

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar *Superoksida dismutase* (SOD) Mammae Mencit (*Mus musculus*) Betina Yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo.

Berdasarkan hasil penelitian analisis statistik dengan uji Anova One Way dengan taraf signifikan 1% tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA), diperoleh data yang menunjukkan bahwa  $F_{hitung} > F_{tabel (0,01)}$ . Hal ini menunjukkan bahwa  $H_0$  ditolak sehingga  $H_1$  diterima jadi ada pengaruh dari pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA). Hal ini dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 4.1.1: Ringkasan Hasil ANOVA Satu Arah Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar *Superoksida dismutase* (SOD) Mammae Mencit (*Mus musculus*) Betina Yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA).

SK	db	JK	KT	$F_{hitung}$	F 1%
<b>Perlakuan</b>	3	18098.427	6032.809	527.075	4,55
<b>Galat</b>	12	137.350	11.446		
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>18235.777</b>			

Keterangan: SK = Sumber Keragaman  
 db = Derajat Bebas  
 JK = Jumlah Kuadrat  
 KT = Kuadrat Tengah

Dari tabel ringkasan ANOVA di atas dapat di ketahui bahwa pada taraf signifikan 1%  $F_{hitung} (527.1) > F_{tabel} (4.89)$ , maka hipotesis  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima atau ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi *7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen* (DMBA). Hal ini menunjukkan bahwa di antara keempat macam dosis yang diberikan menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kadar SOD mammae mencit pada taraf signifikansi 1%.

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang paling efektif terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi *7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen* (DMBA), maka dilakukan uji lanjut Duncan pada taraf signifikan 1%.

Tabel 4.1.2: Ringkasan Hasil Uji Duncan 1% Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar *Superoksida dismutase* (SOD) Mammae Mencit (*Mus musculus*) Betina Yang Diinduksi *7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen* (DMBA).

Perlakuan	Rerata (U/ml)	Notasi Duncan 1%
Kontrol +	24,9 ± 1.7	a
P1 (100 mg/kg)	62,45 ± 5.1	b
P2 (150 mg/kg)	94,5 ± 2.3	c
P3 (200 mg/kg)	113,5 ± 3.4	d

Keterangan: Angka yang diikuti oleh huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata pada uji Duncan 1%.

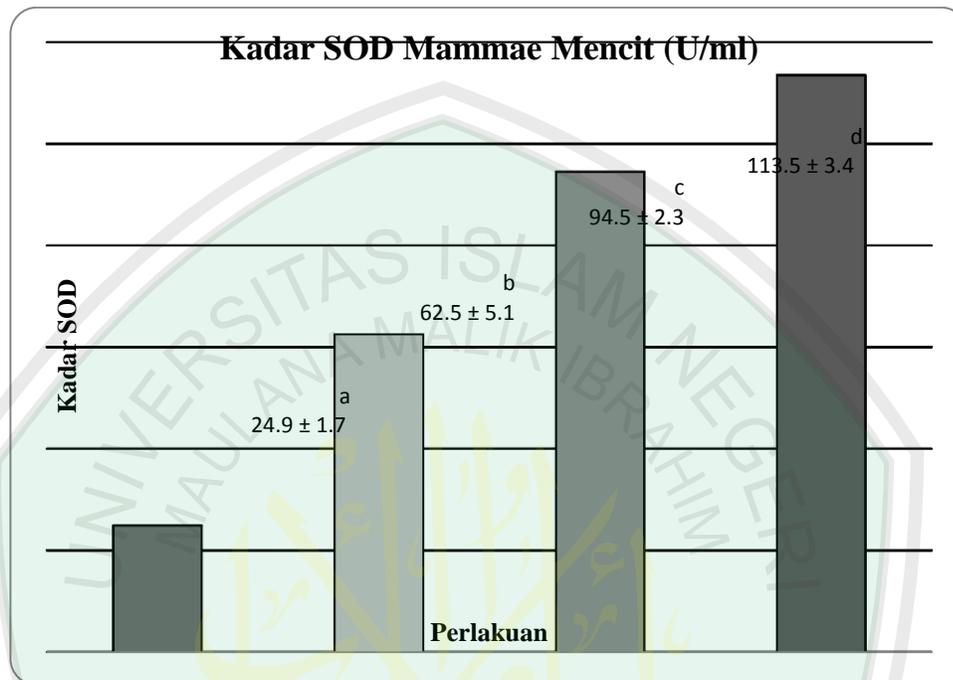
Berdasarkan hasil uji Duncan 1% menunjukkan bahwa perbedaan yang sangat nyata terdapat antara mencit K+ (kontrol positif) dengan mencit perlakuan (P1, P2, dan P3). Diantara kelompok yang paling berpengaruh terhadap pemberian ekstrak

etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) adalah pada kelompok mencit P3 (200 mg/kg BB). Sedangkan pada kelompok mencit P1 (100 mg/kg BB) terdapat perbedaan yang sangat nyata dengan mencit P2 (150 mg/kg BB). Pada mencit K+ (kontrol positif) menunjukkan perbedaan yang sangat nyata pada ketiga kelompok perlakuan. Jadi dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yaitu mampu meningkatkan kadar SOD mammae mencit betina.

Berdasarkan hasil pengamatan kadar antioksidan *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) pada kelompok mencit K+ (kontrol positif) dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa kadar SOD mammae mencit betina yang terkena kanker pada mencit P3 mengalami peningkatan bila dibandingkan dengan mencit perlakuan (P1 dan P2). Kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan DMBA diinduksi ke mencit betina dengan menggunakan sonde lambung dengan dosis yang berbeda (100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB).

Data hasil perhitungan kadar *Superoksida dismutase* (SOD) setelah perlakuan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) secara in vivo pada masing-masing perlakuan dapat dilihat pada tabel 4.1.1 di bawah ini:

Gambar 4.1.1: Diagram Batang Nilai Rerata Kadar *Superoksida dismutase* (SOD) Mammae Mencit (*Mus musculus*) Betina Setelah Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo.



**Keterangan:**

K+: Pelarut ekstrak sirsak (minyak jagung) dan DMBA

P1: Ekstrak sirsak (100 mg/kg BB) dan DMBA

P2: Ekstrak sirsak (150 mg/kg BB) dan DMBA

P3: Ekstrak sirsak (200 mg/kg BB) dan DMBA

Dari tabel 4.1.1 di atas diketahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina pada mencit P3 kadar SOD mengalami peningkatan bila dibandingkan dengan mencit perlakuan (P1 dan P2). Rerata mencit P3 (200 mg/kg BB) adalah  $113,5 \pm 3.4$  U/ml, rerata mencit P1 (100 mg/kg BB) adalah  $62,45 \pm 5.1$  U/ml, rerata mencit P2 (150 mg/kg BB) adalah  $94.5 \pm 2.3$  U/ml, dan rerata mencit K+ (Kontrol positif) adalah  $24,9 \pm 1.7$  U/ml.

Pada penelitian ini kelompok yang tidak diberi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) mencit K+ (Kontrol positif) ada perbedaan dan ada pengaruhnya terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit dibandingkan kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan konsentrasi yang berbeda yaitu mencit K+ (kontrol positif) menunjukkan kadar SOD yang rendah dan mencit perlakuan (P1, P2 dan P3) semakin meningkat. Dosis yang paling efektif untuk meningkatkan kadar SOD adalah mencit P3 (200 mg/kg BB). Jadi perlakuan pemberian ekstrak etanol 70% daun sirsak pada masing-masing dosis berbeda sangat nyata.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat meningkatkan kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit. Perbedaan ekstrak daun sirsak yang diberikan berpengaruh terhadap SOD mammae mencit (*Mus musculus*) betina akibat pemberian ekstrak etanol daun sirsak karena adanya kandungan senyawa flavonoid. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung senyawa lain yaitu terdapat kandungan bahan aktif annonain, saponin, dan tanin. Karena banyaknya kandungan senyawa dalam daun sirsak tersebut hal inilah yang diduga bahwa daun sirsak dapat meningkatkan kadar SOD mammae mencit betina.

Dengan adanya kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) sehingga mengetahui pengaruh atau khasiat yang sebenarnya dalam daun sirsak tersebut terdapat pada mencit perlakuan (P1, P2, dan P3). Pada kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis berbeda (100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB) ada perbedaan dan ada pengaruhnya

terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina dibandingkan kelompok yang tidak diberi ekstrak etanol daun sirsak yaitu mencit K+ (Kontrol positif). Berdasarkan data yang diperoleh mencit K+ (kontrol positif) menunjukkan kadar SOD yang rendah dan mencit perlakuan (P1, P2, dan P3) menunjukkan kadar SOD yang semakin meningkat.

Pemberian ekstrak sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis 200 mg/kg BB berpotensi menghambat karsinogenesis pada mencit betina, tepatnya untuk kanker payudara. Sehingga dosis yang paling efektif untuk meningkat kadar SOD adalah mencit P3 (200 mg/kg BB). Jadi perlakuan pemberian ekstrak etanol 70% daun sirsak pada masing-masing dosis berbeda sangat nyata.

Antioksidan dapat diperoleh oleh tubuh dalam bentuk enzim, antara lain *Superoksida dismutase* (SOD), *glutation peroksidase* (GSH-Px), dan katalase. Ketiga senyawa tersebut bekerja dengan cara menghilangkan potensi radikal atau dengan cara menghilangkan potensi radikal atau dengan cara mentransformasikan *Reactive Oksigen Species* (ROS) menjadi senyawa yang lebih stabil (Kumalaningsih, 2008). Selain itu antioksidan juga dapat diperoleh dari produk alami seperti rempah-rempah, sayuran herbal, buah dan juga terdapat pada tanaman sirsak (*Annona muricata* L.).

Semua sel dalam tubuh mempunyai enzim yang dapat menangkal serangan radikal bebas, misalnya *superoksida dismutase* (SOD), *glutation peroksidase* (GSH Px), katalase atau zat nonenzim yaitu senyawa protein kecil glutation. Seiring dengan pertambahan usia, produksi enzim ini akan berkurang sehingga tidak dapat menangkal radikal yang ada di dalam tubuh. Untuk itu diperlukan antioksidan tambahan. Terdapat dua jenis antioksidan yaitu antioksidan alami dan antioksidan

sintetik. Antioksidan alami misalnya likopen, lutein, vitamin C dan E,  $\beta$ -karoten, flavonoid, terpen, lakton dan antrakuinon, sedangkan antioksidan sintetik misalnya asam tribarbiturat (TBA), butil hidroksitoluen (BHT), butil hidroksi anisol (BHA) dan t-butilhidrokuinon (TBHQ) (kurniadi, 2008).

Dalam melawan radikal bebas, kerja enzim *Superoksida dismutase* (SOD) dibantu oleh dua enzim lain, yaitu glutathion (GSH) peroksidase, katalase dan non enzim, yaitu senyawa protein kecil glutathion. Ketiga enzim dan senyawa glutathion itu bekerja menetralkan radikal bebas. Pekerjaan itu dibantu oleh asupan antioksidan dari luar (eksogen) yang berasal dari bahan makanan, misalnya vitamin E, C, betakaroten dan senyawa flavonoid yang diperoleh dari tumbuhan (Minarno, 2008).

Ketiga enzim (*Superoksida dismutase* (SOD), glutathion (GSH) peroksidase, dan katalase) dalam bekerjanya sangat membutuhkan mineral-mineral penyusun, misalnya copper (Cu), Zinc (Zn), Selenium (Se), Manganase (Mn), dan besi (Fe) (Kumalaningsih, 2006).

Kenyataan ini diduga akibat mekanisme tubuh untuk selalu berada dalam keadaan homeostasis. Jumlah Reaktif Oksigen Spesies (ROS) yang kecil akan merangsang sintesis protein yang berperan untuk mempertahankan sel antara lain *Superoksida dismutase* (SOD) yang berfungsi sebagai antioksidan endogen atau juga karena pemakaian antioksidan berkurang dan antioksidan diluar tubuh terus diberikan.

Antioksidan adalah suatu zat yang mudah teroksidasi dan mampu mencegah atau menunda terjadinya oksidasi suatu substrat serta dapat bersifat sebagai penangkal radikal bebas atau penghambat elektron (Kurniadi, 2008).

Antioksidan akan menangkap radikal bebas yang dihasilkan selama tahap propagasi yang akan merusak lemak. Kemampuan antioksidan untuk mendonorkan hidrogen merupakan aktivitasnya sehingga mampu memperlambat oksidasi. Aktivitas antioksidan senyawa flavonoid sangat bergantung pada jumlah dan lokasi gugus fenolik (-OH) yang berperan untuk menangkap radikal bebas (Algameta, 2009).

Antioksidan bekerja melalui salah satu dari mekanisme berikut. Pertama, antioksidan menekan pembentukan spesies oksigen relatif baik dengan cara menghambat kerja enzim maupun dengan mengikat logam kelumit yang terlibat dalam produksi radikal bebas. Kedua, antioksidan bekerja melalui pemadaman spesies oksigen reaktif. Dan ketiga, dengan cara melindungi antioksidan tubuh (Simamora, 2009).

Mekanisme yang paling penting adalah reaksi antara antioksidan dengan radikal bebas. Biasanya antioksidan bereaksi dengan radikal bebas peroksil atau hidroksil yang terbentuk dari hidropersida yang berasal dari lipid. Senyawa antioksidan lain dapat menstabilkan hidropersida menjadi senyawa non radikal. Peruraian hidropersida dapat dikatalisis oleh logam berat akibatnya senyawa-senyawa dapat mengkelat logam juga termasuk antioksidan (Indrayana, 2008).

Enzim *Superoksida dismutase* (SOD) memegang peranan penting sebagai antioksidan endogen. Berdasarkan mekanismenya, enzim ini digolongkan sebagai antioksidan primer yang berperan mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) mammae mencit (*Mus musculus*) betina dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan intrasel SOD,

GSH-Px dan katalase. Peningkatan aktivitas enzim antioksidan ini berkaitan dengan penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA). Kerentangan suatu jaringan terhadap kerusakan oksidatif bergantung pada mekanisme pertahanan enzim antioksidan intrasel.

Daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung flavonoid juga terdapat kandungan bahan aktif annonain, saponin, dan tanin. Karena banyaknya kandungan senyawa dalam daun sirsak (*Annona muricata* L.) tersebut hal inilah yang diduga bahwa daun sirsak dapat meningkatkan kadar *Superoksida dismutase* (SOD) mammae mencit (*Mus musculus*) betina.

Flavonoid melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif, sehingga struktur membran sel dapat berfungsi dengan baik. Flavonoid dan seng bersifat sinergis dalam meningkatkan aktivitas *Superoksida dismutase* (SOD) karena interaksi keduanya menyebabkan tambahan pusat radical scavenging sehingga efek antioksidan semakin kuat. Suplementasi seng dan flavonoid dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan SOD, katalase, dan glutathion peroksida intraseluler. Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan adalah dengan menangkap radikal bebas secara langsung. Awalnya flavonoid teroksidasi dengan radikal kemudian berubah menjadi lebih stabil sebagai radikal yang kurang reaktif (Ardiani, 2011).

Senyawa flavanoid umumnya memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkap radikal bebas, suatu spesies yang melakukan reaksi oksidasi di dalam sel (Kumaran 2005). Dengan sifat antioksidan ini, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen (Sugiyanto *et al.*, 2003).

Menurut penelitian Takahashi, (2006) ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid ini terdapat dalam sel-sel yang sedang melakukan fotosintesis sehingga banyak tersebar pada kingdom Plantae (Cushnie, 2005). Secara umum, senyawa flavonoid berasal dari pati yang dirubah menjadi asam fosfoenol piruvat dan asam piruvat pada proses glikolisis. Asam fosfoenol piruvat akan dirubah menjadi asam sinamat dan asam piruvat dirubah menjadi asetil CoA. Asam sinamat dan asetil CoA inilah yang berperan dalam pembentukan senyawa flavonoid pada tumbuhan (Salisbury, 1995).

Penelitian sebelumnya tentang adanya flavonoid dalam tumbuhan *artocarpus elasticus* teruji dapat melawan pertumbuhan sel-sel kanker dan keberadaan senyawa acetogenin dapat melawan dan menghambat aktivitas sel-sel kanker (Kim, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Santos & Salatino (2000) menunjukkan bahwa kandungan golongan flavonoid daun genus *Annona* di antaranya adalah kuersetin dan kaempferol. Kedua senyawa ini diduga berpotensi sebagai antikanker sebagaimana diindikasikan oleh Liu *et al.* (2005). Penelitian terhadap daun sirsak sendiri lebih banyak dilaporkan dalam bentuk ekstrak kasarnya. Dilaporkan bahwa ekstrak etanol dari daun sirsak menunjukkan aktivitas antihiperlikemik yang kuat dan dapat digunakan sebagai anti peradangan pada beberapa hewan model (Olawale *et al.*, 2009).

Semakin banyak SOD semakin optimal pertahanan terhadap radikal bebas di seluruh sel dan organ tubuh, sehingga radikal bebas pun terkendali. Fungsi SOD untuk mempercepat dismutasi  $O_2$  dan menjaga keseimbangan antara jumlah oksigen ( $O_2$ ) dan pembentukan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) (Priyanto, 2007).

#### 4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar *Malondialdehyde* (MDA) Mammae Mencit (*Mus musculus*) Betina Yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo.

Berdasarkan hasil penelitian analisis statistik dengan uji Anova One Way dengan taraf signifikan 1% tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae Mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA), diperoleh data yang menunjukkan bahwa  $F_{hitung} > F_{tabel (0,01)}$ . Hal ini menunjukkan bahwa  $H_0$  ditolak sehingga  $H_1$  diterima jadi ada pengaruh dari pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi DMBA. Hal ini dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

**Tabel 4.2.1:** Ringkasan Hasil ANOVA satu arah pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA).

SK	db	JK	KT	$F_{hitung}$	F 1%
Perlakuan	3	2807.025	701.756	197.845	4,55
Galat	12	23.205	3.547		
<b>Total</b>	<b>15</b>	2860.230			

Keterangan: SK = Sumber Keragaman  
 db = Derajat Bebas  
 JK = Jumlah Kuadrat  
 KT = Kuadrat Tengah

Dari tabel ringkasan ANOVA di atas dapat di ketahui bahwa pada taraf signifikansi 1%  $F_{hitung} (197.85) > F_{tabel} (4.89)$ , maka hipotesis  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima atau ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA). Hal ini menunjukkan bahwa di antara keempat macam dosis yang diberikan menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kadar MDA mammae mencit pada taraf signifikansi 1%.

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang paling efektif terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA), maka dilakukan uji lanjut Duncan pada taraf signifikansi 1%.

Tabel 4.2.2: Ringkasan Hasil Uji Duncan 1% Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar *Malondialdehyde* (MDA) Mammae Mencit (*Mus musculus*) Betina Yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA).

Perlakuan	Rerata (nmol/ml)	Notasi Duncan 1%
Kontrol +	35.6 $\pm$ 1.4	a
P1 (100 mg/kg)	28.03 $\pm$ 0.5	b
P2 (150 mg/kg)	11.3 $\pm$ 0.24	c
P3 (200 mg/kg)	7.8 $\pm$ 0.22	d

Keterangan: Angka yang diikuti oleh huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata pada uji Duncan 1%.

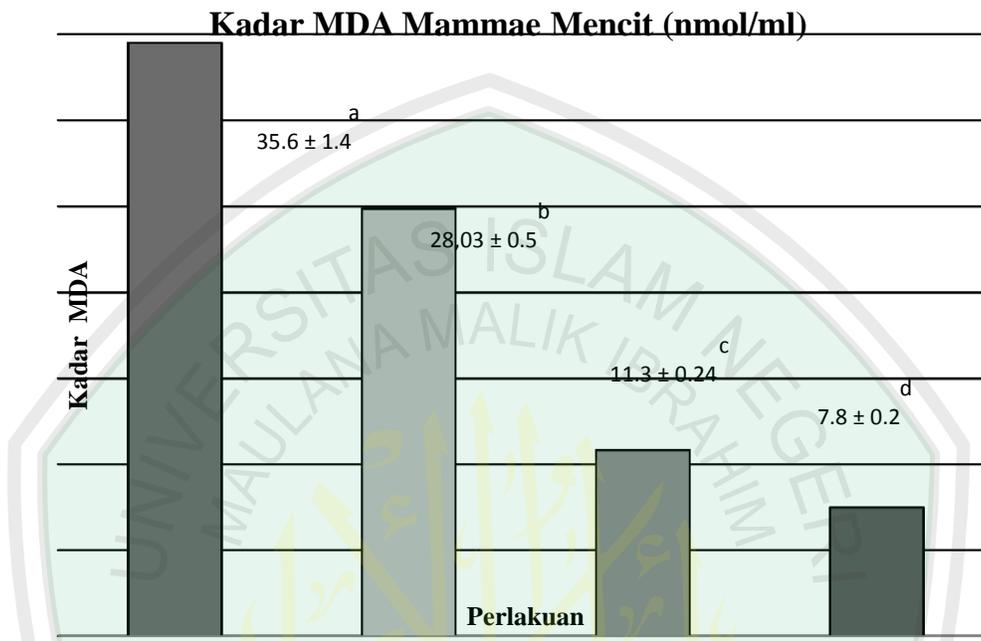
Berdasarkan hasil uji Duncan 1% menunjukkan bahwa perbedaan yang sangat nyata terdapat antara kelompok K+ (kontrol positif) dengan mencit perlakuan (P1, P2, dan P3). Diantara kelompok yang paling berpengaruh terhadap pemberian ekstrak

etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) adalah pada kelompok P3 (200 mg/kg BB). Sedangkan pada kelompok P1 (100 mg/kg BB) terdapat perbedaan yang sangat nyata dengan P2 (150 mg/kg BB). Pada mencit K+ (kontrol positif) menunjukkan perbedaan yang sangat nyata pada ketiga mencit perlakuan. Jadi dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) yaitu mampu menghambat kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina.

Hasil pengamatan kadar oksidan *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) pada kelompok mencit K+ (Kontrol positif) dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa kadar MDA mammae mencit betina yang mengalami kanker mengalami penghambatan bila dibandingkan dengan mencit perlakuan (P1, P2 dan P3). Kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan DMBA yang diinduksi ke mencit betina dengan menggunakan sonde lambung dengan dosis yang berbeda (100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB).

Data hasil perhitungan kadar *Malondialdehyde* (MDA) setelah perlakuan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar MDA mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) secara in vivo pada masing-masing perlakuan dapat dilihat pada tabel 4.2.1 di bawah ini:

Gambar 4.2.1: Diagram Batang Nilai Rerata Kadar *Malondialdehyde* (MDA) Mammae Mencit (*Mus musculus*) Betina Setelah Perlakuan Ekstrak Etanol Daun sirsak (*Annona muricata* L.) Yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo.



**Keterangan:**

K+: Pelarut ekstrak sirsak (minyak jagung) dan DMBA

P1: Ekstrak sirsak (100 mg/kg BB) dan DMBA

P2: Ekstrak sirsak (150 mg/kg BB) dan DMBA

P3: Ekstrak sirsak (200 mg/kg BB) dan DMBA

Dari tabel 4.2.1 di atas diketahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina pada perlakuan mencit P3 kadar MDA mengalami penurunan bila dibandingkan dengan mencit perlakuan (P1 dan P2) dan mencit kontrol K+ (Kontrol positif). Rerata mencit P3 (200 mg/kg BB) adalah  $7.8 \pm 0.22$  nmol/ml, rerata mencit P1 (100 mg/kg BB) adalah  $26.3 \pm 0.5$  nmol/ml, rerata mencit

P2 (150 mg/kg BB) adalah  $11.3 \pm 0.24$  nmol/ml, dan rerata mencit K+ (Kontrol positif) adalah  $35.6 \pm 1.4$  nmol/ml.

Pada penelitian ini kelompok yang tidak diberi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) mencit K+ (Kontrol positif) ada perbedaan dan ada pengaruhnya terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit dibandingkan kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan konsentrasi yang berbeda yaitu mencit K+ (kontrol positif) menunjukkan kadar MDA yang tinggi dan mencit perlakuan (P1, P2 dan P3) semakin menurun.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit. Perbedaan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang diberikan berpengaruh terhadap kadar MDA mammae mencit (*Mus musculus*) betina akibat pemberian ekstrak etanol daun sirsak karena adanya kandungan senyawa flavonoid. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) juga mengandung beberapa senyawa yaitu terdapat kandungan bahan aktif annonain, saponin, dan tanin. Karena banyaknya kandungan senyawa dalam daun sirsak tersebut hal inilah yang diduga bahwa ekstrak etanol daun sirsak dapat menurunkan kadar MDA mammae mencit betina.

*Malondialdehyde* (MDA) merupakan produk oksidasi asam lemak tidak jenuh yang dihasilkan melalui oksidasi oleh senyawa radikal bebas. Mekanisme pembentukan MDA selama peroksidasi lipid dari asam lemak tidak jenuh. Reaksi tersebut terjadi secara berantai akan menghasilkan sejumlah radikal lipid dan senyawa yang sangat sitotoksik. Radikal lipid tersebut akan bereaksi dengan logam-

logam transisi bebas dalam darah seperti  $\text{Fe}^{2+}$  dan  $\text{Cu}^{2+}$  menghasilkan aldehid toksik, salah satunya MDA (Soewoto, 2001).

*Malondialdehida* (MDA) terbentuk dari asam lemak tidak jenuh yang mengalami proses peroksidasi menjadi peroksidasi lipid yang kemudian mengalami dekomposisi. Pada proses peroksidasi lipid MDA terbentuk relatif konstan proporsional sehingga merupakan indikator yang baik untuk mengetahui adanya peroksidasi lipid (Price, 2006).

Senyawa aldehid dan keton seperti hidroksi alkena dan tentunya MDA terbentuk dari reaksinya molekul lemak dengan asam lemak tak jenuh yang karbon metilennya telah teroksidasi, selanjutnya senyawa ini telah diketahui bersifat toksik terhadap sel. Konsentrasi MDA dalam material biologi telah digunakan secara luas sebagai indikator dan kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh sekaligus merupakan indikator keberadaan radikal bebas (Zakaria, 1996).

Peroksidasi lipid merupakan suatu rangkaian reaksi yang terjadi dalam 3 fase. Diawali dengan fase inisiasi, dimana terjadi abstraksi ion H dari ikatan C-H lipid dengan paparan oksidan dan terbentuk karbon centred lipid radikal. Kemudian diikuti fase propagasi yang merupakan bagian yang kompleks, dimana radikal lipid dengan cepat mengalami penggabungan  $\text{O}_2$  dan terbentuk radikal peroksi. Reaksi kedua pada fase ini membuat peningkatan jumlah yang dramatis sehubungan dengan adanya abstraksi ion H dari lipid oleh radikal peroksi membentuk lipid hidroperoksidase. Penggabungan  $\text{O}_2$  dengan lipid radikal yang baru terbentuk menambah jumlah peroksidasi membran lipid (Mutagenesis, 1998).

Dengan adanya kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) sehingga mengetahui pengaruh atau khasiat yang sebenarnya dalam daun sirsak tersebut terdapat pada mencit perlakuan (P1, P2, dan P3). Pada kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis berbeda (100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB) ada perbedaan dan ada pengaruhnya terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina dibandingkan kelompok yang tidak diberi ekstrak etanol daun sirsak yaitu mencit K+ (Kontrol positif). Berdasarkan data yang diperoleh mencit K+ (kontrol positif) menunjukkan kadar MDA yang tinggi dan mencit perlakuan (P1, P2, dan P3) menunjukkan kadar MDA yang semakin menurun.

Pemberian ekstrak sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis 200 mg/kg BB berpotensi menghambat karsinogenesis pada mencit betina, tepatnya untuk kanker payudara. Sehingga dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar MDA adalah mencit P3 (200 mg/kg BB). Jadi perlakuan pemberian ekstrak etanol 70% daun sirsak pada masing-masing dosis berbeda sangat nyata.

Senyawa *7,12-Dimetilbenz (α) Antrasen* (DMBA) juga bersifat sitotoksik dengan menyebabkan apoptosis pada sel limfoma *A21.1 murine B*. Karsinogen ini banyak digunakan dalam penelitian mengenai kanker kulit dan kanker payudara. Senyawa ini tergolong *indirect acting carcinogen* atau prokarsinogen yang memerlukan aktivasi metabolik. Alternatif karsinogen selain DMBA yang biasa digunakan untuk penelitian tentang kanker adalah N-metil-N-nitrosurea (MNU) yang tergolong *direct acting carcinogen* (Burchiel *et al.*, 1993).

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 (Firmansyah, 2012).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan DMBA merupakan karsinogen poten yang target utamanya pada hewan pengerat adalah kulit dan kelenjar mammae, serta secara luas telah digunakan terutama untuk menginduksi terjadinya kanker mammae (Constantinou, 2003).

Widyarini (2010) juga menegaskan bahwa *Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen* (DMBA) juga sebagai karsinogenik poten pada hewan coba, dengan target utama pada kulit dan glandula mammae. Karsinogen kimiawi DMBA mampu menginduksi terjadinya kanker pada glandula mammae dengan histopatogenesis yang terjadi pada manusia (Meiyanto *et al.*, 2007).

Kanker payudara adalah penyakit multifaktor yang mengakibatkan indens kematian wanita tertinggi di seluruh dunia. Terdapat banyak faktor yang terbukti dapat mencetuskan terjadinya kanker payudara, yaitu konstitusi genetik, ketidakseimbangan hormon (estrogen, progesterol, androgen dan prolaktin), faktor-faktor onkogen (virus, makanan, obesitas dan intoleransi glukosa), kondisi lingkungan seperti pemasukan estrogen, merokok, karsinogen kimiawi pada makanan (penyedap makanan), air minum dan udara (Vorherr, 1980).

Faktor lain yang berperan dalam memicu kanker payudara adalah keadaan hormon estrogen yang abnormal, onkogen (gen pemicu pembelahan sel secara berlebih), hilangnya gen supresor untuk tumor, dan keberadaan bahan karsinogen. Penyakit ini ditandai benjolan, kulit yang kemerahan, keberadaan areola (lingkaran hitam di daerah puting susu), ruam, pengencangan atau pelonggaran payudara, dan rasa sakit di daerah payudara (Tjidarbumi,1986).

Menurut penelitian Rajaserakan dkk., (2005) menyatakan bahwa peningkatan radikal bebas secara umum menyebabkan gangguan fungsi sel dan kerusakan oksidatif pada membran. Pada kondisi tertentu antioksidan mempertahankan sistem perlindungan tubuh melalui efek penghambat pembentukan radikal bebas. Efisiensi mekanisme pertahanan tersebut mengalami perubahan pada diabetes mellitus. Penangkapan radikal bebas yang tidak efektif dapat menyebabkan kerusakan jaringan.

#### **4.3 Kajian Keislaman Tentang Tumbuhan dan Pengobatan**

Rasulullah SAW. diutus oleh Allah SWT. untuk memberikan petunjuk bagi manusia menuju keridlaan-Nya, adapun masalah pengobatan, merupakan salah satu kesempurnaan syari'at yang dibawanya. Nabi Muhammad SAW. juga memberikan tuntunan untuk pengobatan dengan menggunakan pengobatan secara alamiah. Pengobatan boleh dilakukan selama tidak bertentangan dengan ketentuan syara' (Al-Jauziah, 1994).

Berdasarkan dari hasil penelitian tentang perlakuan dosis yang berbeda ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan kandungan zat aktif yang

terkandung didalamnya bermanfaat memberi efek positif terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang terkena kanker, sehingga dapat melawan dan mencegah aktivitas sel-sel kanker.

Pada kenyataannya, segala sesuatu dalam hidup ini memang diciptakan sang pencipta alam yakni Allah secara seimbang. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT. dalam surat al-Mulk ayat 3-4 sebagai berikut:

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا ۗ مَا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفْوُتٍ ۗ فَارْجِعِ  
الْبَصَرَ هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ﴿٣﴾ ثُمَّ ارْجِعِ الْبَصَرَ كَرَّتَيْنِ يَنقَلِبْ إِلَيْكَ الْبَصَرُ خَاسِئًا  
وَهُوَ حَسِيرٌ ﴿٤﴾

“Yang telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. Kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka lihatlah berulang-ulang, Adakah kamu Lihat sesuatu yang tidak seimbang?. Kemudian pandanglah sekali lagi niscaya penglihatanmu akan kembali kepadamu dengan tidak menemukan sesuatu cacat dan penglihatanmu itupun dalam keadaan payah (QS. Al-Mulk: 3-4).

Keseimbangan ini juga terlihat pada fenomena antioksidan dan radikal bebas ini. Dalam hal ini, sistem desentif dianugerahkan terhadap setiap sel berupa perangkat antioksidan enzimatis (glutathione, catalase, superoksida dismutase). Enzim antioksidan alami dalam tubuh manusia dengan nama *superoksida dismutase* (SOD). Glutathione dan catalase yang mengubah hidrogen peroksidase menjadi air dan oksigen.

Senyawa flavanoid umumnya memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkap radikal bebas, suatu spesies

yang melakukan reaksi oksidasi di dalam sel (Kumaran 2005). Dengan sifat antioksidan ini, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen (Sugiyanto, 2003).

Ekstrak flavonoid dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan sel kanker yang diuji cobakan pada mencit. Flavonoid berperan dalam menghambat pertumbuhan sel normal menjadi sel kanker. Kanker sendiri merupakan kelainan yang disebabkan oleh adanya kerusakan struktur DNA yang dipicu oleh adanya senyawa, radikal bebas atau zat karsinogenik dalam tubuh yang berlebihan yang dapat membuat mutasi sel-sel dalam tubuh. Keberadaan zat aktif bermanfaat dalam tumbuhan memang tidak dijelaskan secara detail dalam al-Qur'an. Akan tetapi ada hal yang dapat kita kaji dari surat al-An'aam ayat 99 sebagai berikut:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا  
نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ النَّخْلِ قِنَوانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ  
وَالزَّيْتُونِ وَالرُّمَّانِ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ ۗ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ ۗ إِنَّ فِي  
ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

*“Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan Maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman (QS. Al-An'aam ayat 99).*

Ayat tersebut mengungkapkan tentang kandungan senyawa yang ada dalam daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung alkaloid, tanin, dan beberapa kandungan kimia lainnya termasuk annonaceous acetogenins. Annonaceous acetogenins merupakan senyawa yang terdapat dalam familia Annonaceae yang diduga memiliki potensi sitotoksik. Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker.

Senyawa flavanoid umumnya memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkap radikal bebas, suatu spesies yang melakukan reaksi oksidasi di dalam sel (Kumaran, 2005). Dengan sifat antioksidan ini, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen (Sugiyanto, 2003).

Dengan adanya kandungan senyawa yang terdapat pada daun etanol sirsak (*Annona muricata* L.) sehingga mengetahui pengaruh atau khasiat yang sebenarnya dalam daun sirsak tersebut terdapat pada mencit perlakuan (P1, P2, dan P3). Pada kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis berbeda (100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB) ada perbedaan dan ada pengaruhnya terhadap kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan kadar *Malondialdehyde* (MDA) mammae mencit (*Mus musculus*) betina dibandingkan kelompok yang tidak diberi ekstrak etanol daun sirsak yaitu mencit K+ (Kontrol positif). Berdasarkan data yang diperoleh mencit K+ kadar SOD yang rendah, sedangkan pada mencit K+ kadar MDA yang sangat tinggi. Dosis yang paling efektif untuk meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA adalah mencit P3 (200 mg/kg BB). Jadi perlakuan pemberian ekstrak etanol 70% pada masing-masing dosis berbeda sangat nyata.

Semakin banyak kadar *Superoksida dismutase* (SOD) semakin optimal pertahanan terhadap radikal bebas di seluruh sel atau organ tubuh, sehingga radikal bebas pun terkendali. Supaya kadar *Malondialdehyde* (MDA) tidak meningkat, maka diperlukan adanya antioksidan. Antioksidan adalah zat yang memperlambat atau menghambat stres oksidatif pada molekul (Priyanto,2007).

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa, setelah pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada mammae mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA) dapat meningkatkan kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan menghambat kadar *Malondialdehyde* (MDA). Hasil penelitian memberikan sedikit tambahan ilmu pengetahuan dari sekian banyak ilmu Allah yang masih banyak belum diketahui, untuk itu kita sebagai generasi ulul albab dituntut untuk terus melakukan penelitian untuk mengungkap kebesaran ilmu Allah yang masih banyak belum kita ketahui, sebagaimana dalam firman Allah dalam surat Ali-imron sebagai berikut:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾  
 الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ  
 وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan Kami, Tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka (QS. Ali Imran ayat 190-191).

Hasil penelitian ini juga turut memaknai konsep “Ulul Albab”. Pada ayat di atas, ulul albab diartikan sebagai orang-orang yang berakal, yang senantiasa mengingat Allah dalam kondisi apapun dan memikirkan penciptaan-Nya. Memikirkan bukan berarti hanya selalu diam berfikir, akan tetapi kita sebagai mahasiswa biologi yang di bekali dengan berbagai disiplin ilmu tentang makhluk hidup dapat melakukan pengembangan dan penelitian-penelitian sejauh hal tersebut tidak bertentangan dengan syari’at islam. Menurut Shihab (2002), sebagai insan ulul albab harus mampu mengintegrasikan semua yang telah diperoleh dibangku pendidikan dalam kehidupan sehari-hari, mau berfikir dan memikirkan bahwa semua yang diciptakan Allah tidaklah sia-sia. Harapan ke depan akan banyak dikembangkan penelitian-penelitian yang kompeten dibidang biologi yang dikaji secara mendalam dan disesuaikan dengan syari’at islam. Sehingga dimasa depan hasil penelitian tersebut tidak disalah gunakan untuk tujuan yang tidak baik.