

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

Kanker merupakan suatu jenis penyakit berupa pertumbuhan sel yang tidak terkendali secara normal. Penyakit ini dapat menyerang semua bagian organ tubuh dan dapat menyebabkan kematian, serta dapat terjadi pada manusia dari semua kelompok usia dan ras. Jong (2005) berpendapat bahwa pertumbuhan tidak terkendali pada sel disebabkan oleh adanya kerusakan (mutasi) pada gen yang mengatur pertumbuhan. Banyak jenis kanker yang dapat ditemukan di dunia ini, salah satunya adalah kanker hepar.

Kanker hepar merupakan kanker dengan tingkat kematian ketiga terbesar di dunia (Garcia *et al.*, 2007). Jumlah kematian di dunia yang disebabkan oleh kanker hepar menunjukkan lebih dari satu juta kematian per tahun. Sedangkan di Amerika Serikat terdapat lebih dari 18.910 kematian disebabkan oleh kanker hepar. Kematian akibat kanker hepar diperkirakan akan terus meningkat hingga tahun 2025 (Parkin *et al.*, 2008).

Hepar adalah organ tubuh yang berperan sebagai pelindung terhadap racun dan benda asing yang masuk ke dalam tubuh, tetapi tidak semua bahan dapat didetoksifikasi, sehingga bahan tersebut dapat tertimbun di dalam darah dan dapat menimbulkan kerusakan pada sel hepar. Sel hepar yang sering mengalami kerusakan akibat bahan toksik adalah vena sentralis, sinusoid, dan sel hepatosit. Pemeriksaan kerusakan sel hepar dapat dilihat dari hasil

pemeriksaan histologis berupa terbentuknya degenerasi, nekrosis, karioreksis, dan kariolisis (Syahrizal, 2008).

Penyebab terjadinya kanker salah satunya adalah karena adanya zat radikal bebas. Radikal bebas merupakan suatu atom yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Hal inilah yang menyebabkan radikal bebas bersifat reaktif untuk mendapatkan pasangan elektronnya. Dalam jumlah tertentu radikal bebas sangat diperlukan oleh tubuh dalam membantu proses-proses fisiologis dengan cara transfer elektron. Namun apabila radikal bebas terdapat dalam jumlah yang berlebihan, maka akan terjadi stres oksidatif, dimana terjadi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan intrasel (Ames dan Shigenaga, 1992).

Peningkatan stress oksidatif menyebabkan terjadinya gangguan pertumbuhan sel. Abnormalitas pertumbuhan sel dapat terlihat secara morfologi dari nodul yang terbentuk dan secara anatomi ditandai oleh adanya ukuran sel yang melebihi ukuran normal dan mengalami perubahan bentuk dari aslinya. Selain itu, abnormalitas sel juga ditandai oleh adanya nekrosis sel. Sel yang mengalami nekrosis memperlihatkan adanya penggumpalan kromatin, pembengkakan organel, kerusakan membran sel dan keluarnya isi sel (Moodie, 2004).

Kondisi stress oksidatif harus segera ditangani untuk mengurangi dampak yang ditimbulkan. Tingginya stress oksidatif ditunjukkan oleh rendahnya aktivitas antioksidan yang ada di dalam tubuh, dan didukung oleh tingginya kadar oksidan seperti *Malondialdehid* (MDA) atau lipid peroksida.

Tingginya produk MDA ini merupakan bukti rendahnya status antioksidan tubuh sehingga tidak dapat mencegah aktivitas senyawa radikal bebas (Winarsi, 2010).

MDA (*Malonildialdehid*) terbentuk dari asam lemak tidak jenuh yang mengalami proses peroksidasi menjadi peroksida lipid yang kemudian mengalami dekomposisi (Price dan Lorraine, 2006). Peroksidasi lipid terjadi karena radikal bebas menyerang lipid. Kadar MDA dapat diturunkan dengan pemberian antioksidan.

Antioksidan adalah zat yang memperlambat atau menghambat stres oksidatif pada molekul. Berdasarkan sumbernya antioksidan terbagi menjadi antioksidan enzimatik (endogen) dan antioksidan non enzimatik (eksogen). Antioksidan enzim antara lain *superoksida dismutase* (SOD), *glutathion peroksidase* (GSH-Px), dan katalase. Sedangkan antioksidan non enzimatik diantaranya adalah vitamin E, vitamin C, beta karoten, glutathion, ceruloplasmin, albumin, asam urat dan selenium (Priyanto. 2007).

Antioksidan enzimatik (endogen) diproduksi oleh tubuh sendiri. Tetapi bila jumlah radikal bebas dalam tubuh berlebih, maka antioksidan endogen tidak mampu mengendalikan jumlah radikal bebas sehingga terjadi keadaan stres oksidatif. Oleh karena itu, tubuh memerlukan antioksidan dalam jumlah yang lebih besar. Hal ini dapat dilakukan dengan memberi asupan antioksidan dari luar tubuh (antioksidan eksogen), baik dari sumber alami maupun sintetik untuk membantu dalam proses pengendalian radikal bebas dalam tubuh. Pengendalian radikal bebas dalam tubuh pun dapat dibantu dengan

mengonsumsi makanan yang dapat meningkatkan produksi antioksidan endogen berupa sayur-sayuran dan buah-buahan (Park, 2002).

Secara normal, tubuh mempunyai sistem pertahanan untuk memerangi pembentukan radikal bebas. Sistem ini dapat dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu sistem pertahanan preventif seperti enzim *superoksida dismutase*; *copper zinc-superoxid dismutase* (Cu dan Zn-SOD) (Fridovich, 1975) dan *manganese supexide dismutase* (Mn-SOD) (Marklund, 1984), katalase dan glutation peroksidase (Asayama *et al.*, 1996) dan sistem pertahanan melalui pemutusan reaksi radikal seperti  $\alpha$ -tokoferol, vitamin C dan vitamin A.

*Superoksida dismutase* (SOD) merupakan enzim yang berada di dalam cairan intraseluler yang berperan dalam proses penurunan senyawa radikal bebas intraseluler. Superoksida dismutase berfungsi mengkatalisis dismutase  $O_2$  menjadi  $H_2O_2$ . Enzim ini menghambat kehadiran simultan dari oksigen dan hidrogen peroksida yang berasal dari pembentukan radikal hidroksi ( $\cdot OH$ ) (Wresdiyati, 2007).

Agar dapat menghindari penyakit kanker, manusia harus menjaga kesehatan tubuhnya. Karena kesehatan merupakan bagian yang sangat penting dalam kehidupan dan merupakan anugerah yang sangat besar dari Allah SWT. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi maka pengobatan penyakit juga berkembang, sampai saat ini masih banyak masyarakat Indonesia yang memanfaatkan tanaman sebagai obat untuk mengatasi penyakit dalam meningkatkan kesehatan. Banyak jenis tanaman

obat tradisional yang tersebar diberbagai daerah di Indonesia yang belum dimanfaatkan.

Allah menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan di muka bumi untuk memenuhi kebutuhan manusia baik digunakan sebagai makanan, minuman maupun sebagai obat. Dengan adanya manfaat pada tumbuhan merupakan salah satu keagungan Allah dalam penciptaanya bagi orang-orang yang selalu berfikir, sebagaimana dijelaskan dalam surat Asy Syu'ara ayat 7:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

*Artinya: Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?">(Q.S Asy Syuara':7).*

Ayat alquran di atas menjelaskan bahwa Allah SWT menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang baik. Tumbuhan yang baik dalam hal ini adalah tumbuhan yang dapat dimanfaatkan untuk kehidupan manusia misalnya untuk obat. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat adalah sirsak (*Annona muricata* L.). Tumbuhan ini menghasilkan senyawa alami pada daun, batang, kulit kayu, buah, dan biji. Menurut Hamizah (2012), bagian lain pada tanaman sirsak yang terkenal dapat digunakan sebagai obat adalah daun. Di dalam daun sirsak terdapat senyawa-senyawa toksik seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid (Purwatresna, 2012) dan acetogenins (Hamizah, 2012).

Flavonoid merupakan senyawa fenolik yang banyak dijumpai pada buah-buahan dan sayuran. Pada tanaman, flavonoid memiliki banyak fungsi.

Salah satunya adalah sebagai antioksidan. Senyawa flavonoid mampu menghentikan radikal bebas dan dapat menstabilkan radikal bebas yang terlibat dalam proses oksidasi dengan cara berikatan kompleks dengan senyawa flavonoid (Simamora, 2009). Untuk mendapatkan senyawa flavonoid pada daun sirsak (*Annona muricata* L.), dilakukan ekstraksi menggunakan senyawa etanol 70% (Waji, 2009).

Senyawa etanol 70% dapat melarutkan hampir semua senyawa organik, baik senyawa polar maupun non polar, etanol 70% juga mudah menguap sehingga mudah dipisahkan dengan ekstrak. Selain itu, senyawa etanol 70% memiliki sifat antimikroba (Purwatresna, 2012). Senyawa flavonoid mudah larut dalam air, sehingga pada tahap pengenceran ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) pelarut yang digunakan untuk mengencerkan adalah aquades (Waji, 2009).

Untuk mendapatkan hasil yang diinginkan dalam pencegahan kanker, diperlukan dosis yang tepat. Jika berlebihan efeknya juga tidak baik, karena bisa menjadi racun. Sebaliknya, apabila terlalu rendah terkadang tidak memberikan pengaruh apapun terhadap tubuh. Retnani (2011) menyatakan bahwa pemberian ekstrak *Annona muricata* dengan dosis 200 mg/kg BB berpotensi menghambat karsinogenesis pada tikus, tepatnya untuk kanker payudara. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dosis yang digunakan adalah 100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 250 mg/kg BB.

Penggunaan zat radikal bebas pemicu kanker yang biasa digunakan dalam penelitian banyak ditemukan dalam proses pembakaran yang tidak

sempurna seperti dalam asap rokok salah satunya adalah 7,12 dimetil ( $\alpha$ ) antrasen (DMBA). Kaiparettu *et al.*, (2009) menyatakan bahwa DMBA memiliki aktivitas sebagai oksidan dan bersifat karsinogenik sehingga senyawa ini dapat digunakan sebagai bahan untuk menginduksi terjadinya sel kanker. Organ target akibat paparan DMBA adalah kulit, glandula mammae, lambung, hati dan paru-paru.

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) hepar mencit betina (*Mus musculus*) yang diinduksi Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen secara In Vivo. Pemberian daun sirsak diharapkan dapat mencegah kerusakan sel atau organ tubuh akibat stres.

## 1.2.Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar *Superoksida Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) hepar mencit betina (*Mus musculus*) yang diinduksi Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen secara In Vivo ?

### 1.3. Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) hepar mencit betina (*Mus musculus*) yang diinduksi Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen secara In Vivo.

### 1.4. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar *Superoksida Dismutase* (SOD) dan *Malondialdehyde* (MDA) hepar mencit betina (*Mus musculus*) yang diinduksi Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen secara In Vivo.

### 1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Memberi informasi kepada masyarakat dan kalangan medis bahwa daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat dipakai sebagai antikanker dan antioksidan
2. Menambah khasanah ilmu pengetahuan tentang pencegahan penyakit menggunakan tanaman sirsak (*Annona muricata* L.).
3. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya.

### 1.6. Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mencit yang digunakan adalah mencit yang berjenis kelamin betina, umur 1 bulan dengan berat badan 16-18 gram.
2. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang digunakan dalam bentuk ekstrak etanol
3. Dosis ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang digunakan pada konsentrasi yang berbeda yaitu 100 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB. Diberikan setiap hari selama 8 minggu.
4. Bahan pemicu kanker yang digunakan adalah dimetilbenze ( $\alpha$ ) antrasen dengan dosis 20 mg/kg BB. Diberikan 2 minggu setelah pemberian ekstrak daun sirsak selama 6 minggu, dimana setiap minggu diberikan 2 kali.
5. Parameter yang diamati adalah pengukuran kadar *Superoksida dismutase* (SOD) dan *Malondialdehid* (MDA). Diukur pada minggu ke-9 setelah perlakuan berakhir dengan menggunakan alat spektrofotometer.