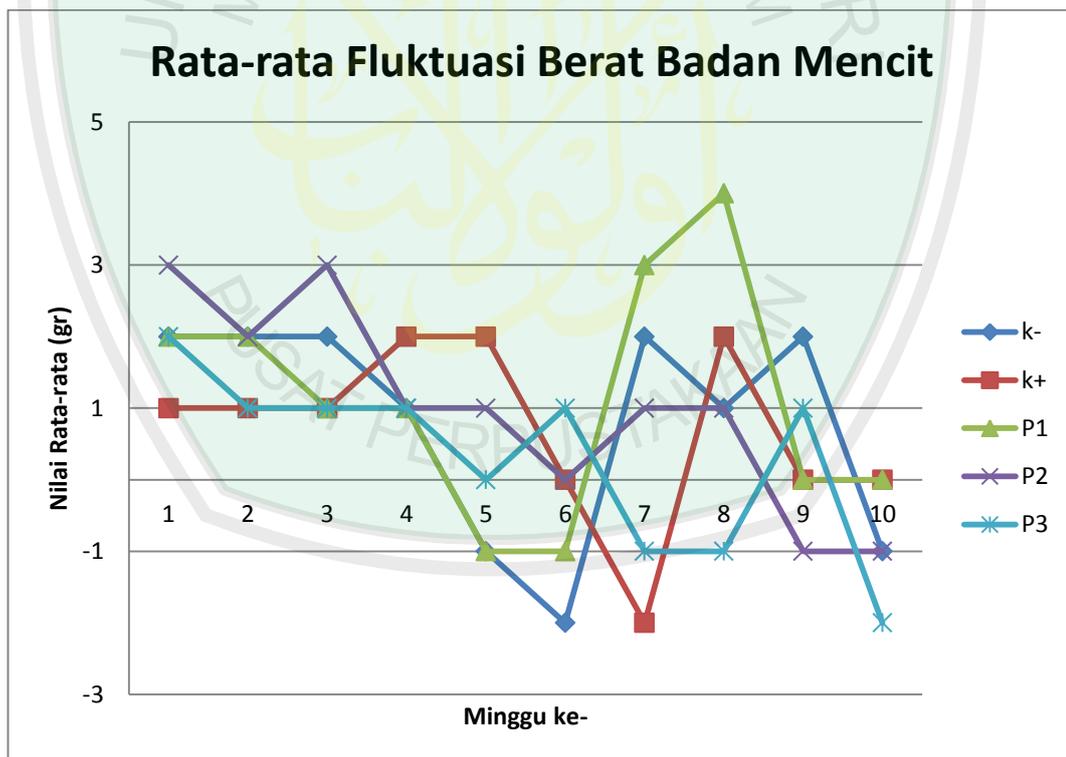


BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1.1 Fluktuasi Rata-rata Berat Badan Mencit

Berat badan mencit diamati tiap minggu, untuk memperoleh informasi perubahan berat badan. Perubahan berat badan diperoleh dengan cara mencari perubahan berat badan pada masing-masing perlakuan selama sepuluh minggu. Data hasil perhitungan rata-rata perubahan berat badan dapat dilihat pada gambar 4.1 dibawah ini:



Gambar 4.1 Grafik Rata-rata Perubahan Berat Badan Mencit pada Kelompok Kontrol Negatif, Kontrol Positif dan Kelompok Perlakuan 1, 2, dan 3 selama 10 minggu

Dari gambar 4.1 di atas diketahui rata-rata perubahan berat badan mencit (K-) kontrol negatif, pada minggu pertama (masa aklimatisasi) ($2\pm 0,82$), minggu ke dua (masa aklimatisasi) ($2\pm 0,5$) dan minggu ke tiga (pemberian pelarut ekstrak) ($2\pm 0,58$) perubahan berat badan relatif konstan kemudian menurun bertahap pada minggu ke empat (pemberian pelarut ekstrak) ($1\pm 1,29$), minggu ke lima (pemberian pelarut ekstrak dan pelarut DMBA) (1 ± 0) dan minggu ke enam (pemberian pelarut ekstrak dan pelarut DMBA) ($2\pm 0,58$). Lalu berat badan mencit mengalami kenaikan yang cukup signifikan pada minggu ke tujuh (pemberian pelarut ekstrak dan pelarut DMBA) ($2\pm 1,41$) dan kembali mengalami penurunan pada minggu ke delapan (pemberian pelarut ekstrak dan pelarut DMBA) ($1\pm 1,5$) serta kenaikan pada minggu ke sembilan (pemberian pelarut ekstrak dan pelarut DMBA) ($2\pm 0,58$) dan minggu ke sepuluh (pemberian pelarut ekstrak dan pelarut DMBA) ($1\pm 2,16$) berat badan mencit kembali turun.

Sedangkan kontrol positif (K+) pada minggu pertama (masa aklimatisasi) ($1\pm 0,5$), minggu ke dua (masa aklimatisasi) ($1\pm 1,71$), minggu ke tiga ($1\pm 0,58$) (pemberian pelarut ekstrak) dan minggu ke empat (pemberian pelarut ekstrak) ($2\pm 1,26$) tidak terjadi kenaikan berat badan yang signifikan. Namun pada minggu ke lima (pemberian pelarut ekstrak dan DMBA) ($2\pm 3,11$) dan ke enam (pemberian pelarut ekstrak dan DMBA) ($0\pm 0,96$) berat badan mencit mengalami penurunan bertahap. Pada minggu ke tujuh (pemberian pelarut ekstrak dan DMBA) ($2\pm 1,91$) dan ke delapan (pemberian pelarut ekstrak dan DMBA) ($2\pm 0,82$) berat badan mencit mulai naik, dan kembali mengalami penurunan pada

minggu ke sembilan (pemberian pelarut ekstrak dan DMBA) (0 ± 1) dan ke sepuluh (pemberian pelarut ekstrak dan DMBA) ($0\pm 0,58$).

Pada (P1) 100 mg/kg BB minggu pertama (masa aklimatisasi) ($2\pm 0,58$) dan ke dua (masa aklimatisasi) ($2\pm 1,91$) tidak mengalami perubahan berat badan. Namun, pada minggu ke tiga (pemberian ekstrak daun sirsak) ($1\pm 0,5$) mengalami penurunan dan perubahan berat badan, dan kembali konstan di minggu ke empat (pemberian ekstrak daun sirsak) (1 ± 1). Minggu ke lima (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1\pm 1,29$) berat badan mengalami penurunan dan kembali konstan pada minggu ke enam (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1\pm 0,58$). Perubahan berat badan terlihat penurunan secara signifikan pada minggu ke tujuh (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($3\pm 2,22$) dan kembali bertambah pada minggu ke delapan (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($4\pm 1,83$). Namun mengalami penurunan secara signifikan pada minggu ke sembilan (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($0\pm 1,53$) dan pada minggu ke sepuluh (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($0\pm 1,41$) berat badan kembali konstan.

Pada (P2) 150 mg/kg BB, minggu ke dua (masa aklimatisasi) ($2\pm 2,58$) berat badan mengalami penurunan bila dibandingkan dengan minggu pertama (masa aklimatisasi) ($3\pm 1,29$) dan kembali naik pada minggu ke tiga (pemberian ekstrak daun sirsak) ($3\pm 2,16$). Pada minggu ke empat (pemberian ekstrak daun sirsak) ($1\pm 4,92$) berat badan menurun dan kembali konstan pada minggu ke lima (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1\pm 1,29$). Pada minggu ke enam (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($0\pm 0,96$) dan ke tujuh (pemberian

ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1 \pm 1,71$) berat badan kembali mengalami penurunan dan penambahan berat badan. Namun pada minggu ke delapan (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1 \pm 0,82$) tidak terlihat perubahan berat badan. Pada minggu ke sembilan (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1 \pm 0,58$) berat badan kembali mengalami penurunan dan kembali konstan pada minggu ke sepuluh (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1 \pm 1,15$).

Pada (P3) 200 mg/kg BB, minggu ke dua (masa aklimatisasi) ($1 \pm 3,40$) berat badan mengalami penurunan bila dibandingkan pada minggu pertama (masa aklimatisasi) ($2 \pm 1,73$) dan minggu ke tiga (pemberian ekstrak daun sirsak) ($1 \pm 0,82$) hingga ke empat (pemberian ekstrak daun sirsak) ($1 \pm 2,52$) tidak terlihat adanya perubahan berat badan. Namun pada minggu ke lima (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($0 \pm 2,22$) dan ke enam (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1 \pm 1,89$) berat badan mengalami penurunan dan penambahan berat badan. Pada minggu ke tujuh (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1 \pm 1,15$) terjadi penurunan berat badan secara signifikan dan kembali konstan pada minggu ke delapan (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) (1 ± 1). Pada minggu ke sembilan (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) ($1 \pm 0,58$) dan sepuluh (pemberian ekstrak daun sirsak dan DMBA) (2 ± 1) berat badan mencit mengalami penambahan dan penurunan yang signifikan.

Data yang diperoleh diuji menggunakan analisis varian (ANOVA) satu arah dengan taraf signifikansi 1%. Ringkasan hasil statistik ANOVA satu arah pada masing-masing perlakuan tertera pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Ringkasan ANOVA satu arah pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap berat badan mencit (*Mus musculus*)

SK	db	JK	KT	F_{hitung}	F_{5%}
Perlakuan	3	8,235	2,745	0,671	2,67
Galat	153	626,313	4,094		
Total	156	634,548			

Pada tabel 4.1 diperoleh $F_{hitung} < F_{tabel}$. Berdasarkan hasil tersebut maka dapat disimpulkan bahwa pemberian DMBA dan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) tidak berpengaruh terhadap berat badan mencit (*Mus musculus*). Hal tersebut bisa saja terjadi selama perlakuan, akibat beberapa pengaruh eksternal seperti jumlah makanan dan minuman yang dikonsumsi sebelum dilakukan penimbangan, kondisi lingkungan dan stres akibat perlakuan.

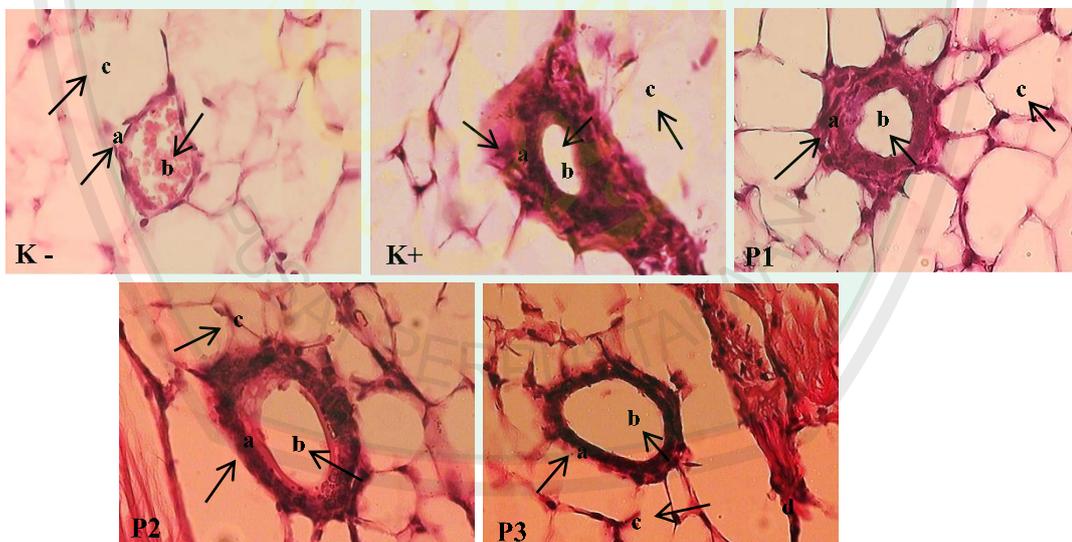
4.1.2 Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Tebal Epitel dan Diameter Lumen Duktus serta Alveoli Mammae Mencit (*Mus musculus*)

Pengaruh pemberian daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel epitel dan diameter lumen duktus serta alveoli mammae mencit menunjukkan hasil yang positif, yaitu terjadi penurunan proliferasi sel epitel duktus dan alveoli mammae mencit, yang diberi perlakuan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan DMBA. Serta pelebaran diameter lumen duktus dan alveoli mammae mencit, yang diberi perlakuan ekstrak dan sirsak (*Annona muricata* L.) dan DMBA. Seperti yang terpapar pada gambar 4.2 dan 4.3

Dari gambar 4.2 dapat disimpulkan bahwa. Pada kontrol negatif (K-) hanya memiliki dua lapis sel epitel dan diameter lumen terlihat lebih lebar. Berdasarkan buku *Text book of Histology* yang ditulis oleh Geneser (1993) duktus laktiferus

mempunyai dua lapisan epitel yaitu sel-sel basal yang berbentuk kubis dan sel-sel fisial yang berbentuk kolumnar.

Sedangkan pada kontrol positif (K+) terjadi proliferasi sel epitel duktus mammae menciit dan pada diameter lumen terlihat menyempit. Bila dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif, Pada P1 perlakuan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dosis 100 mg/kg BB, proliferasi sel epitel yang meningkat masih terlihat dan penyempitan daerah lumen terlihat jelas sedangkan pada gambar P2 dan P3 perlakuan dosis 150 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB, tingkat proliferasi sel epitel duktus semakin menurun dan daerah lumen semakin meluas pada pemberian 200 mg/kg BB

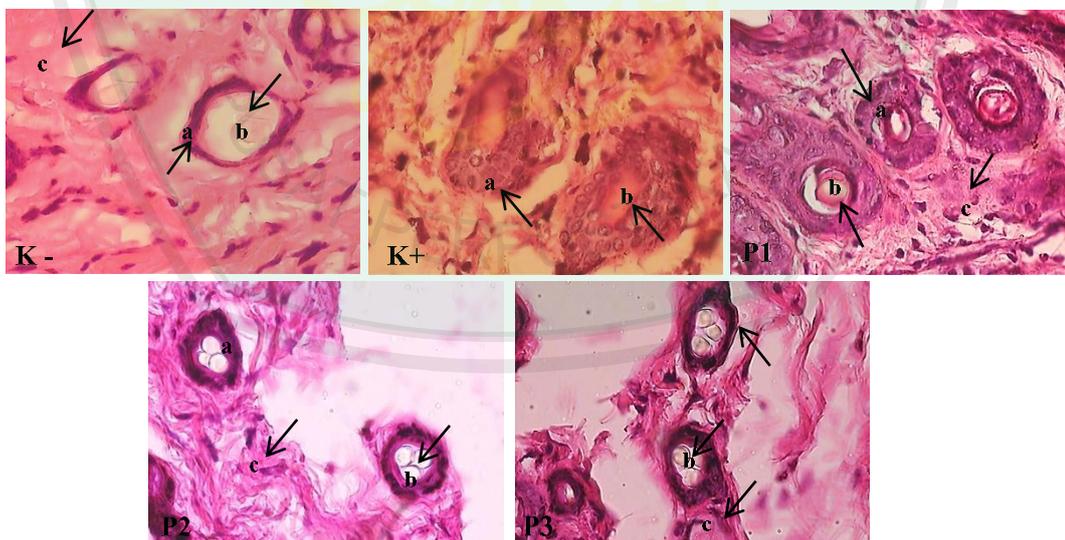


Gambar 4.2 Gambaran Histopatologi Tebal epitel dan Diameter Lumen Duktus Mammae Menciit (*Mus musculus*) pada perbesaran 400x: (K-) Kontrol Negatif, (K+) Kontrol Positif, (P1) dosis 100 mg/kg bb, (P2) dosis 150 mg/kg bb, (P3) dosis 200 mg/kg bb. (a) Tebal Epitel Duktus Mammae, (b) Lumen Duktus Mammae dan (c) Sel Lemak. Perbesaran 400x.

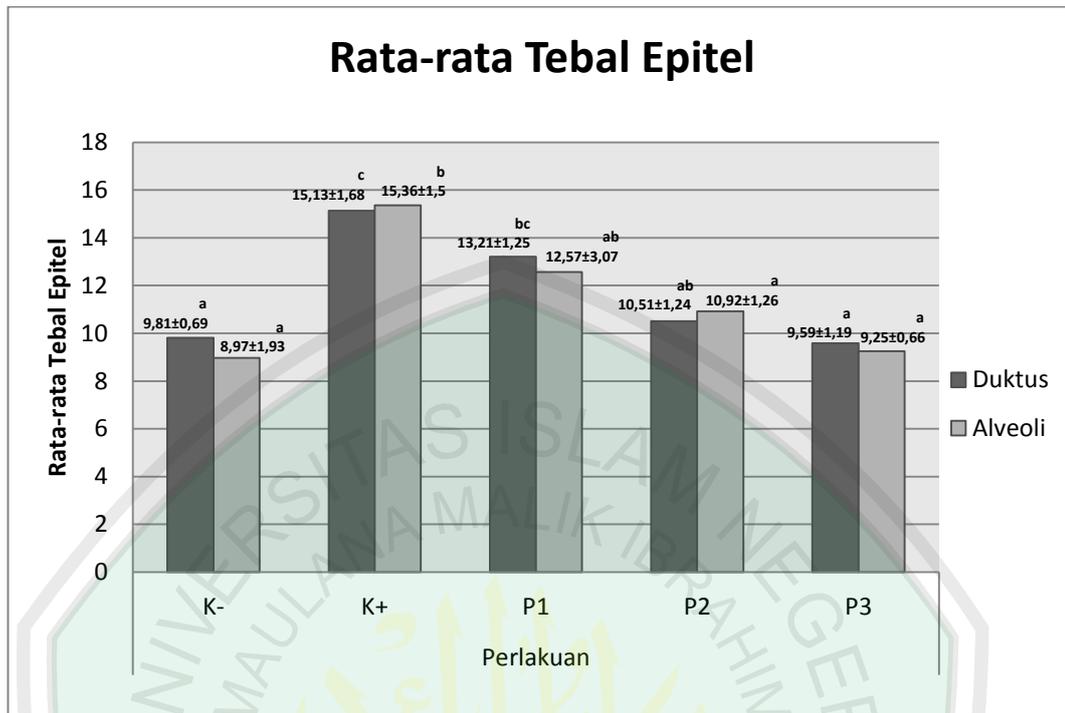
Dari gambar 4.3 dapat disimpulkan bahwa. Gambaran histopatologis yang terlihat pada gambar 4.3 tidak jauh berbeda dengan gambaran histopatologis 4.2,

yang mana pada kontrol negatif (K-) hanya memiliki dua lapis sel epitel dan diameter lumen terlihat lebih lebar. Berdasarkan buku *Text book of Histology* yang ditulis oleh Geneser (1993) unit sekretori terdiri atas alveoli yang dibatasi oleh epitel kubus atau kolumnar.

Sedangkan pada kontrol positif (K+) terjadi proliferasi sel epitel duktus mammae menciit dan pada diameter lumen terlihat menyempit. Bila dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif, Pada P1 perlakuan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dosis 100 mg/kg BB, proliferasi sel epitel yang meningkat masih terlihat dan penyempitan daerah lumen terlihat jelas sedangkan pada gambar P2 dan P3 perlakuan dosis 150 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB, tingkat proliferasi sel epitel alveoli semakin menurun dan daerah lumen semakin meluas pada pemberian 200 mg/kg BB.



Gambar 4.3 Gambaran Histopatologi Tebal Epitel dan Diameter Lumen Alveoli Mammae Menciit (*Mus musculus*) pada perbesaran 400x: (K-) Kontrol negatif, (K+) Kontrol positif, (P1) dosis 100 mg/kg BB, (P2) dosis 150 mg/kg BB, (P3) dosis 200 mg/kg BB. (a) Tebal Epitel Alveoli Mammae, (b) Lumen Duktus Mammae Menciit dan (c) Jaringan ikat.



Gambar 4.4 Diagram batang rata-rata tebal epitel duktus dan alveoli mammae mencit. Pada perlakuan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.). (K-) Kontrol negatif, (K+) Kontrol positif, (P1) dosis 100 mg/kg BB, (P2) dosis 150 mg/kg BB, (P3) dosis 200 mg/kg BB

Berdasarkan gambar 4.4 rata-rata tebal epitel duktus mammae dan alveoli mammae terlihat semakin menurun pada (P1) 100 mg/kg BB, (P2) 150 mg/kg BB, dan (P3) 200 mg/kg BB, bila dibandingkan dengan (K-) kontrol negatif dan (K+) kontrol positif. Rata-rata tebal epitel diperoleh untuk mengindikasikan terjadinya penghambatan proliferasi sel epitel pada duktus mammae dan alveoli mammae mencit akibat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.).

Tabel 4.2 Ringkasan ANOVA satu arah tentang pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Tebal Epitel Duktus Mammae Mencit (*Mus musculus*)

SK	Db	JK	KT	F _{hitung}	F _{1%}
Perlakuan	3	68,852	22,951	7,757	6,55
Galat	10	29,589	2,959		
Total	13	98,441			

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan dengan uji lanjut duncan. Berdasarkan hasil uji duncan dari rata-rata tebal epitel duktus mammae mencit maka diketahui bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap penebalan epitel duktus mammae mencit pada perlakuan (K+) kontrol positif tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P1) 100 mg/kg BB tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan yang lainnya, perlakuan (P1) 100 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P2) 150 mg/kg BB tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya, perlakuan (P2) 150 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P3) 200 mg/kg BB dan (K-) kontrol negatif tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya. Perlakuan (P3) 200 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan (K-) kontrol negatif tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya.

Berdasarkan uji duncan dapat diketahui bahwa dosis ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang mampu menurunkan proliferasi sel epitel paling baik adalah dosis 200 mg/kg BB (P3) dan menurut hasil analisis duncan bahwa dosis 100 mg/kg BB (P1) tidak berbeda sangat nyata. Pada dosis 200 mg/kg BB (P3) merupakan dosis yang paling baik dalam menurunkan proliferasi epitel duktus, karena bila dilihat dari rata-rata tebal epitel, dosis 200 mg/kg BB (P3) memiliki tebal epitel yang paling tipis.

Tabel 4.3 Ringkasan ANOVA satu arah tentang pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Tebal Epitel Alveoli Mammae Mencit (*Mus musculus*)

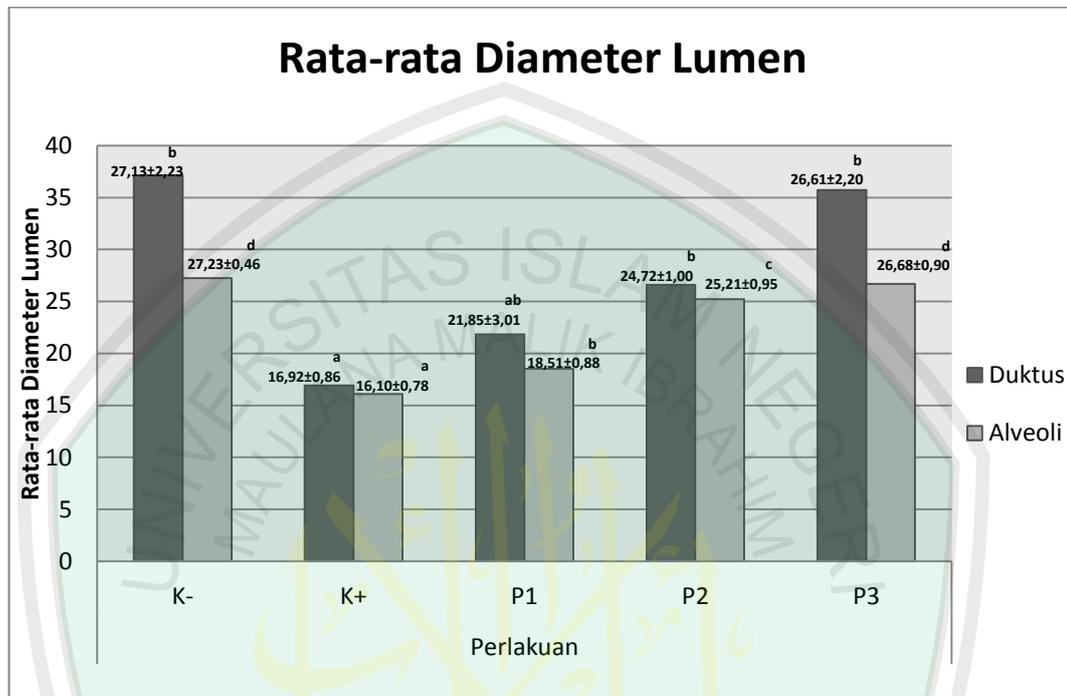
SK	db	JK	KT	F_{hitung}	F_{1%}
Perlakuan	3	68,852	22,951	7,757	6,55
Galat	10	29,589	2,959		
Total	13	98,441			

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan dengan uji lanjut duncan. Berdasarkan hasil uji duncan dari rata-rata tebal epitel alveoli mammae mencit maka diketahui bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap tebal epitel alveoli mammae mencit pada perlakuan (K+) kontrol positif tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P1) 100 mg/kg BB tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya, perlakuan (P1) 150 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P2) 150 mg/kg BB tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan yang lainnya, perlakuan (P2) 150 mg/kg BB tidak berbeda nyata dengan perlakuan (P3) 200 mg/kg BB tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya, perlakuan (P3) 200 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (K-) kontrol negatif tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya.

Berdasarkan uji duncan dapat diketahui bahwa dosis ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang mampu menurunkan proliferasi sel epitel alveoli mammae paling baik adalah 200 mg/kg BB (P3) dan menurut hasil analisis duncan dosis 100 mg/kg BB (P1) tidak berbeda sangat nyata. Pada dosis 200 mg/kg BB (P3) merupakan dosis yang paling baik dalam menurunkan proliferasi epitel alveoli, karena bila dilihat dari rata-rata tebal epitel, dosis 200 mg/kg BB (P3) memiliki tebal epitel yang paling tipis.

Dari hasil perhitungan ANOVA satu arah menunjukkan penurunan proliferasi sel epitel duktus dan alveoli mammae mencit dengan menunjukkan bahwa $F_{hitung} > F_{tabel}$. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terdapat

pengaruh pemberian ekstrak daun sirak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan proliferasi sel epitel duktus dan alveoli mammae mencit (*Mus musculus*).



Gambar 4.5 Diagram batang rata-rata Diameter Lumen Duktus dan Alveoli Mammae pada perlakuan ekstrak daun sirak (*Annona muricata* L.). (K-) Kontrol negatif, (K+) Kontrol positif, (P1) dosis 100 mg/kg BB, (P2) dosis 150 mg/kg BB, (P3) dosis 200 mg/kg BB

Berdasarkan gambar 4.5 rata-rata diameter lumen duktus dan alveoli memiliki grafik nilai rata-rata yang tidak jauh berbeda pada masing-masing perlakuan. Pada gambar perlakuan (P1) 100 mg/kg BB, (P2) 150 mg/kg BB dan (P3) 200 mg/kg BB mengalami perluasan daerah lumen. Rata-rata diameter lumen duktus dan alveoli diperoleh untuk mengindikasikan perluasan lumen duktus dan alveoli akibat penurunan proliferasi sel epitel duktus dan alveoli mammae yang dipengaruhi oleh pemberian ekstrak daun sirak (*Annona muricata* L.).

Tabel 4.4 Ringkasan ANOVA satu arah tentang pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Diameter Lumen Duktus Mammae Mencit (*Mus musculus*)

SK	db	JK	KT	F_{hitung}	F_{1%}
Perlakuan	3	178,772	59,591	13,780	6,55
Galat	10	43,224	4,324		
Total	13	222,016			

Untuk mengetahui perbedaan antara perlakuan yang telah dilakukan, data diuji lanjut dengan menggunakan duncan. Berdasarkan hasil duncan dari rata-rata lumen duktus mammae mencit maka diketahui bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap diameter lumen duktus mammae mencit pada perlakuan (K+) Kontrol positif tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P1) 100 mg/kg BB tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya. Perlakuan (P1) 100 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P2) 150 mg/kg BB tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya, perlakuan (P2) 150 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P3) 200 mg/kg BB, perlakuan (P3) 200 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (K-) kontrol negatif tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya.

Berdasarkan uji duncan dapat diketahui bahwa dosis ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang mampu memperluas diameter lumen duktus sebagai dengan baik adalah dosis 200 mg/kg BB (P3) dan menurut hasil analisis duncan bahwa dosis 100 mg/kg BB (P1) tidak berbeda sangat nyata. Pada dosis 200 mg/kg BB (P3) merupakan dosis yang paling baik dalam memperluas diameter lumen duktus, karena bila dilihat dari rata-rata diameter lumen duktus, dosis 200 mg/kg BB (P3) memiliki diameter lumen paling luas.

Tabel 4.5 Ringkasan ANOVA satu arah tentang pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Diameter Lumen Alveoli Mammae Mencit (*Mus musculus*)

SK	db	JK	KT	F_{hitung}	F_{1%}
Perlakuan	3	268,853	89,618	118,190	6,55
Galat	10	7,582	0,758		
Total	13	276,435			

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan dilakukan uji duncan. Berdasarkan hasil uji duncan dari rata-rata diameter lumen alveoli mammae mencit maka diketahui bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap diameter lumen alveoli mammae mencit pada perlakuan (K+) kontrol positif berbeda sangat nyata dengan perlakuan-perlakuan lainnya, (P1) 100 mg/kg BB berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya, (P2) 150 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (P3) 200 mg/kg BB tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan yang lainnya, perlakuan (P3) 200 mg/kg BB tidak berbeda sangat nyata dengan perlakuan (K-) kontrol negatif tetapi berbeda sangat nyata dengan perlakuan lainnya.

Berdasarkan uji duncan dapat diketahui bahwa dosis ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang mampu memperluas diameter lumen alveoli dengan baik adalah dosis 200 mg/kg BB (P3) dan menurut hasil analisis duncan bahwa dosis 100 mg/kg BB (P1) tidak berbeda sangat nyata. Pada dosis 200 mg/kg BB (P3) merupakan dosis yang paling baik dalam memperluas diameter lumen alveoli, karena bila dilihat dari rata-rata diameter lumen alveoli, dosis 200 mg/kg bb (P3) memiliki diameter lumen paling luas.

Dari hasil perhitungan ANOVA satu arah menunjukkan penurunan proliferasi sel epitel dan diameter lumen duktus serta sel epitel dan diameter

lumen alveoli mammae mencit menunjukkan $F_{hitung} > F_{tabel}$. Dengan demikian terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirak (*Annona muricata* L.) terhadap penurunan proliferasi sel epitel duktus dan diameter lumen duktus serta sel epitel dan diameter lumen alveoli mammae mencit (*Mus musculus*).

Berdasarkan analisis statistik diketahui bahwa dengan pemberian ekstrak daun sirak (*Annona muricata* L.) dalam berbagai dosis, ternyata dosis 200 mg/kg BB mampu menurunkan proliferasi sel epitel duktus mammae dan alveoli mammae mencit serta memperluas diameter lumen duktus mammae dan alveoli mammae mencit (*Mus musculus*). Setelah uji lanjut dengan duncan dosis 200 mg/kg BB merupakan dosis yang paling baik untuk menurunkan proliferasi sel epitel duktus dan alveoli mammae serta memperluas diameter lumen duktus dan alveoli mammae mencit. Semakin menurun rata-rata tebal epitel maka diameter lumen duktus dan alveoli akan semakin luas. Hal tersebut menunjukkan pemberian ekstrak daun sirak (*Annona muricata* L.) mampu menghambat proliferasi sel epitel duktus serta proliferasi sel epitel alveoli mammae mencit (*Mus musculus*).

Sel epitel kelenjar mammae merupakan tempat DMBA mengalami aktivasi menghasilkan metabolit yang aktif yaitu DNA *adduct*. Metabolit DMBA yang akan menyebabkan DNA *adduct* (Kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA tertentu berikatan secara kovalen dengan senyawa mutagen) dengan basa guanine dalam DNA sehingga menyebabkan kerusakan oksidatif pada struktur dan fungsi DNA, protein dan lipid. Metabolit DMBA yang reaktif ini dapat berinteraksi dengan pusat-pusat di DNA yang kaya elektron untuk menimbulkan mutasi.

Interaksi antara DMBA dengan DNA semacam ini dalam suatu sel merupakan tahap awal terjadinya karsinogenesis kimiawi (Pugalendhi dan Manohara, 2010).

Berdasarkan hasil pengamatan diatas maka dapat disimpulkan pula, proliferasi yang terjadi pada sel epitel duktus dan alveoli mammae mencit menuju ke arah lumen yang dibuktikan dengan bila proliferasi sel epitel meningkat maka diameter lumen pada duktus dan alveoli mammae mencit akan semakin menyempit begiitu pula sebaliknya.

Penurunan proliferasi sel epitel pada duktus dan alveoli mammae mencit yang terlihat jelas pada perlakuan (P3) 200 mg/kg BB. Diduga adanya aktivitas yang dilakukan acetogenin dan flavonoid. Didalam jurnalnya Kim (1998) menyatakan bahwa *acetogenins* merupakan inhibitor kuat dari kompleks I mitokondria atau NADH dehidrogenase yang dapat mengakibatkan penurunan produksi ATP yang akan menyebabkan kematian sel kanker. Sel kanker pada dasarnya akan membutuhkan ATP dalam jumlah besar yang digunakan untuk proliferasi dengan adanya *acetogenin* proliferasi sel yang dilakukan oleh sel kanker dapat ditekan. Selain itu Higauchi (1998) menyatakan bahwa mekanisme inhibisi yang dilakukan oleh *acetogenin* tersebut juga dapat memicu terjadinya aktivitasi jalur apoptosis serta mengaktifkan p53 (*tumor supressor genes*) yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah terjadinya proliferasi tak terkendali.

P53 merupakan salah satu gen penekan tumor. gen p53 berperan dalam pengaturan siklus sel dengan mengontrol sejumlah gen termasuk gen untuk apoptosis jika terjadi kerusakan sel yang berat (Saifuddin, 2007). Apoptosis

adalah program bunuh diri intraseluler yang dilaksanakan dengan cara mengaktifkan caspase (Saifuddin, 2007).

Gen penekan tumor diperlukan untuk mempertahankan pembelahan sel tetap terkontrol. Bila gen penekan tumor yang tidak berfungsi dengan baik maka perkembangbiakan sel tidak dapat terkendali dan menimbulkan kanker (Vousden, 2000). Soussi dan Beroud (2003) menyatakan Mutasi pada gen p53 merupakan mutasi genetik yang paling sering ditemukan pada kanker.

Selain acetogenin, senyawa flavonoid juga memiliki peran yang sangat penting dalam menghambat proliferasi sel kanker. Menurut Meiyanto (2007) senyawa flavonoid umumnya memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkap radikal bebas, suatu spesies yang melakukan reaksi oksidasi di dalam sel. Dengan sifat antioksidan ini, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivitas karsinogen.

Dalam penelitian ini perlakuan dosis yang diberikan sebenarnya tidak hanya sampai (P3) 200 mg/kg BB tapi hingga 250 mg/kg BB (P4). Perlakuan dosis 250 mg/kg BB (P4) tidak dimasukkan dalam perhitungan fluktuasi Berat badan dan data pengamatan histologi kelenjar mammae mencit dikarenakan hewan coba perlakuan dosis 250 mg/kg BB (P4) semua mati sebelum penelitian berakhir.

Hewan coba yang mati segera dibedah untuk mengidentifikasi penyebab kematian. Sebelum pembedahan dilakukan pengamatan morfologi. Perlakuan (P4) 250 mg/kg BB ulangan satu memiliki ciri morfologi kerontokan bulu (*Alopecia*)

dibagian kepala ventral dan tidak ditemukan nodul. Ciri-ciri setelah pembedahan organ paru-paru hancur, hepar berwarna kehitaman, dan organ pencernaan rusak. Perlakuan (P4) 250 mg/kg BB ulangan dua ciri morfologi tidak teridentifikasi karena hewan coba ulangan dua tubuhnya telah dimakan oleh hewan coba yang lain dalam satu kandang. Perlakuan (P4) 250 mg/kg BB ulangan tiga dan empat memiliki ciri morfologi Berat badan menurun, terjadi kerontokan bulu (*Alopecia*) dan tidak ditemukan nodul. Ciri-ciri setelah pembedahan organ paru-paru, hepar dan organ pencernaan rusak. Kerusakan-kerusakan organ pasca pembedahan berlangsung dimungkinkan akibat pembusukan organ yang tidak lagi mendapatkan suplai darah.

4.1.3 Morfologi Mencit Selama Perlakuan

Perlakuan yang diberikan dalam penelitian ini terdapat dua perlakuan yang pertama mencit diberikan ekstrak etanol daun sirsak selama 2 minggu dan pada minggu 3 perlakuan ekstrak ditambah dengan induksi secara oral DMBA (sebagai zat karsinogenik). Selama perlakuan mencit memunculkan beberapa ciri-ciri fisik yang tidak normal.

Berdasarkan data (lampiran 3) maka dapat disimpulkan bahwa pada hewan coba normal (K-) kontrol negatif selama masa perlakuan hewan coba dalam keadaan sehat dan tidak ditemui adanya kelainan. Namun kondisi tersebut berbeda dengan hewan coba perlakuan lainnya. Pada minggu keenam hewan coba perlakuan (K+) kontrol positif ulangan satu, dua, tiga dan empat mengalami kerontokan bulu pada bagian ventral kepala mencit. Kerontokan bulu yang terjadi pada bagian kepala mencit (*Alopecia*) tersebut dimungkinkan karena adanya stres

perlakuan terhadap hewan coba. Hinchliff (1999) menyatakan *alopecia* merupakan kebotakan yang dapat *kongenital*, *prematum* atau *senilis*. Penyebabnya masih belum diketahui ada kemungkinan disebabkan karena autoimun, tetapi syok dan *ansietas* merupakan faktor pencetus yang sering ditemukan oleh penderita *alopecia*.

Selain karena stres kerontokan bulu yang terjadi pada hewan coba dimungkinkan pula akibat pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.), bahan aktif yang terkandung dalam daun sirsak berpotensi sebagai senyawa antikanker dan berpotensi sebagai senyawa kemopreventif. Berman (2003) menyatakan bahwa *alopecia* (rambut rontok) dapat disebabkan kemoterapi dan radiasi pada kepala.

Alopecia terjadi karena obat-obat kemoterapi menekan proses mitosis matriks rambut. Akibatnya, pertumbuhan rambut terganggu dan menghasilkan rambut tipis, rapuh dan mudah putus. Proses ini mulai terjadi 2 sampai 3 minggu setelah kemoterapi diberikan (Faisel, 2012).

Pada minggu ke tujuh perlakuan (K+) kontrol positif penyimpangan pertumbuhan normal, gejala ditambah dengan adanya pembengkakan di bagian perut (*Ascites*) diderita oleh hewan coba ulangan tiga yang mengalami kerontokan bulu dibagian kepala. Hewan coba yang mengalami pembengkakan di bagian perut (*Ascites*) dalam penelitian ini tidak dapat bertahan hidup hingga akhir penelitian. Setelah hewan coba tersebut mati, dilakukan pembedahan. Hasil dari pembedahan ditemukan cairan di bagian perut yang berbau tidak sedap, tidak ditemukannya nodul di payudara menciit, organ lain secara morfologi terlihat

baik tidak ada tanda-tanda kerusakan. Menurut Tamsma *et al* (2001) *ascites* terjadi akibat komplikasi penyakit ganas, yang akhirnya disebut *ascites* akibat keganasan (*malignant ascites*).

Pada perlakuan (P1) 100 mg/kg BB, minggu kelima hewan coba ada yang mengalami *Paralisis* pada ulangan empat, yang pada awalnya dialami pada salah satu kakinya dan kemudian kondisinya semakin parah dengan kelumpuhan (*Paralisis*) separuh badan bagian bawah hewan coba. Minggu keenam beberapa mengalami kerontokan bulu (*Alopecia*) pada bagian kepala ventral dan dorsal. Kerontokan bulu ini juga dialami oleh hewan coba yang mengalami kelumpuhan bahkan korontokan (*Alopecia*) yang dialami pada hewan coba yang mengalami kelumpuhan (*Paralisis*) tersebut kondisinya lebih parah dibandingkan hewan coba lain yang tidak mengalami kelumpuhan.

Paralisis (Kelumpuhan) adalah hilangnya seluruh atau sebagian fungsi saraf (sensorik atau motorik) pada suatu bagian tubuh. *Paralisis flaccid* (lemah) terutama disebabkan oleh lesi neuron motorik bawah (sel tanduk anterior dan seratnya) (misal hilangnya tonus otot dan refleks tendon). *Paralisis spastik* biasanya terjadi karena lesi neuron motorik atas (serat motorik di dalam sistem saraf pusat sampai sejauh sinaps dengan sel tanduk anterior) (misal *stroke*). Otot yang mengalami *paralisis spastik* menjadi kaku dan refleks tendon meningkat berlebihan (Brooker dkk, 2008).

Pada perlakuan (P2) 150 mg/kg BB dan (P3) 200 mg/kg BB, minggu keenam mengalami kerontokan bulu (*Alopecia*) pada bagian kepala dorsal dan ventral pada hewan coba ulangan dua, tiga, dan empat. Penyebab terjadinya

alopecia pada perlakuan (P2) 150 mg/kg BB (P3) 200 mg/kg BB dan (P4) 250 mg/kg BB sama seperti perlakuan (K+) kontrol positif yaitu kerontokan bulu tersebut diduga terjadi akibat stres perlakuan ataupun karena efek pemberian DMBA dan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.).

