

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Tumbuhan Sirsak

2.1.1 Kandungan dan Manfaat Tanaman Sirsak

Kemampuan pengobatan herbal banyak dibuktikan melalui berbagai pengalaman. Berbagai macam penyakit yang tidak dapat disembuhkan secara medis ternyata masih bisa diatasi dengan pengobatan herbal, contohnya penyakit kanker (Agra, 2008).

Salah satu tumbuhan yang digunakan dalam pengobatan herbal yakni tumbuhan sirsak yang termasuk dalam family *Annonaceae*. Diperkirakan sejak tahun 1940 tumbuhan sirsak telah digunakan sebagai pengobatan herbal. Masyarakat Brazil merupakan masyarakat yang pertama kali memanfaatkan tumbuhan sirsak untuk dijadikan obat, baik bagian daun, biji, batang dan akar (Taylor, 2002).

Tumbuhan merupakan salah satu benda hidup yang terdapat di alam semesta yang dapat melakukan fotosintesis dengan bantuan sinar matahari. Dalam melangsungkan kehidupan, tumbuhan tidak hanya membutuhkan sinar matahari akan tetapi juga membutuhkan air untuk tumbuh dan berkembang. Sebagaimana firman Allah dalam surat Al-An'am ayat 99 yang berbunyi:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ

أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ^{٩٩} أَنْظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ
وَيَنْعِهِ^{١٠٠} 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’am/6: 99)

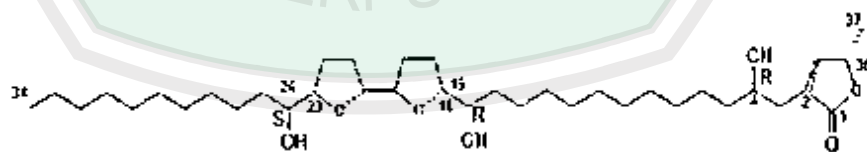
Menurut *tafsir Ibnu kastir*, (فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا). Allah menciptakan berbagai macam tumbuhan dengan air dalam kadar tertentu. Salah satu contohnya tanaman sirsak. Tanaman sirsak mengandung senyawa bioaktif *annonaceous acetogenin* ditemukan lebih dari 400 jenis strukturnya. Pada tanaman sirsak, khususnya biji, kulit batang, daging buah dan daun sirsak ditemukan 50 jenis *annonaceous acetogenin* dan 18 jenis *annonaceous acetogenin* ditemukan dalam daun sirsak. *Annonaceous acetogenin* telah terbukti secara in vitro bersifat sitotoksik (Zhe-Ming Gu, 1997). Dan memiliki kemampuan sitotoksik 10.000 kali lebih kuat dari pada terapi kemoterapi (Wijaya, 2012). Hal tersebut merupakan salah satu bukti kebesaran Allah SWT dalam dunia tumbuh-tumbuhan. *annonaceous acetogenin* ditemukan menyebar dalam tubuh tumbuhan sirsak. Namun, dengan kadar *annonaceous acetogenin* yang berbeda di setiap bagian tubuh tumbuhan tersebut menyebabkan kemampuan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker juga berbeda.

Senyawa *annonaceous acetogenins* yang dikandung daun sirsak banyak terdapat dalam daun dengan kematangan yang sedang. Hal tersebut dikarenakan pada daun yang muda senyawa anti kanker itu belum banyak terbentuk, sedang pada daun yang terlalu tua, senyawa acetogenins sudah mulai rusak sehingga kadarnya berkurang (Wicaksono, 2012).

Daun sirsak yang tepat yaitu daun yang berasal dari pohon yang sudah berbuah agar zat kimia yang terkandung di dalamnya lebih lengkap dan daun yang digunakan daun nomor empat atau lima dari ujung karena pada daun nomor empat atau lima dari ujung itu memiliki kematangan sedang yang artinya daun tersebut tidak terlalu tua dan tidak terlalu muda (Wicaksono, 2012).

Acetogenin adalah senyawa *polyketides* dengan struktur 30–32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus *5-methyl-2-furanone*. Rantai *furanone* dalam gugus *hydrofuranone* pada C_{23} memiliki aktifitas sitotoksik (Mahdiana, 2012).

Berikut struktur dasar *acetogenins* :



Gambar 2.1 Struktur Dasar Acetogenins (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 (Srivatava, 2011).

Acetogenins merupakan inhibitor kuat dari kompleks I mitokondria atau NADH dehidrogenase yang dapat mengakibatkan penurunan produksi ATP yang akan menyebabkan kematian sel kanker (Kim, 1998). Mekanisme inhibisi tersebut juga dapat memicu terjadinya aktivitasi jalur apoptosis serta mengaktifkan p53 (*tumor suppressor genes*) yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah terjadinya proliferasi tak terkendali (Higuchi, 1998).

Tabel 2.1 Komponen Kimia dalam Acetogenin (Zuhud,2012)

Komponen Kimia dalam Acetogenins		
cohibin-A	cis-uvariamicin-1	muricatocin-C
cohibin-B	cis-reticulatacin	annopentocin-A
cohibin-C	15-palmitoylsolamin	annopentocin-B
cohibin-D	15-oleylsolamin	annopentocin-C
montecristin	murisolin	gigantetrocin-B
muricatenol	corossolin	muricatalin
murihexol	corossolone	muricatetrocin-A
muridienin-1	cis-reticulatacin	muricatetrocin-B
muridienin-2	annonacin	muricatin-A
muridienin-3	annomutacin	muricatin-B
muridienin-4	cis-annonacin	muricoreacin
chatenaytrienin-1	cis-annonacinone	muricin-A
chatenaytrienin-2	cis-annomontacin	muricin-B
chatenaytrienin-3	cis-goniothalamycin	muricin-C
chatenaytrienin-4	arianacin	muricin-D
muricadienin	muricin-G	muricin-E
3epomuricenin-A	javoricin	muricin-F
epomuricenin-B	annohexocin	muricin-H
epoxymurin-A	muricatalicin	muricin-I
epoxymurin-B	annomuricin-E	murihexocin-A
sabadelin	muricapentocin	murihexocin-B
diepomuricanin-A	muricatatin-C	murihexocin-C
corepoxylone	annomuricin-A	annomuricinone-D
coronin	annomuricin-B	annocatacin-A
solamin	annomuricin-C	annocatacin-B
cis-solamin	muricatin-C	robustocin

Ragam *acetogenin* yang terdapat pada tanaman sirsak sangat banyak dan memiliki potensi tersendiri. Telah banyak diketahui bahwa masing-masing

senyawa turunan *acetogenin* spesifik untuk jenis penyakit tertentu. Sebagai contoh Menurut Warisno dan Kres (2012) beberapa senyawa turunan *Acetogenin* yang bermanfaat sebagai senyawa anti kanker:

a. *Annomuricin*

Annomuricin atau sering juga disebut *muricin* memiliki banyak tipe, namun yang terdapat didalam daun sirsak yaitu *Annomuricin* A, B, dan C. Senyawa ini teruji dapat melawan (bersifat sitotoksik) terhadap kanker hati, kanker pankreas, kanker usus besar, dan kanker paru-paru. Selain itu, *Annomuricin* juga mampu mengatasi jenis tumor *human breast solid* dan tumor paru-paru.

b. *Annonacin*

Annonacin dapat membunuh sel kanker pankreas, dengan kekuatan 1.000 kali lipat dibandingkan obat kanker *Adriamycin*. Sedangkan terhadap kanker prostat, kekuatan *Annonacin* berkisar 10-100 kali lipat dibandingkan *Adriamycin*. *Annonacin* juga efektif untuk membunuh sel kanker leukemia serta dua jenis kanker payudara (MDA-MB 231 dan MCF-7). Selain itu, *Annonacin* juga dapat mengatasi sel tumor solid dan tumor *breast cancer*.

c. *Annopentocin*

Senyawa *Annopentocin* ada tiga jenis, yaitu *Annopentocin* A, B, C. Ketiga senyawa *Annopentocin* bersifat sitotoksik terhadap sel kanker. *Annopentocin* A efektif dalam menghambat kanker payudara, kanker usus dan kanker prostat. *Annopentocin* B efektif dalam menghambat

kanker payudara dan kanker usus. *Annopentocin* C efektif dalam menghambat kanker usus.

d. *Muricatocin*

Senyawa acetogenin *Muricatocin* yang terdapat dalam daun sirsak berfungsi sebagai anti tumor (khususnya tumor beast solid dan tumor paru-paru).

e. *Muricoreacin* dan *Murihexocin*

Kedua senyawa Acetogenin ini terdapat dalam daun sirsak sebagai anti kanker. *Muricoreacin* dapat menghambat kanker pankreas dan kanker payudara. Sedangkan senyawa *Murihexocin* dapat menghambat kanker payudara, ginjal, usus dan paru-paru.

f. *Annonacinone* dan *Corossolone*

Kedua senyawa diatas memiliki khasiat yang sama, yaitu membunuh sel kanker hepatoma jenis Hep G(2) dan 2,2,15.

g. *Gigantetrocin* dan *Muricatenol*

Senyawa acetogenin ini memiliki khasiat yang sama sebagai anti tumor yang kuat

h. *Muricapentocin*

Muricapentocin merupakan senyawa turunan acetogenin yang selektif membunuh sel kanker pankreas (PACA-2) dan sel kanker usu besar (HT-29)

Menurut Kumalaningsih (2007), menyatakan bahwa tanaman sirsak telah digunakan dalam medis untuk pengobatan karena berisi senyawa-senyawa kimia

yang antara lain yaitu tannin, alkaloid dan flavonoid yang ditemukan di bagian akar, daun, buah dan bijinya. Daun sirsak mengandung bahan aktif *annonain*, *saponin*, *flavonoid*, *tanin* (Warisno dan Kres, 2012).

Saponin merupakan kelompok dari *glycoside* yang berasal dari tanaman saponin mengandung *steroidal* atau *triterpenoid aglycone* yang mana berikatan pada satu atau lebih asam glukoronik, *xylose* atau *rhamnose*. *Saponins* merupakan kelompok yang beragam tergantung pada struktur *aglycone*, rantai samping sakarida dan komposisi dari rantai sampingnya (Bachran, 2008).

Saponin memiliki kemampuan sebagai antikanker lewat beberapa mekanisme. Pada penelitian sebelumnya baik *in vitro* dan *in vivo* diketahui bahwa saponin memiliki efek sitotoksik melawan pertumbuhan sel tumor. Saponin yang diekstrak dari *Agave cantala* dan *Asparagus curillus* secara signifikan menghambat pertumbuhan kanker serviks uteri dan p-388 sel leukemia (Rao, 1995).

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga. Flavonoid yang lazim ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi (*Angiospermae*) adalah flavon dan flavonol dengan C- dan O-glikosida, isoflavon C- dan O-glikosida, flavanon C- dan O-glikosida, khalkon dengan C- dan O-glikosida, dan dihidrokhalkon, proantosianidin dan antosianin, auron O-glikosida, dan dihidroflavonol O-glikosida. Golongan flavon, flavonol, flavanon, isoflavon, dan khalkon juga sering ditemukan dalam bentuk aglikonnya (Kumalaningsih, 2007). Menurut Rao (1995) menyatakan semua flavonoid menurut strukturnya merupakan turunan senyawa induk flavon. Flavonoid banyak

ditemukan dalam bentuk tepung putih pada tumbuhan primula contohnya pada tanaman sirsak dan biasanya terdapat pada vakuola sel.

Flavonoid mempunyai bermacam-macam efek, yaitu efek antitumor, anti HIV, immunostimulant, antioksidan, analgesik, anti radang (anti inflamasi), antivirus, antibakteri, antifungal, antidiare, antihepatotoksik, antihiperglikemik, dan sebagai vasodilator (Hahn dan Payne, 2003).

Tanin memiliki struktur kimia yang kompleks. Tanin banyak ditemukan pada tumbuhan yang berpembuluh. Tanin merupakan senyawa fenolik larut air dengan BM 500-3000, memberikan reaksi umum senyawa fenol dan memiliki sifat-sifat khusus seperti pretisipasi alkaloid, gelatin dan protein-protein lain. Di dalam tumbuhan, tanin terletak terpisah dengan protein dan enzim sitoplasma. Bila jaringan rusak, maka reaksi penyamakan dapat terjadi. Reaksi ini dapat menyebabkan protein lebih sukar dicapai oleh cairan pencernaan hewan. Sebagaimana tumbuhan yang bertanin dihindari oleh hewan pemakan tumbuhan karena rasanya sepat (Harborne, 1984).

Tanin biasanya berupa senyawa *amorf*, higroskopis yang berwarna coklat kuning yang dapat larut dalam air, terutama air panas, membentuk larutan koloid bukan larutan sebenarnya. Makin murni tanin, maka kurang kelarutannya dalam air dan makin mudah membentuk kristal. Tanin juga larut dalam pelarut organik yang polar, seperti benzena dan kloroform. Larutan tanin dapat diendapkan dengan penambahan asam mineral atau garam. Beberapa tanin terbukti mempunyai aktivitas antioksidan, menghambat pertumbuhan tumor dan

menghambat enzim seperti “reserve” transkriptase dan DNA topoisomerase (Robinson, 1991).

Tanin dapat bereaksi dengan protein membentuk kopolimer mantap yang tidak larut dalam air. Dalam tumbuhan letak tanin terpisah dari protein dan enzim sitoplasma (Kumalaningsih, 2007). Gejala yang diperlihatkan dari hewan yang mengkonsumsi tanin yang banyak adalah menurunnya laju pertumbuhan, kehilangan berat badan dan gejala gangguan nutrisi (Hahn dan Payne, 2003).

2.1.2 Klasifikasi Tanaman Sirsak

Menurut Tjitrosoepomo (1991), sistematika dari sirsak (*Annona muricata* Linn.) adalah sebagai berikut :

Kingdom:	Plantae
Divisio:	Spermatophyta
Subdivisio:	Angiospermae
Kelas:	Dicotyledonae
Ordo:	Polycarpiceae
Famili:	Annonaceae
Genus:	Annona
Spesies:	<i>A. muricata</i> L.

2.1.3 Nama lain Tanaman Sirsak

Pohon sirsak memiliki istilah latin *Annona muricata* L dan di Indonesia banyak sekali nama untuk pohon sirsak ini, secara umum masyarakat menyebutnya dengan nama *nangka sebrang*, *nangka landa* (Jawa), *nangka walanda*, *sirsak* (Sunda), *nangka buris* (Madura), *srikaya jawa* (Bali), *deureuyan belanda* (Aceh), *durio ulondro* (Nias), *durian betawi* (Minangkabau), serta *jambu landa* (Lampung) (Mahdiana, 2012).

Nama lain dari sirsak diberbagai negara seperti *Soursop* (Inggris), *Corossol* atau *anone* (Perancis), *Zuurzak* (Belanda), *guanábana* (Spanish), *graviola*

(Portuguese), *Brazilian Paw, Paw, Corossolier, Guanavana, Toge-Banreisi, Durian benggala, Nangka Belanda, dan Nangka londa*. *Thurian thet* (Thailand), *guayabano* (Filipina), *graviola* (Brazil), *guanabana* (Spanyol) dan *stachelannone* (Jerman) serta dalam bahasa Inggris *soursop* karena rasanya yang manis keasaman (Mahdiana, 2012).

2.1.4 Habitat Tanaman Sirsak

Sirsak (*Annona muricata*) adalah tanaman yang berasal dari daratan Amerika Tengah dan bagian utara Amerika Selatan, di daerah Amazon, Brasil. Buah sirsak juga menjadi salah satu buah yang pertama kali diperkenalkan ke seluruh dunia setelah *Christopher Columbus* menemukan Benua Amerika. Orang-orang Spanyol kemudian membawanya ke Filipina dan menyeberangkannya ke sebagian besar negara tropis termasuk Indonesia (Wicaksono, 2012).

Tanaman sirsak dapat tumbuh di sembarang tempat di daerah tropis. Tetapi untuk memperoleh hasil buah yang banyak dan berukuran besar, sirsak sebaiknya di tanam di daerah yang tanahnya cukup mengandung air. Di Indonesia, sirsak tumbuh dengan baik pada daerah yang mempunyai ketinggian kurang dari 1000 meter di atas permukaan laut (Wicaksono, 2012).

Sirsak dapat tumbuh pada semua jenis tanah dengan derajat keasaman (pH) antara 5-7. Suhu udara yang sesuai untuk tanaman sirsak adalah 22-32°C. Curah hujan dibutuhkan tanaman sirsak antara 1500-3000 mm/tahun (Sunarjono, 2005).

2.1.5. Morfologi Tanaman Sirsak

Ciri morfologi tanaman sirsak (Warisno dan Kres, 2012):

1. Daun

Daun sirsak berbentuk lonjong, elips, atau lonjong dengan ujung lancip. Permukaan daun halus dan mengkilap, bagian atas berwarna hijau tua sedangkan bagian bawah berwarna hijau muda. Panjang daun dewasa antara 6-20 cm, dengan lebar antara 2,5-6,5cm. Daun memiliki aroma yang khas saat diremas. Tanaman sirsak termasuk tanaman *evergreen*, artinya daun tetap hijau sepanjang tahun dan tidak menggugurkan daun.



Gambar 2.2 Daun Sirsak (Sunarjono, 2005)

2. Batang

Batang tanaman sirsak berwarna coklat gelap dengan tinggi mencapai 9 meter, tetapi kebanyakan tingginya antara 5-6 meter. Warna cabang atau ranting juga sama dengan batangnya, namun saat masih muda berwarna hijau.

3. Akar

Akar tanaman sirsak ada dua jenis, yaitu akar tunggang (vertikal) dan akar serabut (horizontal). Akar tunggang berfungsi untuk memperteguh berdirinya tanaman dan tumbuh kearah bawah. Akar tunggang hanya terdapat pada tanaman sirsak yang diperbanyak dari biji, sementara tanaman yang diperoleh dari cangkok

dan stek, akar tunggang tidak muncul. Akar serabut memiliki fungsi untuk mencari unsur hara dan air. Panjang akar sirsak dapat mencapai 1-2 meter.

4. Bunga

Bunga sirsak berwarna kuning atau kehijauan, terdiri atas kelopak-kelopak bunga yang tersusun sedemikian rupa sehingga membentuk kerucut. Tidak seperti bunga pada umumnya, kelopak bunga sirsak tebal dan kaku. Bunga sirsak dapat tumbuh pada cabang, ranting, bahkan batang.

5. Buah

Buah sirsak memiliki bentuk dasar kerucut, tetapi bentuknya tidak beraturan. Kulit buah berwarna hijau tua pada saat muda, namun warnanya akan berubah menjadi hijau kekuningan saat sudah masak. Buah memiliki duri-duri lunak berwarna hijau yang menyelimuti seluruh buah. Daging buah berwarna putih, beraroma khas, dan rasanya manis masam pada saat sudah masak. Di dalam buah, terdapat banyak biji.

Daging sirsak berwarna putih dan berserat serta memiliki banyak air. Dalam setiap lapisan terdapat biji buah yang berbentuk bulat pipih memanjang (oval) dan berwarna hitam mengkilap. Pada setiap buah memiliki banyak biji, bisa mencapai 400 biji. Biji tersebut merupakan bibit yang dapat ditanam kembali untuk dibudidayakan. Sedangkan daging buah dibungkus dengan kulit buah yang berduri di bagian luarnya. Sedangkan di bagian dalam, terdapat batang tangkai yang terhubung dengan tangkai buah dimana buah sirsak menempel pada batang pohonnya (Mahdiana, 2012).

6. Biji

Biji sirsak berwarna hitam, lonjong, dan keras. Ujungnya memiliki bagian berwarna putih yang merupakan titik tumbuh. Biji biasanya akan tumbuh setelah disemaikan selama 2-3 minggu.

2.2 Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut dengan pelarut air. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloida, flavonoida dan lain-lain. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Ditjen POM, 2000).

Penelitian ini menggunakan sediaan dalam bentuk ekstrak etanol 70% daun sirsak (*Annona muricata* L.). Pemilihan pelarut yang dipakai dalam proses ekstraksi harus memperhatikan sifat kandungan senyawa tersebut adalah polaritas dan gugus polar dari suatu senyawa. Karena pada prinsipnya suatu bahan akan mudah larut dalam pelarut yang sama polaritasnya (Sudarmaji *et al.*, 1989).

Annonaceous acetogenin merupakan kelompok dari produk alami poliketida yang diisolasi dari tanaman family *Annonaceae*, bersifat sedikit polar dan mudah larut dalam pelarut organik (Zeng *et al.*, 1997). Pelarut organik yang biasa digunakan dalam proses ekstraksi banyak jenisnya, salah satunya etanol.

Wiratmaja (2011) menyatakan etanol merupakan salah satu pelarut organik yang bersifat non polar. Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, bahan pengotor hanya dalam skala kecil dalam cairan pengestraksi (Voight, 1995).

Selain pelarut hal penting lain yang harus diperhatikan dalam proses ekstraksi yaitu metode yang dilakukan dalam mengekstrak. Pembagian metode ekstraksi menurut Ditjen POM (2000) yaitu:

a. Cara dingin

1. Maserasi

Maserasi adalah proses penyarian simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperature ruangan (kamar). Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan luar sel maka larutan terpekat didesak keluar.

2. Perkolasi

Perkolasi adalah cara penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Proses terdiri dari tahapan pengembangan, tahap maserasi antara perlokasi sebenarnya terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat). Cara perkolasi lebih baik dibandingkan dengan cara maserasi, karena:

- a. Aliran cairan penyari menyebabkan adanya pergantian larutan yang terjadi dengan larutan yang konsentrasinya lebih rendah, sehingga meningkatkan derajat perbedaan konsentrasi
 - b. Ruangan diantara butir-butir serbuk simplisia membentuk saluran tempat mengalir cairan penyari. Karena kecilnya saluran kapiler tersebut, maka kecepatan pelarut cukup untuk mengurangi lapisan batas, sehingga dapat meningkatkan perbedaan konsentrasi.
- b. Cara Panas
1. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relative konstan dengan adanya pendingin balik.
 2. Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru dan yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstrak kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.
 3. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperature ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada temperature 40-50°C.
 4. Infundasi

Infundasi adalah proses penyarian yang umumnya dilakukan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan–bahan nabati. Proses ini dilakukan pada suhu 90°C selama 15 menit.

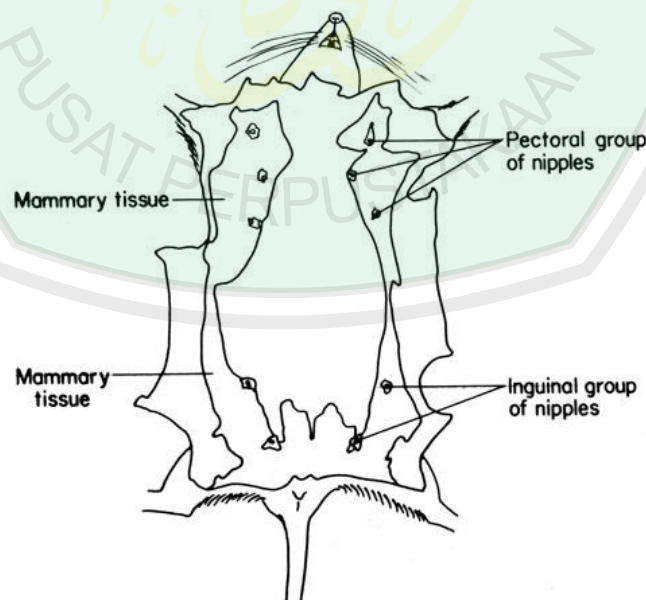
5. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama dan temperatur sampai titik didih air, yakni 30 menit pada suhu 90-100°C.

Pada penelitian ini metode ekstrak yang digunakan adalah metode maserasi karena metode tersebut merupakan salah satu metode umum dalam proses ekstraksi bahan alam, selain itu metode tersebut merupakan metode yang sederhana dan mudah dilakukan (Cheong *et al.*, 2005).

2.3 Deskripsi Kelenjar Mammae

2.3.1 Letak Kelenjar Mammae



Gambar 2.3 Kelenjar Ambing Mencit (Geneser, 1993)

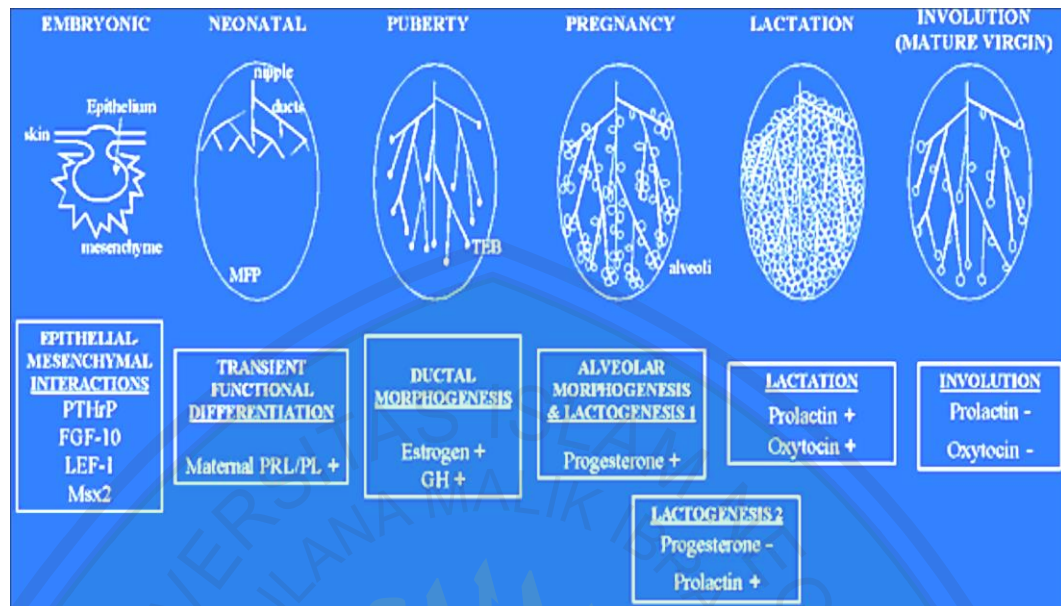
Bentuk kelenjar ambing mencit dapat dilihat pada gambar 2.3, lokasi kelenjar ambing mencit tersebar mulai dari bagian thorak atas sampai abdomen bagian bawah.

2.3.2 Anatomi dan Fisiologi

Mencit merupakan hewan yang tergolong dalam hewan tingkat tinggi yang melakukan perkembangbiakan melalui proses perkawinan dengan alat kelamin, sehingga fungsi alat reproduksi sangat ditentukan oleh anatominya. Alat reproduksi hewan betina dibagi menjadi dua, yaitu alat kelamin primer dan sekunder. Alat kelamin primer terdiri dari ovarium yang berfungsi menghasilkan ovum dan hormon betina, sedangkan alat kelamin sekunder terdiri dari tuba falopii, uterus, servix, vagina dan vulva. Alat-alat ini memiliki fungsi sebagai penerima dan pemersatu sel kelamin aksesori, yaitu ambing. Ambing berfungsi untuk mensekresikan susu untuk makanan pertama anak (Guyton, 1987).

Kelenjar susu dianggap homolog dengan kelenjar keringat, karena keduanya berasal dari kulit yang tumbuh kedalam. Cara penunjukan embrionalnya sama pada kedua jenis kelamin. Pada hewan mamalia, perkembangan ambing terjadi saat umur fetus 7 sampai 8 minggu. Pembentukan puting susu terjadi pada bulan ke 5. Pertumbuhan ambing ini akan terus berlangsung hingga fetus dilahirkan dan menjadi dewasa. Setelah dewasa ambing akan berkembang sejalan dengan perubahan sekresi hormon-hormon reproduksi dan saat hewan bunting (Toelihere, 1985).

Perkembangan kelenjar ambing mulai dari embrio sampai involusi kelenjar ambing dapat dilihat pada gambar di bawah ini:

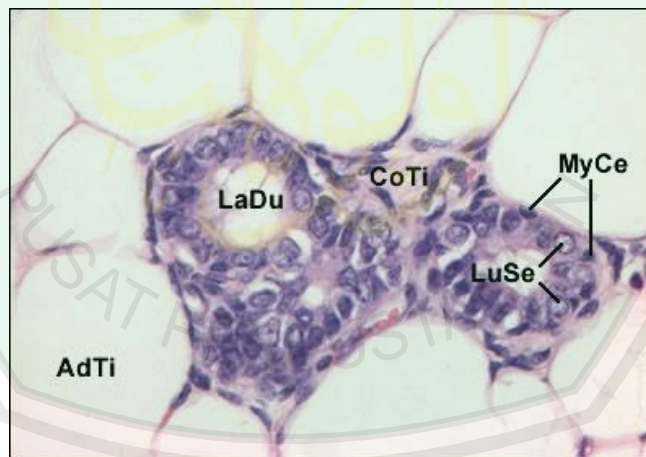


Gambar 2.4 Perkembangan Kelenjar Ambing (Geneser, 1993)

Perkembangan kelenjar mammae dimulai saat masih dalam kandungan terbentuk dari penebalan garis *ektoderm* kulit. Kemudian akan timbul tonjolan epitel epidermal ke dalam yang dikelilingi oleh kondensasi *mesenkim*. Tonjolan epitel tersebut akan berpoliferasi menjadi beberapa tonjolan sekunder dan membentuk saluran, bercabang beberapa kali sebelum lahir. Segera setelah lahir, kelenjar mammae anak masih dipengaruhi oleh maternal prolaktin yang mencapai sirkulasi darah anak melalui plasenta. Pada saat pubertas, kelenjar mammae mengalami pertumbuhan dan perkembangan atas pengaruh hormon estrogen dan hormon pertumbuhan. Hormon progesteron berperan lebih pada masa kehamilan untuk pertumbuhan dan perkembangan sel alveoli kelenjar mammae. Setelah partus, hormon reproduksi betina ini menurun dan hormon prolaktin dengan hormon oksitosin akan mempengaruhi produksi susu. Kedua hormon ini akan kembali menurun saat induk memasuki masa involusi (Geneser, 1993).

2.3.3 Histologi Kelenjar Mammae

Kelenjar mammae merupakan kelenjar alveolar, kompleks, bercabang (pada wanita terdiri atas 15 sampai 25 lobus), yang dipisahkan oleh jaringan ikat interlobaris yang padat dan lemak. Tiap lobus berisi masing-masing kelenjar dengan saluran keluarnya yang disebut duktus laktiferus, mempunyai lubang keluarnya sendiri pada puting susu. Duktus laktiferus mempunyai dua lapisan epitel, yaitu sel-sel basal yang berbentuk kubis dan sel-sel fisial yang berbentuk kolumnar. Pada muaranya, epitel melanjutkan diri ke epitel berlapis gepeng. Di bawah areola, duktus laktiferus melebar membentuk sinus laktiferus yang berfungsi reservoir untuk susu dan kanal bermuara pada puting susu (Geneser, 1993).

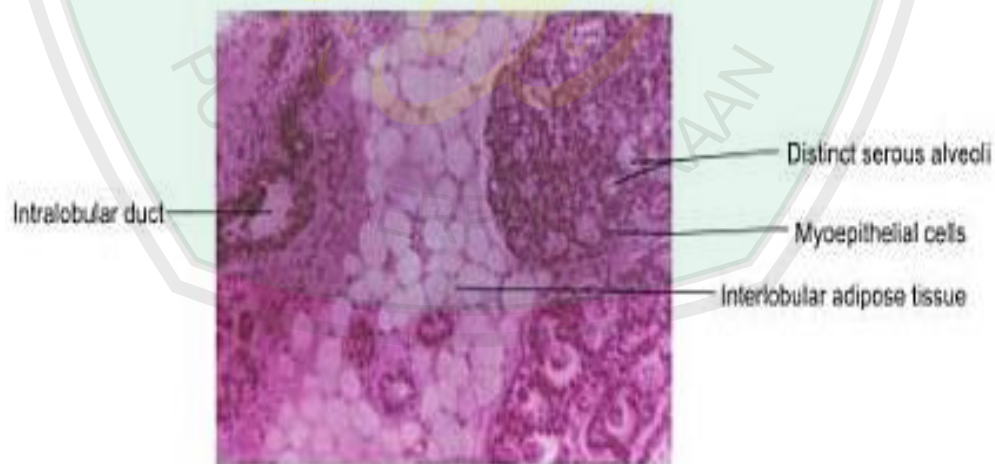


Gambar 2.5 Duktus laktiferus tikus. AdTi: Adipose tissue; CoTi: Connective tissue; LaDu: Lactiferous duct; LuSe: Luminal secretory cells; MyCe: Myoepithelial cells. (Treuting *et al.*, 2012)

Percabangan duktus laktiferus membentuk duktus intralobaris dan dibatasi oleh epitel selapis kolumnar yang secara bertahap menjadi selapis kubus di saluran keluar intralobaris yang terkecil. Antara epitel dan membran basalis selalu

terdapat lapisan sel-sel mioepitel. Percabangannya dikelilingi oleh jaringan ikat longgar tanpa lemak. Tiap lobus terdiri dari beberapa lobulus, yang terdiri atas percabangan terkecil dengan jaringan ikat longgar intralobaris. Jaringan ikat padat masuk diantara pembagian kelenjar ini yang juga disebut interlobaris seperti memisahkan tiap lobus. Berkas jaringan ikat yang lebih besar ini akan membentuk ligamentum supensorium atau ligamentum cooper (Geneser, 1993).

Unit sekretori terdiri atas alveoli yang dibatasi oleh epitel kubus atau kolumnar. Seperti kelenjar sekretoris, lapisan sel-sel mioepitel terdapat diantara epitel kelenjar dan membran basalis. Sel-sel mioepitel membungkus alveoli kelenjar beserta cabang-cabangnya dan berkaitan dengan sel mioepitel di kelenjar keringat. Sekeliling saluran keluar, sel-sel mioepitel tidak bercabang dan tersusun longitudinal (Geneser, 1993).



Gambar 2.6 Histologi Kelenjar Mammae Manusia (Halim, 2009)

Alveoli dan duktus-duktus dikelilingi oleh sel-sel kontraktif mioepitelial. Sel-sel ini mirip serabut otot polos dan berhubungan dengan epitelium parenkim

kelenjar ambing, yang membentuk penutup menyerupai keranjang dan alveoli dan duktus-duktus. Sel-sel ini berkontraksi ketika terjadi pengeluaran susu (Frandsen, 1992).

2.5 Kanker

Pada zaman yang serba modern dan instan ini, manusia banyak di hadapkan dengan berbagai masalah. Salah satunya adalah masalah kesehatan. Masalah kesehatan itu muncul akibat perubahan pola makan dan kebiasaan makan seseorang. Mayoritas dari masyarakat lebih suka mengkonsumsi makanan yang cepat saji/instan dan makanan-makanan yang tinggi kalori serta lemak. Perubahan pola konsumsi makanan ini dapat meningkatkan efek negatif terhadap kesehatan dan kondisinya diperparah dengan manusia sering mengabaikan kesehatannya sehingga muncul berbagai penyakit-penyakit komplek yang cenderung mematikan. Salah satu contohnya adalah penyakit kanker yang pada saat ini menjadi pembunuh nomor satu di dunia (Erik, 2005).

Rasulullah SAW bersabda:

نِعْمَتَانِ مَغْبُورٌ فِيهِمَا كَثِيرٌ مِنَ النَّاسِ، الصَّحَّةُ وَالْفَرَاغُ

”Ada dua kenikmatan kebanyakan manusia tertipu karenanya, yaitu nikmat sehat dan waktu senggang” (HR. Bukhari)

Berdasarkan hadist di atas, Rasulullah SAW mengingatkan kepada kita bahwa (نِعْمَتَانِ مَغْبُورٌ فِيهِمَا كَثِيرٌ مِنَ النَّاسِ) “dua jenis kenikmatan yang kebanyakan manusia tertipu karenanya” dari hadist tersebut kita bisa menilai betapa pentingnya kesehatan bagi manusia. Sebagaimana sabda Rasulullah SAW.

Rasulullah SAW bersabda: “*Kesehatan merupakan salah satu hak bagi tubuh manusia*”. Dengan menjaga kesehatan manusia telah menjalankan apa yang telah menjadi fitrah seorang manusia yaitu sebagai khalifah di muka bumi. Sebagai khalifah di muka bumi, manusia dibekali akal oleh Allah SWT, disamping sebagai insting yang mendorong manusia untuk mencari segala sesuatu yang dibutuhkan untuk melestarikan hidupnya seperti makan, minum dan tempat berlindung. Akal tersebut dapat digunakan manusia untuk mendapatkan segala sesuatu yang dibutuhkan untuk menjaga kesehatan.

Kanker (karsinoma) merupakan suatu penyakit kompleks yang terjadi karena adanya perubahan yang mendasar dalam fungsi biologis sel sehingga menjadi mandiri dalam signal pertumbuhan, tidak peka terhadap sinyal anti pertumbuhan, resisten terhadap apoptosis, efek pada perbaikan DNA, memiliki potensi replikasi yang tidak terbatas, angiogenesis, invasi dan metastasis ke jaringan lain (Kumar, 2004).

Istilah lain yang digunakan untuk menyebut kanker di dunia medis adalah neoplasma dan tumor. Neoplasma berasal dari bahasa Yunani *neos* 'baru' dan *plasma* 'pembentukan.' Tumor berasal dari bahasa Latin *tumere* yang artinya pembengkakan. Ketiga istilah ini (kanker, neoplasma, dan tumor) sering kali dipakai untuk menggambarkan hal yang sama, meski kenyataannya berbeda. Tumor merupakan penamaan bagi setiap bentuk abnormal dari massa sel yang tidak mengalami inflamasi dan tidak memiliki fungsi fisiologis. Neoplasma diartikan dengan lebih sempit, yakni sebagai pertumbuhan sel baru yang tidak memiliki fungsi fisiologis. Tingkat keganasan tumor dibagi menjadi dua, yakni

jinak dan ganas. Tumor jinak merupakan jenis tumor yang tidak menyebar ke jaringan yang berdekatan, tidak bermetastasis menjadi lebih besar, dan bisa dihilangkan dengan pembedahan minor. Tumor ganas yang disebut kanker, merupakan neoplasma dengan ciri-ciri bersifat menyebar ke jaringan lain, bermetastasis, dan menyebabkan kematian bagi inang (penderita). Kanker tergolong karsinoma apabila berasal dari jaringan epitel dan tergolong sarkoma (*sarcoma*) apabila berasal dari jaringan mesenkim (*mesenchymal*). Nodul merupakan tonjolan yang berbentuk melingkar atau tak beraturan. (Mish, 1990; Alison, 2003)

2.5.1 Penyebab Kanker

Mutasi gen pada organisme terjadi akibat adanya faktor yang menyebabkan kerusakan gen (Robbin, 2007):

1. Konstitusi Genetika

Konstitusi genetika berupa kerusakan struktur dan atau kerusakan fungsi dan sistem kerja. Kerusakan struktur berupa perubahan urutan, sisipan atau pengurangan nukleotida, perpindahan gen maupun persilangan sebagian kromosom. Kerusakan fungsi dan sistem kerja yang menentukan kemampuan tubuh untuk memperbaiki kerusakan gen dalam kromosom, menetralisasi karsinogen yang masuk ke dalam tubuh, menjaga imunitas tubuh dan mematikan sel kanker yang baru terbentuk.

2. Karsinogenesis

Zat yang dapat menimbulkan kanker, Karsinogen kimiawi (Sarjadi, 2000):

- a. Basa analog, berpengaruh saat repair *Deoxiribonukleotida Acid* (DNA), yang digunakan basa analog bukan basa yang sebenarnya
- b. *Alkilating agent*, penambahan alkil pada nukleotida sehingga merubah ekspresi DNA
- c. *Hidroksilating agent*, menghidroksilasi DNA
- d. *Deaminating agent*, pengurangan gugus amin
- e. *Intercalating agent*, agent yang menyela urutan DNA

3. Sinar Ionisasi

Hanya Ultraviolet B (UVB) yang bersifat karsinogen. UVA mempunyai panjang gelombang pendek, tidak menembus kulit. UVC punya daya tembus kulit lebih poten dan lebih bersifat mutagen dibandingkan UVB, tetapi UVC sudah diblok oleh atmosfer. Cara UVB merubah gen (Sarjadi, 2000):

- a. Menimbulkan formasi dimer pirimidin sehingga dalam transkripsi mRNA tidak dapat membaca
- b. Menekan viabilitas dan fungsi limfosit
- c. Menyebabkan mutasi Ras dan TP53

Mekanisme ionisasi radiasi berlangsung melalui 2 cara (Sarjadi, 2000):

- a. Secara langsung merusak DNA sehingga menyebabkan mutasi gen
- b. Efek dari ionisasi air dan elektrolit yang menghasilkan radikal hidroksil yang dapat merusak membran sel, DNA maupun protein sel

4. Infeksi Virus

Protein DNA virus setelah menembus membran sel mengadakan fusi dengan protein DNA hospes menimbulkan mutasi gen. Manifestasi timbulnya kanker tergantung sistem imunitas tubuh dan mekanisme penghindaraan virus.

5. Keadaan klinis tertentu yang merupakan predisposisi terjadinya neoplasma ganas:

- a. Replikasi sel generatif persisten: misal pada karsinoma sel squamosa di tepi suture atau fistula kulit atau pada luka kulit yang tidak tumbuh – tumbuh
- b. Proliferasi hiperplastik dan displastik: karsinoma bronkogenik pada mukosa dispatik akibat kebiasaan merokok
- c. Gastritik atropi kronik: karsinoma lambung pada anemia pernisiiosa

2.5.2 Jenis Kanker

Jenis kanker dapat dikelompokkan menjadi kategori yang lebih besar (*National Cancer Institute*, 2010). Kategori utama dari kanker adalah:

1. Karsinoma, yaitu kanker yang dimulai dari jaringan kulit atau di dalam jaringan yang berbaris maupun menutupi organ dalam
2. Sarkoma, yaitu kanker yang dimulai pada tulang, kartilago, lemak, otot, pembuluh darah maupun jaringan penghubung atau pendukung lainnya
3. Leukimia, yaitu kanker yang dimulai pada jaringan pembentuk darah seperti sumsum tulang dan menyebabkan jumlah produksi sel darah abnormal meningkat dalam jumlah besar dan memasuki sistem sirkulasi darah

4. Limfoma dan myeloma, yaitu kanker yang terjadi pada sel yang termasuk dalam sistem imun atau kekebalan tubuh
5. Kanker pada sistem saraf pusat, yaitu kanker yang dimulai pada jaringan otak dan tulang belakang

2.5.3 Tahapan Pembentukan Sel Kanker

Beberapa konsep dasar tentang mekanisme terjadinya kanker telah banyak diajukan. Di antaranya adalah Doll's nature, nature and luck dan teori promotion and initiation.

1. Doll's nature, Nurture and Luck

Nature yang dimaksud adalah bawaan genetika dari individu semenjak lahir, misalnya orang kulit putih lebih berkemungkinan menderita kanker kulit daripada berkulit berwarna. Nurture berkaitan dengan apa yang dilakukan sejak lahir dan luck berkaitan dengan nasib atau faktor kemungkinan.

Gabungan ketiga faktor inilah yang menentukan terjadinya kanker. Antara nature dan nurture, faktor nurture kelihatan menonjol pada kanker tertentu dan sebaliknya faktor nature menonjol pada aspek lain terjadinya kanker. Misalnya dari riwayat keluarga wanita yang memiliki anggota keluarga penderita kanker payudara maka resikonya 2-3 kali lebih tinggi dari pada wanita yang tidak memiliki anggota keluarga penderita kanker payudara.

2. Teori *Promotion* dan *Initiation*

Sel – sel kanker dibentuk dari sel – sel normal dalam suatu proses kompleks yang disebut transformasi, yang terdiri dari tahap inisiasi dan promosi. Teori *promosi-inisiasi* menyatakan bahwa langkah pertama karsinogenesis adalah

mutasi menetap dari DNA sel selama transkripsi DNA. Agar kanker dapat terbentuk dari kejadian awal ini, maka harus ada interaksi yang berlangsung lama bagi sel tersebut dengan berbagai zat promotor (zat yang merangsang reproduksi dan pembelahan sel) (Junaidi, 2007):

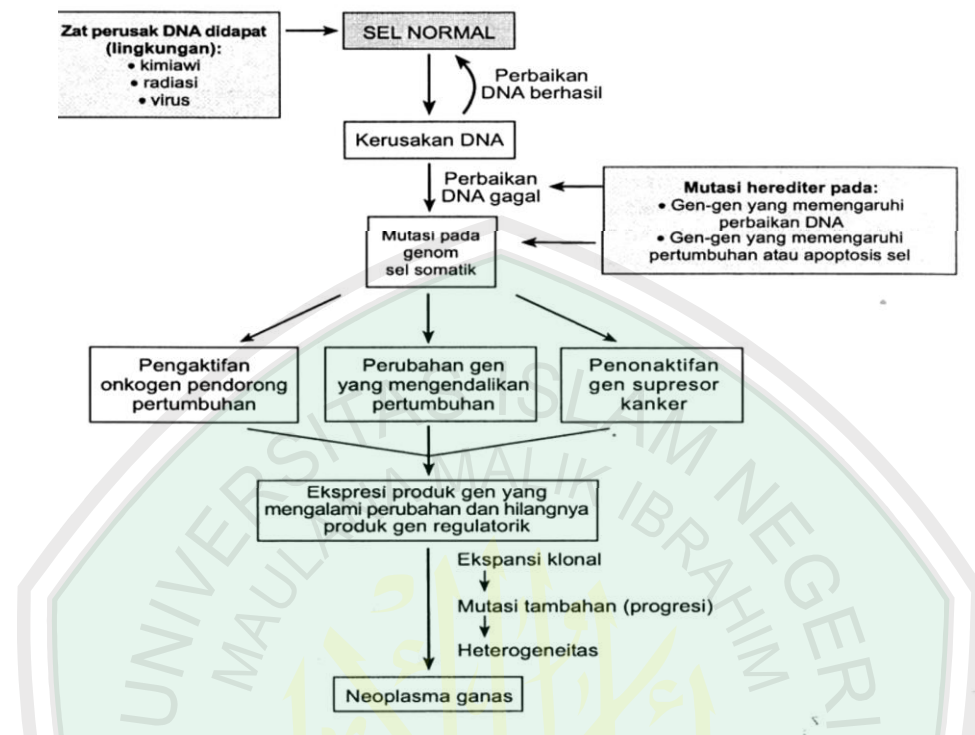
a. Fase Inisiasi

Pada tahap inisiasi suatu perubahan dalam bahan genetik sel yang memancing sel menjadi ganas. Perubahan dalam bahan genetik sel ini disebabkan oleh suatu agen yang disebut karsinogen, yang bisa berupa bahan kimia, virus, radiasi (penyinaran) atau sinar matahari. Tetapi tidak semua sel memiliki kepekaan yang sama terhadap suatu karsinogen. Kelainan genetik dalam sel atau bahan lainnya yang disebut promotor, menyebabkan sel lebih rentan terhadap suatu karsinogen. Bahkan gangguan fisik menahun pun bisa membuat sel menjadi lebih peka untuk mengalami suatu keganasan

Pada tahap inisiasi sel normal yang terpajan karsinogen ada 3 hal yang akan terjadi *Repair* DNA, menjadi normal kembali, sel mati atau menjadi mutasi (Singletary *et al.*, 1998).

b. Fase Promosi

Pada tahap promosi, suatu sel yang telah mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas. Sel yang belum melewati tahap inisiasi tidak akan terpengaruh oleh promosi. Karena itu diperlukan beberapa faktor untuk terjadinya keganasan (gabungan dari sel yang peka dan suatu karsinogen).



Gambar 2.7 Skema mekanisme perubahan *malagnasi/keganasan* pada sel normal (Robbins, 2007)

2.4.4 Penyebaran sel kanker

Penyebaran sel kanker dari tumor primer terjadi melalui dua proses utama (Otto, 2005):

1. Penyebaran langsung ke area didekatnya (*Invasi*)

Invasi langsung adalah kemampuan tumor untuk menembus dan merusak jaringan sekitar

- a. Faktor angiogenesis tumor, suatu substansi yang disekresikan oleh sel kanker, merangsang pembentukan kapiler baru, merangsang laju pertumbuhan dan invasi jaringan lokal.

- b. Tekanan mekanis dan laju pertumbuhan tumor, replikasi tidak terkontrol menghasilkan massa tumor terbungkus padat dan meluas yang memberi tekanan pada jaringan sekitar.
- c. Motilitas sel dan hilangnya adhesivitas selular, mempunyai kecenderungan untuk bergerak dan meningkatkan dispersi sel tumor
- d. Enzim yang disekresikan tumor, menyebabkan destruksi barier jaringan normal memungkinkan invasi sel kanker
- e. Penyemaian serosa, sel menyebar setempat ke dalam jaringan dan menembus rongga tubuh misal paru-paru, ovarium, pleura dan rongga peritoneal.
- f. Instrumentasi bedah, sel tumor dapat disemaikan oleh jarum pada saat mereka diangkat, atau manipulasi tumor selama pembedahan dapat melepaskan sel ke dalam sirkulasi.

2. Penyebaran metastatik ke jaringan bukan didekatnya

Proses ini memungkinkan pelepasan sel dari tempat primer dan menyebar serta melekat pada struktur yang jauh dari asalnya. Urutan kejadian pada proses metastatik melalui saluran hematogen (diseminasi sel tumor melalui vena atau arteri) sebagai berikut:

- a. Pertumbuhan dan perkembangan tumor primer
- b. Angiogenesis pada tempat primer
- c. Pelepasan
- d. Sirkulasi sel tumor
- e. Penempelan sel tumor pada endotelium vaskular

- f. Predileksi tempat
- g. Keluar dari sirkulasi (ekstravasasi)
- h. Angiogenesis implan metastatik

Proses metastasis meliputi invasi tumor pada sistem limfatik, pembuluh darah, atau rongga tubuh yang diikuti oleh transportasi dan pertumbuhan massa sel tumor sekunder yang tidak berhubungan dengan tumor primer (Mitchell, 2009).

2.6 Kanker Kelenjar Mammae

2.6.1 Epidemiologi Kanker Kelenjar Mammae

Kanker payudara adalah keganasan tersering dan penyebab kematian tertinggi pada wanita di dunia karena kanker. *The US Centre for Disease Control and Prevention* melaporkan bahwa di Amerika Serikat kanker payudara menempati peringkat ketujuh dari sepuluh besar penyebab kematian pada wanita. Sampai saat ini belum ada data statistik yang akurat di Indonesia, namun dari data berbagai rumah sakit yang ada menunjukkan 100 per 100.000 penduduk yang terserang kanker payudara. Selain itu kanker payudara menduduki urutan kedua dari seluruh keganasan pada wanita (Kusumowardojo, 2004).

2.6.2 Gejala Kanker Kelenjar Mammae

Kanker payudara (Karsinoma payudara) lebih sering terjadi pada wanita berusia 40 tahun ke atas, lebih banyak menyerang payudara sebelah kiri, dan lebih sering menyerang pada bagian atas payudara (dekat lengan). Selain itu, ada beberapa gejala kanker payudara yang dapat dilihat (Wijaya, 2012):

1. Adanya benjolan atau massa pada payudara (dapat diraba)
2. Perubahan simetri atau bentuk payudara dari sebelumnya
3. Adanya luka di sekitar puting susu dan di sekitarnya yang susah sembuh
4. Adanya cairan (darah, nanah) yang keluar dari puting susu
5. Perubahan pada puting susu, seperti gatal, terasa kebakar, dan retraksi (Tertarik ke dalam)
6. Adanya kertaan – kertaan (seperti jeruk purut) pada kulit payudara

2.6.3 Deteksi Kanker Kelenjar Mammae

Deteksi keberadaan penyakit ini dapat dilakukan melalui pemeriksaan mandiri payudara, pemeriksaan fisik oleh dokter, *mamografi*, *rontgen*, MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), biopsi, pencitraan infra merah digital, pemeriksaan darah, PET (*Positron electron transmission*) dan pemeriksaan genetik (Tjidarbumi, 2002; Ranasamita, 2008).

Kelenjar getah bening aksilaris merupakan tempat awal metastasis dari keganasan payudara primer dan pengangkatannya pada pembedahan serta pemeriksaan lanjutan memberikan informasi *prognostik* yang penting selain menjadi dasar pemilihan pengobatan *ajuvan* (Faiz dan David, 2002).

Melalui pemeriksaan yang disebut *mammogram*, tipe – tipe kanker payudara dapat dikategorikan menjadi (Kent dan Carr, 2006):

1. Kanker Payudara *Non-Invasive*. Kanker ini terjadi pada kantung susu, yaitu penghubung antara kelenjar yang memproduksi susu (alveolus)

dan puting susu. Dalam kondisi ini. Kanker belum menyebar ke bagian luar jaringan kantung susu.

2. Kanker Payudara *Invasive*. Kanker payudara ini telah menyebar ke bagian luar kantung susu dan menyerang jaringan di sekitarnya, bahkan bisa menyebar ke bagian-bagian tubuh lainnya, seperti kelenjar lumpa, melalui peredaran darah.

2.6.4. Stadium Kanker Kelenjar Mammae

Kanker payudara berdasarkan rekomendasi *Komisi Gabungan Amerika* dapat dibagi menjadi empat stadium mulai dari stadium satu (yang paling ringan) hingga empat. Klasifikasi didasarkan atas diameter kanker, metastasis, kondisi kulit, dan banyaknya nodul kanker (Tjidarbuni dan Mangunkusumo 2002).

Dibawah ini pembagian stadium klinis Potman yang disesuaikan dengan aplikasi klinik (Otto, 2006):

- Stadium I : Tumor terbatas dalam payudara, bebas dari jaringan sekitarnya, tidak ada klasifikasi infiltrasi berkulit dan jaringan dibawahnya. Besar tumor 1-2 cm KGB(Kelenjar Getah Bening) regional belum teraba.
- Stadium II : Sama dengan stadium I, besar tumor 2-5 cm, sudah ada KGB aksila (+), tetapi masih bebas dengan diameter kurang 2 cm
- Stadium IIIA : Tumor berukuran 5-10 cm, tetapi masih bebas dari jaringan sekitarnya, KGB aksila masih bebas satu sama lain.
- Stadium IIIB : Tumor meluas dalam jaringan payudara ukuran 5-10 cm, fiksasi pada kulit/dinding dada, kulit merah dan ada edema (lebih dari

1/3 permukaan kulit payudara), ulserasi, nodul satelit, KGB aksila melekat satu sama lain atau ke jaringan sekitarnya dengan diameter 2-5 cm dan belum ada metastasis jauh.

Stadium IV : Tumor seperti stadium I, II atau III tetapi sudah disertai dengan KGB *aksila supraklavikula* dan metastasis jauh.

2.7 7,12-Dimethylbenz (α) Antrasen sebagai Karsinogen

Senyawa DMBA merupakan suatu karsinogen dengan rumus empiris $C_{20}H_{16}$, berat molekul 256,34 gr/mol, dan titik leleh 122-123°C. Warna bubuk hidrokarbon poliaromatik (*polyaromatic hydrocarbon/PAH*) ini adalah kuning hingga kuning kecoklatan dengan sedikit kandungan warna hijau. Senyawa ini dalam metabolisme hewan pengerat akan beraksi dengan sitokrom p-450 untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA pada sel yang aktif membelah sehingga menyebabkan *DNA adduct* (Sigma-Aldrich, 2007).

Karsinogen (*carcinogene*) adalah bahan yang dapat memicu terjadinya kanker atau keganasan. Karsinogen dapat mempengaruhi DNA atau suatu protein yang berperan pada pengaturan siklus pembelahan sel, seperti *protooncogene* atau tumor *supressorgene*. Pada umumnya karsinogen dapat dibedakan menjadi tiga kelompok yaitu bahan kimia, radiasi dan virus. Ketiga kelompok ini selalu ada di alam, dan diperkirakan akan mengalami peningkatan yang tajam selaras dengan perkembangan budaya atau perilaku manusia (Sudiana, 2008).

Berbagai tipe dan contoh karsinogen pada manusia dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 2.2 Jenis dan Contoh Karsinogen pada Manusia (Schulz, 2005)

Jenis Karsinogen	Contoh
Karsinogen Kimia	nikel, kadmium, arsen, <i>nitrosamines</i> , trikloroetilen, <i>arylamine</i> , spesies oksigen reaktif
Karsinogen Fisika	iradiasi UV (Terutama UV B), radiasi ion
Karsinogen Biologi	virus <i>Human papilloma</i> (Contohnya strain 16), virus Epstein- Barr, virus hepatitis B, dll
Proses endogen	Reaksi metabolik yang menghasilkan spesies oksigen reaktif, inflamasi kronis

Keberadaan karsinogen ini umumnya mengakibatkan mutasi gen dan meningkatkan ekspresi gen (Meiyanto *et al.*, 2007). Senyawa DMBA menurut Burchiel *et al* (1993), 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*.

N-metil-N-nitrosurea (MNU) merupakan suatu direct-acting alkylating agent yang akan mengalkulasi DNA tanpa membutuhkan aktifitas metabolisme (Purwanto dan Achmad, 1999).

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 *et al.*, 2003)

Meiyanto *et al* (2007), menegaskan 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; Russo, 1986).



Gambar 2.8 Penampakan fisik payudara tikus yang mengalami kanker payudara dengan induksi zat karsinogenik DMBA (Ranasasmita, 2008)

2.8 Hewan Mencit (*Mus musculus*)

2.8.1 Keistimewaan yang Terdapat Pada Mencit (*Mus musculus*)

Allah melengkapi manusia dengan akal pikiran untuk menjalankan tugas manusia sebagai kholifah di muka bumi, sehingga manusia harus menggunakan akal dan pikirannya itu untuk senantiasa belajar dan memahami fenomena berbagai keanekaragaman dari hewan. Keanekaragaman hewan yang diciptakan oleh Allah memiliki perilaku yang berbeda-beda, sebagaimana dijelaskan dalam surat An-Nuur ayat 45:

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ ۖ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ ۚ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ ۚ تَخْلُقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ ۚ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ﴿٤٥﴾

“Dan Allah Telah menciptakan semua jenis hewan dari air, Maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaki-Nya, Sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu”(QS. An-Nuur/24: 45).

Pada Ayat tersebut (فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ), Allah menciptakan hewan sebagian ada yang berjalan di atas perutnya contohnya cacing, ular, dan lain-lain. (وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ), dan sebagian ada yang berjalan dengan dua kaki contohnya bebek, ayam, burung dan lain-lain. (وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ), dan sebagian lainnya ada yang berjalan dengan empat kaki contohnya hewan mamalia salah satunya mencit. Menurut tafsir *Al-Misbah*, Semua berjalan sesuai dengan tabiat penciptaannya dan masing-masing memiliki keistimewaan yang dibekali oleh Allah. Semuanya bertasbih kepada Allah “Tapi kalian takkan memahami (cara) mereka bertasbih kepada-Nya”.

Pada penelitian ini hewan coba yang digunakan adalah Mencit (*Mus musculus*). Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu hewan percobaan di laboratorium yang biasa disebut tikus putih, hewan ini dapat berkembang biak secara cepat dan dalam jumlah yang cukup besar (Smith, 1997). Mencit termasuk hewan pengerat (*Rodentia*) yang cepat berbiak, mudah dipelihara dalam jumlah

banyak, bervariasi genetiknya, cukup besar, anatomi serta fisiologinya terkarakteristik dengan baik (Smith, 1997).

Mencit yang dipelihara di Laboratorium sebenarnya masih satu famili dengan mencit liar. Sedangkan mencit yang sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan – hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Mencit memiliki ciri-ciri mata berwarna merah, kulit berpigmen, berat badan bervariasi, tetapi umumnya pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Mencit dewasa dapat mencapai 30-40 gram pada umur enam bulan atau lebih. Jantung terdiri dari empat ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Peningkatan temperatur tubuh tidak mempengaruhi tekanan darah, sedangkan frekuensi jantung, *cardiac output* berkaitan dengan ukuran tubuhnya. Hewan ini memiliki karakter yang lebih aktif pada malam hari dari pada siang hari. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencitlah yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2004).

Az-Zabidi (1997), menyatakan bahwa Nabi Muhammad SAW bersabda

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ قَالَ: قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ فَقَدْ تَأْتِي أُمَّةٌ مِنْ بَنِي إِسْرَائِيلَ لَا يَدْرِي مَا فَعَلَتْ وَلَا أَرَاهَا إِلَّا الْفَارَ الْأَتْرُونَهَا إِذَا وَضَعَ لَهَا أَلْبَانُ الْإِبِلِ لَمْ تَشْرَبْ بِهِ وَإِذَا وَضَعَ لَهَا أَلْبَانُ الشَّتَاءِ شَرِبَتْهُ قَالَ أَبُو هُرَيْرَةَ فَحَدَّثَنِي هَذَا الْحَدِيثَ كَعَبًا

“Dari Abu hurairah berkata: Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa Salam bersabda: “sekelompok umat dari bani Isroil hilang lenyap, tanpa diketahui sebab apa yang dikerjakan dan tidak terlihat kecuali (dalam bentuk) tikus. Tidaklah kamu lihat jika (tikus itu) diberi susu unta ia tidak akan meminumnya, tetapi jika diberi susu kambing ia meminumnya (HR. Bukhairah&Muslim).

Hadist tersebut menjelaskan bahwa (tikus) mencit perlu diperhatikan kualitas makannya. Jika ia tidak mau diberi minum susu unta maka jangan diberi minum susu unta, dan jika mau diberi minum susu kambing maka berilah susu kambing. Maka sebagai hewan coba mencit harus diberi makanan sesuai dengan yang paling disukai dan baik untuk kondisi tubuhnya.

Mencit (*Mus musculus*) membutuhkan makanan setiap harinya sekitar 3-5 gram perhari. Diantaranya faktor yang perlu diperhatikan dalam memberikan makanan kepada mencit yaitu kualitas bahan pangan terutama daya cerna dan palatabilitas. Hal ini dikarenakan kualitas makanan mencit akan mempengaruhi terhadap kondisi mencit secara keseluruhan diantaranya kemampuan untuk tumbuh, berbiak ataupun perlakuan terhadap pengobatan (Smith, 1997).

Komposisi makanan yang baik bagi mencit adalah: protein 20-25%, lemak 10-12%, pati 45-55%, serat kasar 4% atau kurang dan abu 5-6%. Selain itu makanan mencit harus berisi vitamin A (15.000-20.000 IU/Kg), tiamin (15-20mg/Kg), riboflavin (8 mg/kg), pantotenat (20 mg/kg), vitamin B12 (30 ug/Kg), biotin (80-200ug/Kg), pirridoksin (5 mg/kg), inositol (10-1.000 mg/kg), dan kolin (20gr/Kg). Setiap hari mencit dewasa membutuhkan minum 4-8 ml air. Air minum yang baik untuk mencit dapat ditambahkan obat supaya steril yaitu klor dalam bentuk kloramin 5 mg/liter air, atau natrium hipoklorit, 5-10ppm dalam air (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Adapun data biologis mencit di laboratorium (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988):

Tabel 2.3. Data Biologis Mencit di Laboratorium

Lama hidup	1-2 tahun, bisa sampai 3 tahun
Lama bunting	19-21 hari
Umur disapih	21 hari
Umur dewasa	35 hari
Umur dikawinkan	8 minggu (jantan dan betina)
Berat dewasa	20-40 gr jantan; 18-35 gr betina
Berat lahir	0,5-0,1 gram
Jumlah anak	Rata – rata 6 bisa 15
Suhu (rektal)	36-39°C (rata-rata 37,9°C)
Konsumsi oksigen	2,38-4,48 ml/gr/jam
Volume darah	75-80 ml/kg
Sel darah merah	$7,7-12,5 \times 10^3/\text{mm}^3$
Sel darah putih	$6,0-12,6 \times 10^3/\text{mm}^3$
Trombosit	$150-400 \times 10^3/\text{mm}^3$
Hb	13-16/100ml
Kecepatan tumbuh	1gr/hari

2.8.2 Klasifikasi mencit (*Mus musculus*)

Menurut Astuti (2007) klasifikasi mencit (*Mus musculus*) adalah sebagai berikut:

Kerajaan: Animalia

Filum: Chordata

Kelas: Mammalia

Ordo: Rodentia

Famili: Muridae

Subfamili: Murinae

Genus: Mus

Spesies: *Mus musculus*