelitian**

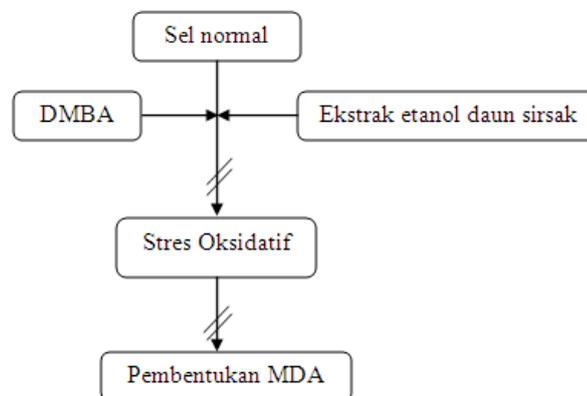
### **1.5.1 Kerangka Teori**

Salah satu kandungan kimia sirsak yang berperan penting untuk obat adalah flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Selain itu, berdasarkan penelitian sebelumnya, daun sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki senyawa dengan aktivitas farmakologis seperti *acetogenin*, triterpenoid, dan senyawa lain yang diduga dapat digunakan sebagai bahan anti kanker (Chiu dkk.,2003). Daun sirsak mengandung senyawa

monotetrahidrofuran asetogenin, seperti anomurisin A dan B, gigantetrosin A, annonasin-10-one, murikatosin A dan B, annonasin, dan goniotalamisin. Khasiat senyawa-senyawa ini untuk pengobatan berbagai penyakit. Daun dan batang sirsak juga mengandung senyawa tanin, fitosterol, kalsium oksalat, serta alkaloid murisin (Suranto, 2011).

Senyawa flavonoid dapat menghambat proses onkogenesis dengan tiga cara, yang pertama dengan menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel melalui mekanisme inhibisi enzim. Triterpenoid juga menghambat enzim topoisomerase, selanjutnya flavonoid juga dapat menghambat aktivitas karsinogen melalui inhibisi sitokrom P450 sehingga senyawa karsinogen menjadi tidak reaktif, serta meningkatkan ekspresi enzim glutathione S-transferase yang dapat mendetoksifikasi karsinogen sehingga cepat dieliminasi tubuh (Ren dkk., 2003) dan akan menginduksi apoptosis sel (Retnani, 2011). *Acetogenin* yang terkandung dalam daun sirsak akan menimbulkan terjadinya *acetogenins* yang mengakibatkan penurunan produksi ATP dan menyebabkan kematian sel kanker, lalu kemudian memicu terjadinya aktivasi jalur apoptosis serta mengaktifkan p53 yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah terjadinya proliferasi tak terkendali (Retnani, 2011). Triterpenoid dapat memblokir siklus sel pada fase G2/M dengan menstabilkan benang-benang spindel pada fase mitosis sehingga proses mitosis dapat terhambat. Triterpenoid juga dapat memicu apoptosis melalui mekanisme seperti flavonoid (Sugianto dkk., 2003).

Pengujian terlebih dahulu dilakukan pada hewan percobaan tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang merupakan hewan coba yang sering digunakan untuk berbagai percobaan dan memiliki aktivitas metabolisme yang menyerupai manusia. Pada penelitian ini, tikus putih diinduksi oleh senyawa 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) sehingga menyerupai manusia yang mengalami onkogenesis. DMBA akan menyebabkan mutasi gen dan mengendalikan siklus sel sehingga akan terjadi proliferasi kanker. Perlakuan yang diberikan pada tikus putih yang bersama-sama diinduksi DMBA tersebut adalah ekstrak etanol daun sirsak (Hatim, 2012). Selanjutnya respon perlakuan tersebut dinilai dari kadar MDA yang diambil dari supernatan homogenat jaringan payudara tikus putih. Hasil penelitian yang berkaitan dengan dosis penggunaan efektif dapat dijadikan data dasar untuk aplikasi pada manusia sebagai antioksidan eksogen.



Keterangan:

→ : Menginduksi

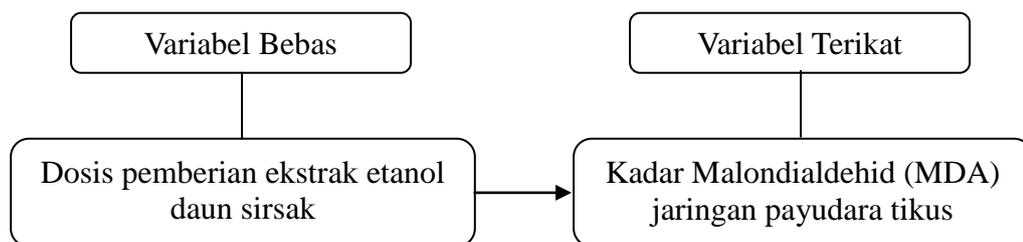
—//→ : Menghambat

**Gambar 1.** Kerangka Teori Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak Terhadap Kadar MDA Jaringan Payudara Tikus Putih Betina yang Diinduksi DMBA

### 1.5.2 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 akan memengaruhi variabel dependen, dalam penelitian ini kadar MDA pada jaringan payudara tikus putih sebagai variabel dependen.

Kerangka konsep penelitian ini dituangkan pada Gambar 2.



Keterangan :

→ : Memengaruhi

**Gambar 2.** Kerangka Konsep Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak Terhadap Kadar MDA Jaringan Payudara Tikus Putih Betina yang Diinduksi DMBA

### 1.6 Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar malondialdehid (MDA) pada jaringan payudara tikus putih betina yang diinduksi senyawa 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antrasen (DMBA).