

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Alam semesta dan isinya ini merupakan ciptaan Allah SWT sebagai salah satu tanda kebesaranNya. Diantara tanda-tanda kebesaran Allah adalah diciptakannya aneka macam tumbuh- tumbuhan yang mempunyai banyak manfaat bagi kehidupan manusia salah satunya yaitu tanaman yang dipergunakan sebagai obat. Firman Allah surat Asy-syu'ara ayat 7- 8 telah menyebutkan bahwasanya Allah telah menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik yaitu:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾

Artinya:” Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah dan kebanyakan mereka tidak beriman” (QS. Asy- syu'ara: 7- 8).

Ayat di atas menjelaskan kepada kita bahwasanya Allah telah menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang baik, maksud dari tumbuhan yang baik di atas bukanlah tumbuhan yang bagus dan enak rasanya, akan tetapi tumbuhan yang juga mengandung zat- zat yang bermanfaat untuk kesehatan manusia. Oleh karena itu manusia diharapkan untuk memperhatikan hal tersebut karena didalamnya terdapat tanda- tanda kekuasaan Allah. Salah satu kandungan yang terdapat dalam tumbuhan tersebut bisa dimanfaatkan sebagai obat.

Ayat yang senada juga menjelaskan bahwasanya Allah menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan di muka bumi untuk memenuhi kebutuhan manusia baik digunakan sebagai makanan, minuman maupun sebagai obat. Terdapat banyak manfaat pada tumbuhan merupakan salah satu keagungan Allah dalam penciptaanya bagi orang-orang yang selalu berfikir, yaitu dijelaskan dalam surat Thaha ayat 53-54 :

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

Artinya: “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” (Q.S Thaahaa: 53-54).

Ayat Al-quran surat Thaahaa menjelaskan bahwa Allah SWT menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang bermacam-macam, yaitu tumbuhan yang dapat dimakan, dan dimanfaatkan dalam proses pencegahan maupun penyembuhan suatu penyakit. Tanda- tanda kekuasaan Allah ini dapat berupa kandungan dari suatu tumbuhan tersebut yang dapat dimanfaatkan jika kita mau mempelajarinya.

Saat ini penggunaan obat-obat tradisional dan kimia telah banyak digunakan untuk membantu penyembuhan suatu penyakit. Namun penggunaan obat-obat kimia tersebut dapat menimbulkan efek samping. Salah satu efek

samping tersebut yaitu dapat menimbulkan gangguan-gangguan pada sistem organ dan bisa menyebabkan kematian.

Di Amerika Serikat, kanker merupakan pembunuh nomor 2 setelah penyakit kardiovaskuler. Profil Kesehatan Indonesia menyatakan bahwa, kanker telah menjadi penyebab 10 juta kasus kematian setiap tahunnya. Berdasarkan World Health Organization (WHO) tahun 2002, kejadian kanker di dunia mencapai lebih dari 10 juta kasus. Di Indonesia, hasil survei kesehatan rumah tangga Indonesia tahun 2001 menunjukkan bahwa 6,5 persen dari total kematian disebabkan kanker (Yayasan Kesehatan Payudara Jakarta 2007) dan hasil Riset kesehatan dasar (2007) menunjukkan bahwa kanker merupakan penyebab kematian ketujuh setelah stroke, tuberculosis paru, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes mellitus.

Profil Kesehatan Indonesia menyatakan bahwa, pada tahun 2008, tingkat terjadinya kasus kanker di Indonesia sebesar 4,3 per 1000 penduduk dan setiap tahun di Indonesia terjadi kanker yaitu 100 per 100.000 penduduk. Berdasarkan kasus tersebut menunjukkan bahwa kanker merupakan masalah kesehatan di dunia yang perlu ditanggulangi secara serius namun sebenarnya sekitar 40 % kejadian kanker dapat dicegah (Ferlay *et al.*, 2010).

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). Aryani (2006) menyatakan bahwa, kanker merupakan penyakit yang ditandai oleh adanya pertumbuhan abnormal sel yang tidak terkendali. Ada tiga ciri utama keberadaan kanker, yakni terjadinya penurunan kontrol pertumbuhan atau tidak terbatas, invasi pada jaringan setempat, dan metastasis (penyebaran) ke bagian tubuh lain (Murray *et al.*, 2003).

Kanker hepar merupakan kanker dengan insidensi kematian ketiga terbesar di dunia. Jumlah kematian di dunia yang disebabkan oleh kanker hepar menunjukkan lebih dari satu juta kematian per tahun (Garcia *et al.*, 2007). Sedangkan di Amerika Serikat terdapat lebih dari 18,910 kematian disebabkan oleh kanker hepar (NCI, 2009). Kematian akibat kanker hepar diproyeksikan akan terus meningkat hingga tahun 2025 (Parkin *et al.*, 2008).

Hepar merupakan organ penting pada tubuh manusia maupun hewan, karena memiliki banyak fungsi. Fungsi hepar diantaranya adalah tempat terjadinya metabolisme lemak, protein, dan karbohidrat. Hepar berfungsi pula sebagai tempat penyimpanan berbagai zat mineral, mensekresi empedu ke dalam saluran intestinal, fagositosis mikroorganisme, eritrosit, leukosit, sel yang sudah tua dan rusak, dan detoksifikasi toksin dan obat (Sloane, 2004).

Hepar adalah organ tubuh yang berperan sebagai proteksi terhadap racun dan benda asing yang masuk ke dalam tubuh (detoksifikasi), tetapi tidak semua bahan dapat didetoksifikasi, sehingga bahan tersebut dapat tertimbun di dalam darah dan dapat menimbulkan kerusakan pada sel hepar. Sel hepar yang sering mengalami kerusakan akibat bahan toksik adalah vena sentralis, sinusoid, dan sel hepatosit (Syahrizal, 2008 dan Oktavianti, 2005).

Keadaan normal sel hepar akan membelah diri jika ada penggantian sel-sel hepar yang telah mati dan rusak. Sebaliknya sel kanker akan membelah terus sehingga terjadi penumpukan sel baru yang menimbulkan desakan dan merusak jaringan normal pada hepar. Karsinoma hepatoseluler merupakan kanker hepar yang sering dijumpai dan salah satu kanker yang paling banyak didunia. Penemuan dini kanker hepar sukar dilakukan karena awalnya tidak menimbulkan gejala. Akibatnya, sebagian besar penderita kanker hepar terdeteksi dalam stadium lanjut (Dalimarhta, S., 2004).

Penyebab penyakit kanker bukanlah faktor tunggal. Kanker disebabkan oleh berbagai macam faktor, dapat berupa faktor eksternal, faktor internal, dan sering gabungan keduanya. Faktor internal dapat berupa faktor genetik atau bawaan, faktor hormonal, faktor kejiwaan atau emosional, pola hidup, dan kekebalan tubuh (Zuhud, 2012).

Penyebab eksternal kanker bisa bervariasi, diantaranya dapat disebabkan oleh adanya infeksi virus, bakteri dan bahan kimia tertentu yang bersifat memicu kanker (karsinogen). Jika infeksi maupun paparan pada hepar ini terjadi secara terus menerus dan kronis maka dapat menyebabkan kanker hepar. Penyebab kanker hepar secara umum adalah akibat infeksi virus hepatitis B dan C, sirosis hati, infeksi parasit, alkohol serta paparan karsinogen seperti aflatoxin (Hayat, 2005; Fong, 2010).

Pemeriksaan kerusakan sel hepar dapat dilihat dari hasil pemeriksaan keberadaan nodul dan pemeriksaan histologis berupa terbentuknya degenerasi, nekrosis, karioreksis, dan kariolisis. Nekrosis mempunyai tingkatan, diantaranya:

inti sel menyusut atau mengkerut yang disebut *piknosis*, inti hancur yang dapat membentuk fragmen-fragmen materi kromatin yang tersebar di dalam sel yang disebut sebagai *karioeksis*, dan inti sel yang mati tidak dapat diwarnai lagi yang disebut *kariolisis* (Price, 2005). Abnormalitas pertumbuhan sel dapat terlihat secara morfologi dari nodul yang terbentuk dan secara anatomi ditandai oleh adanya ukuran sel yang melebihi ukuran normal dan mengalami perubahan bentuk dari aslinya (Moodie, 2004).

Pengobatan yang biasa dilakukan pada penderita kanker seperti pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi dan transplantasi, namun cara tersebut masih memiliki beberapa kelemahan. Penggunaan obat tertentu seperti Doxorubicin, Zadaxin, Kolkisin dan sebagainya seringkali berdampak negatif, antara lain menyebabkan mual, muntah, rambut rontok, gangguan jantung, dan neutropenia (penurunan jumlah sel darah putih). Kondisi ini sangat memotivasi masyarakat untuk mencari solusi pengobatan kanker dengan efektifitas tinggi dan dengan efek samping yang kecil. Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah pengembangan obat herbal untuk mengatasi kanker. Oleh karena itu, pemilihan pengobatan baru yang aman, efektif, dan selektif untuk kanker hepar sangat penting untuk diusahakan.

Indonesia mempunyai banyak tanaman yang bisa dimanfaatkan. Salah satu tumbuhan yang mempunyai banyak manfaat adalah tanaman sirsak (*Annona muricata* L). Tumbuhan ini dikenal mempunyai banyak manfaat mulai dari daun hingga buahnya. Tanaman sirsak mampu menghasilkan senyawa acetogenin dalam daun, batang, kulit kayu, buah, dan biji. *Annonaceous acetogenins*

secara umum telah dicatat memiliki sifat antitumor, antiparasit, insektisida, dan aktivitas antimikroba. *Annonaceous acetogenins* telah menunjukkan toksisitas selektif untuk sel tumor pada dosis yang sangat rendah (Zuhud, 2012).

Penelitian sebelumnya tentang adanya flavonoid dalam tumbuhan *Artocarpus elasticus* teruji dapat melawan pertumbuhan sel-sel kanker dan keberadaan senyawa acetogenin dapat melawan dan menghambat aktivitas sel-sel kanker (Kim, 2009). Penelitian lain membuktikan bahwa adanya senyawa acetogenin dalam sirsak yang dapat menghambat, mengurangi jumlah dan ukuran sel kanker dengan mekanisme penghambatan produksi ATP pada sel kanker (McLaughlin *et al.*, 2003).

Acetogenin, di dalam sirsak disebut *Annonaceous acetogenin* yaitu senyawa poliketida turunan dari asam lemak yang membentuk cincin tetrahidrofuran dan methyl gamma- lactone (kadang methyl ketolactone) dengan berbagai macam gugus hidroksil, acetoxyl, dan ketoxyl sepanjang rantai hidrokarbon (Rupprecht, *et. al.*, 1990). Untuk mendapatkan senyawa acetogenin pada daun sirsak (*Annona muricata* L.), dilakukan ekstraksi menggunakan senyawa etanol 70% (Wijaya, 2012).

Senyawa etanol 70% dapat melarutkan hampir semua senyawa organik, baik senyawa polar maupun non polar, etanol 70% juga mudah menguap sehingga mudah dipisahkan dengan ekstrak. Selain itu, senyawa etanol 70% memiliki sifat antimikroba (Purwatresna, 2012). Oleh karena itu, dalam penelitian ini untuk ekstrak daun sirsak dilarutkan dalam etanol 70%.

Senyawa acetogenin ini dapat menghambat transport ATP dan pembentukan NADH yang bersifat selektif yaitu hanya terhadap sel-sel kanker, tumor, virus dan bakteri. Sedangkan sel-sel tubuh yang sehat tidak dipengaruhi (Warisno, 2012). *Annonaceous acetogenins* memiliki sitotoksitas atau bersifat membunuh terhadap sel kanker. *Annonaceous acetogenins* merupakan inhibitor enzim yang ditemukan di dalam jaringan sel kanker (Zuhud, 2012). Senyawa ini menghambat (memblokir) transportasi ATP (adenosine trifosfat) di dalam sel kanker serta membantu menghancurkan sel kanker yang tahan terhadap obat. Kandungan acetogenins yang ikut masuk ke dalam tubuh akan menempel pada reseptor dinding sel dan berfungsi merusak ATP di dalam dinding mitokondria. Akibatnya, produksi energi di dalam sel kanker pun terhenti dan akhirnya sel kanker akan mati (Zuhud, 2012).

Sebuah hadits telah menyebutkan bahwa Allah telah menciptakan segala penyakit itu sudah ada obatnya yaitu sebagai berikut:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنْ دَاءٍ إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “Sesungguhnya Allah tidak menurunkan penyakit, melainkan telah pula menurunkan obatnya” (H. R Bukhori Muslim) (Al- Jauziyah, 2008).

Hadist ini menjelaskan yaitu Allah itu menurunkan suatu penyakit pasti ada obatnya, sehingga tugas kita sebagai manusia adalah mencari alternatif obat yang dapat digunakan untuk menyembuhkan suatu penyakit. Diantaranya adalah meneliti berbagai tanaman yang ada di alam yang dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk menyembuhkan suatu penyakit.

Hadist senada juga diriwayatkan oleh imam Muslim dalam kitab shohihnya dari hadist Abu Zubair yang diriwayatkan dari Jabir bin Abdullah bahwa Nabi Muhammad SAW bersabda:

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

Artinya: “ *Setiap penyakit ada obatnya. Jika obat yang tepat diberikan, dengan izin Allah penyakit itu akan sembuh*” (HR. Ahmad dan Hakim) (*Al-Jauziyah*, 2008).

Hadist di atas telah menyebutkan bahwasanya obat itu akan dapat menyembuhkan suatu penyakit jika diberikan dengan tepat. Maksud dari kata “obat yang tepat diberikan” adalah obat yang sesuai dengan dosis akan menyembuhkan suatu penyakit. Oleh karena itu dalam penelitian ini, mencari dosis pemberian ekstrak daun sirsak dapat menghambat pertumbuhan sel kanker sehingga efektif untuk mencegah terjadinya penyakit kanker.

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

Zuhud (2012) menyatakan bahwa daun sirsak (*Annona muricata*) dapat diminum sebagai tindakan pencegahan (preventif). Proses perebusan daun sirsak

untuk pencegahan sama dengan proses yang dilakukan untuk pengobatan kanker. Hanya saja berbeda dalam hal frekuensi dan jumlah daun. Daun sirsak ini dikonsumsi secara berselang-seling yaitu ekstrak daun sirsak 3 gram perhari dengan frekuensi tiga kali seminggu.

Kanker sendiri merupakan kelainan yang disebabkan oleh adanya kerusakan struktur DNA yang dipicu oleh adanya senyawa radikal bebas atau zat karsinogenik dalam tubuh yang berlebihan yang dapat membuat mutasi sel-sel dalam tubuh (Mangan, 2009). Penggunaan zat radikal bebas pemicu kanker yang biasa digunakan dalam penelitian banyak ditemukan dalam asap rokok dan kendaraan bermotor adalah 7,12 dimetil (α) antrasen (DMBA). DMBA memiliki aktivitas sebagai oksidan dan bersifat karsinogenik sehingga senyawa ini dapat digunakan sebagai bahan untuk menginduksi terjadinya sel kanker (Todorova et al. 2006). Menurut Kaiparettu *et al.*, (2009), DMBA memiliki aktivitas sebagai oksidan dan bersifat karsinogenik sehingga senyawa ini dapat digunakan sebagai bahan untuk menginduksi terjadinya sel kanker. Organ target akibat paparan DMBA adalah kulit, glandula mammae, lambung, hati dan paru-paru (Kaiparettu, 2009).

Berdasarkan uraian di atas daun sirsak mampu menghambat pertumbuhan sel kanker dengan berbagai cara, maka untuk melihat lebih jauh potensinya sebagai antikanker khususnya kanker hepar maka perlu dilakukan penelitian mengenai “Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Anatomi dan Histologi Hepar Mencit Betina (*Mus Musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen Secara In Vivo”.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap anatomi dan histologi hepar mencit betina yang diinduksi 7, 12 dimetilbenz (α) antrasen secara *in vivo*.

1.3 Tujuan

Tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap anatomi dan histologi hepar mencit betina yang diinduksi 7, 12 dimetilbenz (α) antrasen secara *in vivo*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat pada penelitian ini adalah :

1. Secara teoritis penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap anatomi dan histologi hepar mencit betina yang diinduksi 7, 12 dimetilbenz (α) antrasen secara *in vivo*.
2. Secara aplikatif penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan dalam pencegahan penyakit kanker.

1.5 Hipotesis Penelitian

Ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap anatomi dan histologi hepar mencit betina (*Mus musculus*) yang diinduksi 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) secara *in vivo*”.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Mencit yang digunakan adalah mencit Balb yang berjenis kelamin betina dengan umur 40 hari dan berat 16 - 18 gram.
2. Pakan yang diberikan pada mencit berupa pelet 5 gram perhari untuk setiap mencit dan air minum yang diberikan berasal dari air kran laboratorium.
3. Bahan pemicu kanker yang digunakan dalam penelitian ini adalah 7,12 dimetilbenz (α) antrasen atau DMBA yang dilarutkan dalam minyak jagung dengan perbandingan 3: 1.
4. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) yang digunakan berasal dari serbuk daun sirsak dengan proses ekstraksi dengan etanol 70% sebagai pelarut.
5. Konsentrasi ekstrak daun sirsak yang diberikan adalah 0 mg/kg BB/ hari, 100 mg/ kg BB/ hari, 150 mg/ kg BB/ hari, 200 mg/ kg BB/ hari dan 250 g/ kg BB/ hari.
6. Dosis pemberian DMBA adalah 20 mg/ kg BB selama 12 kali yang diberikan pada mencit sebanyak 0,1 ml seminggu 2 kali dimulai setelah pemberian ekstrak 2 minggu sampai 6 minggu pemberian DMBA.
7. Parameter yang diamati adalah morfologi yang meliputi perubahan berat badan mencit dari awal sebelum perlakuan dan setelah perlakuan, morfologi eksternal mencit, warna hepar, dan histologi yang meliputi jumlah sel yang mengalami nekrosis tahap akhir (piknosis), sel hasil *treatment*, dan diameter inti sel.