

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Angka kematian di dunia yang disebabkan oleh kanker mencapai 13% atau mencapai 7,4 juta pada tahun 2008, kasus kanker terbanyak terjadi pada kanker paru-paru, hati, usus dan payudara (Ferlay *et al.*, 2010). Hampir 70% dari angka kematian kanker tersebut terjadi pada negara berpenghasilan rendah dan menengah, termasuk negara yang sedang berkembang di daerah Asia Tenggara. Angka kematian di Asia pada tahun 2002 sebesar 3,5 juta dan akan mencapai 8,1 juta kematian pada tahun 2020 (Alwan *et al.*, 2010).

Kanker payudara (*Adenocarcinoma mammae*) merupakan salah satu penyakit ganas yang insidensinya meningkat di masyarakat (Erik, 2005). IARC (*International Agency Research of Cancer*) tahun 2008 mengungkapkan angka insidensi kanker payudara sebanyak 22,9% serta angka mortalitas sebesar 13,7% per tahun.

Kemunculan kanker dipengaruhi oleh banyak faktor yaitu faktor endogen dan faktor eksogen. Faktor endogen antara lain gen dan produk-produk gen, hormon dan enzim tertentu. Faktor eksogen bisa berupa radiasi, senyawa kimia karsinogen dan virus (Hahn dan Payne, 2003).

Karsinogen (*carcinogene*) adalah bahan yang dapat memicu terjadinya kanker atau keganasan (Sudiana, 2008). Bahan karsinogen yang biasa digunakan dalam penelitian adalah 7,12-Dimetilbenz(α)Antrasen (DMBA). Constantinou

(2003) menyatakan bahwa DMBA merupakan karsinogen yang cukup poten pada hewan pengerat dengan target utamanya kulit dan kelenjar mammae. DMBA secara luas telah digunakan untuk menginduksi terjadinya kanker.

Selama ini, DMBA telah dibuktikan mampu menginduksi kanker glandula mammae pada hewan coba, dengan pemberian secara oral dan diberikan untuk kurun waktu tertentu (Kubatka *et al.*, 2002). DMBA merupakan zat karsinogen yang larut dalam minyak. Budimarwati (2000) menyatakan minyak dan lemak termasuk dalam golongan lipid sederhana. Zat yang larut dalam lipid akan melintasi membran dengan cara melarut dalam lipid dan berdifusi melintasi lapisan-lapisan lipid (Anief, 2007). Di kelenjar mammae dan kulit merupakan salah satu tempat penyimpanan golongan lipid sederhana terbanyak. Hal tersebut menyebabkan kelenjar mammae dan kulit menjadi target utama DMBA.

Dosis DMBA yang digunakan untuk memicu kanker payudara pada uji *in vivo* tikus bervariasi, mulai dari 75 mg/kg BB/tikus pada penelitian Anderson dan Loscher (1998), 65 mg/kg BB/tikus pada penelitian Medina dan Kittrell (2003), 5 gr/tikus/minggu (dalam empat minggu) pada penelitian Hakkak *et al* (2005), 15 mg/tikus pada penelitian Lenoir *et al* (2005), 1 mg/tikus/minggu (dalam empat dan enam minggu) pada penelitian Motoyama (2008), dan 20 mg/tikus pada penelitian Ranasasmita (2008). Semua dosis dapat menghasilkan kanker payudara dengan formasi, latensi dan multiplikasi bervariasi.

Penelusuran pustaka sejauh ini menunjukkan bahwa dosis DMBA yang digunakan Ranasasmita (2008) yaitu 20 mg DMBA/kg BB tikus merupakan dosis tertinggi dalam pemberian DMBA (berulang) yang diberikan secara oral pada

tikus *Sprague Dawley* dan penelitian ini menggunakan dosis DMBA yang sama dengan dosis yang digunakan Ranasasmita (2008). Dosis yang diperoleh dikonversikan ke BB mencit balb/c (dosis 20 mg DMBA/kg BB diberikan selama 12 kali).

Obat kanker seringkali tidak mematikan sel-sel kanker secara keseluruhan, yang berakibat munculnya sel kanker yang resisten (kebal) terhadap obat kanker. Selain itu, pengobatan kanker (kemoterapi) juga mendatangkan efek samping yang buruk bagi pasien yaitu pasien kanker yang bertambah kurus dengan rambut rontok. Efek samping obat kanker itu muncul karena obat kanker yang digunakan tidak bersifat selektif, tidak hanya sel-sel kanker saja yang dimatikan, sel-sel sehat pun ikut dimatikan (Warisno dan Kres, 2012).

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi. Maka pengobatan penyakit juga berkembang. Manusia mulai berpikir untuk mencari alternatif bahan alam yang dapat berpotensi sebagai obat anti kanker. Sebagaimana hadist yang diriwayatkan oleh sahih Muslim dari hadist Jabir radiallohu anhu, bahwa Rasulullah Shallallohu ‘alaihi wasallam, bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

“Setiap penyakit ada obatnya, jika obat itu sesuai dengan penyakitnya, akan sembuh dengan izin Allah Azza wajalla” (HR. Muslim).

Lewat hadist di atas, Rasulullah Shallallohu ‘alaihi wasallam ingin memberikan informasi kepada kita bahwa (لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ). Oleh sebab itu, kita sebagai khalifah dibumi harus terus berusaha untuk mencari obat untuk penyakit kanker.

Indonesia dikenal sebagai salah satu dari tujuh negara dengan keanekaragaman hayati terbesar (Lisdawati, 2007). Keanekaragaman sumber daya alam yang dimiliki Indonesia merupakan salah satu tanda kekuasaan Allah serta nikmat yang diberikan bagi orang-orang yang selalu berfikir. Sebagaimana dijelaskan dalam surat Thaaha ayat 53-54:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾ كُلُوا وَارْعَوْا أَنْعَمَكُمُ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿٥٤﴾

“Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam. Makanlah dan gembalakanlah binatang-binatangmu. Sesungguhnya pada yang demikian itu, terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah bagi orang-orang yang berakal” (QS. Thaaha/20: 53-54)

Menurut *tafsir Al-Maraghi*, (أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى) Allah menciptakan berbagai jenis tumbuh-tumbuhan dan berbagai manfaat didalamnya. Salah satu contohnya tanaman sirsak. Tanaman sirsak sudah lama dimanfaatkan sebagai obat tradisional, namun belum banyak yang menyadari bahwa daun sirsak mempunyai kemampuan memberantas sel kanker lebih baik dibandingkan kemoterapi. Sebuah studi yang dipublikasi oleh *Journal of Natural Products*, yang diikuti oleh studi oleh *Catholic University of South Korea* menyatakan bahwa terdapat senyawa dalam sirsak yang mampu membunuh sel kanker pada kolon secara selektif lebih kuat dibandingkan *Adriamycin*, obat yang digunakan pada kemoterapi.

Berbagai studi kimia dan biologi telah dilakukan pada bagian berbeda dari tanaman sirsak ini, seperti pada buah, batang, biji, akar dan telah dilaporkan akan aktivitasnya yang beragam, yaitu sebagai anti parasit, anti depresif dan sitotoksik (Luna, 2005). Pada tanaman sirsak ini telah ditemukan lebih dari 50 jenis *annonaceous acetogenins* dan 18 jenis diantaranya ditemukan pada bagian daun sirsak (Genum Soog, 1998).

Annonaceous acetogenins atau yang dikenal dengan acetogenins merupakan kumpulan senyawa aktif di dalam daun sirsak yang berpotensi sebagai senyawa sitotoksik yang bermanfaat bagi kesehatan (Zuhud, 2012). Sifatnya yang sitotoksik ini sangat berguna untuk menyerang sel kanker yang pertumbuhannya sangat cepat di dalam jaringan tubuh. Walaupun sifatnya sitotoksik, yaitu bersifat beracun terhadap sel, namun *Annonaceous acetogenin* relatif tidak menyerang sel normal dan hanya menyerang sel kanker secara spesifik (Oberlies *et al.*, 1995)

Acetogenins yang terdapat dalam daun sirsak mampu mengendalikan mitokondria. Mitokondria merupakan organ sel penghasil energi berupa *Adenosine Trifostat* (ATP) yang dibutuhkan sel kanker untuk berkembang. Jika mitokondria normal, maka pertumbuhan sel kanker dapat terkendali (Mahdiana, 2012).

Kandungan aktif yang terdapat pada tanaman dapat bersifat racun jika digunakan pada dosis yang tidak tepat, dengan demikian untuk mendapatkan hasil yang diinginkan dalam pencegahan penyakit kanker, diperlukan dosis yang tepat. Seperti Firman Allah SWT dalam surat Al-Qamar ayat 49:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٥٤﴾

“*Sesungguhnya kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran*” (QS. Qamar/54: 49)

Menurut *tafsir Jalalain*, Allah menciptakan segala sesuatu menurut ukuran masing–masing. Dari kata–kata (بِقَدَرٍ) merupakan kunci bagi peneliti untuk dapat menemukan dosis yang sesuai dalam pencegahan penyakit kanker payudara

Wijaya (2012) menyatakan bahwa dosis yang tepat untuk penyakit kanker payudara dalam bentuk seduhan daun sirsak (serbuk) sebanyak 3-5gram atau sama dengan rebusan 10 daun sirsak per hari dan dalam penelitian Retnani (2011) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak *Annona muricata* dengan dosis 200 mg/kg BB secara oral selama 8 minggu berpotensi menghambat karsinogenesis pada tikus yang diinduksi karsinogen DMBA.

Selain dosis, penggunaan pelarut proses ekstraksi juga sangat berpengaruh untuk mendapatkan hasil yang diinginkan dalam pencegahan penyakit kanker. Taylor (2002) menyatakan bahwa ekstrak etanol pada daun sirak dapat melawan berbagai sel kanker.

Seperti yang telah dipaparkan di atas, Begitu besar potensi daun sirak (*Annona muricata* L.) sebagai obat anti kanker Oleh sebab itu penting dilakukannya penelitian tentang “Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Gambaran Histologis Kelenjar Mammae Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7,12-Dimetilbenz(α)Antrasen (DMBA)”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan konsentrasi yang berbeda terhadap gambaran histologi kelenjar mammae mencit yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz(α)Antrasen (DMBA)

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L) dengan konsentrasi yang berbeda terhadap gambaran histologi kelenjar mammae mencit yang diinduksi 7,12-Dimetilbenz(α)Antrasen (DMBA)

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian adalah:

1. Memberikan informasi kepada masyarakat umum secara meluas tentang khasiat daun sirsak sebagai pencegahan kanker
2. Mendukung dan merintis jalan pembuatan obat–obatan dari tanaman obat tradisional yang berkhasiat sebagai tanaman antikanker
3. Dapat digunakan sebagai acuan, landasan lebih lanjut mengenai usaha peningkatan pencegahan kanker khususnya kanker payudara

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Hewan uji yang dipakai adalah mencit (*Mus musculus*) betina Strain Balb/c berumur ± 40 hari dan diaklimatisasi selama 2 minggu dengan berat badan antara 18-20 gr sebanyak 24 ekor
2. Bahan pemicu kanker yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 7,12-Dimetilbenz(α)Antrasen (DMBA) dengan menggunakan pelarut minyak jagung yang diberikan selama 6 minggu pada minggu ke lima dari awal mulai penelitian
3. Daun sirsak (*Annona muricata* L) diperoleh dari materia medika, daun yang digunakan daun nomor empat atau lima dari ujung tangkai
4. Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi yaitu etanol 70% sebagai pelarut yang diberikan selama 8 minggu pada minggu ke-3 dari awal mulai penelitian
5. Bahan pengencer ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) Na CMC 0,5%
6. Parameter yang diambil yaitu kelenjar mammae meliputi tebal sel epitel dan diameter lumen duktus mammae serta tebal sel epitel dan diameter lumen alveoli mammae mencit (*Mus musculus*).

1.6 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan konsentrasi yang berbeda terhadap

gambaran histologi kelenjar mammae mencit yang telah diinduksi 7,12-Dimetilbenz(α)Antrasen (DMBA)

