

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang umum dijumpai pada wanita. Tahun 2006 di negara-negara Eropa, *International Agency for Research on Cancer* mendapatkan 429.000 kasus baru tumor ganas payudara, yang menempati urutan pertama diatas keganasan kolorektal dan paru. Kematian yang disebabkan oleh tumor keganasan payudara sebanyak 131.900 kasus, serta menempati urutan ketiga setelah keganasan paru dan kolorektal. ¹

Sebanyak 20% dari seluruh kasus keganasan di dunia adalah kanker payudara. Angka kematian dunia diperkirakan mencapai 519. 000 dalam setahun, 69% diantaranya terjadi di negara berkembang. Data badan Registrasi kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRK- IAPI) tahun 1994 memperlihatkan bahwa persentase kanker payudara wanita menduduki urutan tertinggi (11, 77%) setelah kanker rahim (24, 14%). ² Di Jawa Tengah pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 3.884 kasus (36,83%) dari keseluruhan kasus kanker dan merupakan urutan kedua setelah kanker leher rahim, sedangkan di Semarang pada tahun 2005 ditemukan kanker payudara sebanyak 749 kasus atau 19,62 % dari keseluruhan kasus kanker di Jawa Tengah, dan insiden ini berada pada urutan ketiga tertinggi. Hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) Departemen Kesehatan Republik Indonesia penyakit kanker payudara menunjukkan trend angka kematian meningkat. ³

Menerima diagnosis kanker bagi sebagian orang hampir serupa dengan menerima vonis kematian, karena masalah pembiayaan pengobatan kanker yang sangat mahal. Masalah utama yang saat ini dihadapi dalam menangani kanker ialah toksisitas dari kemoterapi dan radioterapi terhadap jaringan normal.⁴

Salah satu upaya pengobatan yang telah dirintis sejak zaman dahulu adalah pemanfaatan fitofarmaka, menggali kandungan unsur kimiawi dalam tumbuh-tumbuhan yang potensial dapat dipakai sebagai obat. Banyak tanaman yang sudah digunakan sebagai obat untuk berbagai penyakit, namun penelitian untuk mengetahui zat aktif yang terkandung di dalamnya, titik tangkap dan dosis terapi serta efek sampingnya masih perlu ditingkatkan. Dari beribu-ribu tanaman yang telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat, salah satunya ialah tanaman sirsak (*Annona muricata* L.)

Daun sirsak (*Annona muricata* L.) oleh masyarakat Indonesia telah banyak digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit termasuk kanker. Berbagai penelitian melaporkan bahwa daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki aktivitas antikanker. Zat aktif dalam tanaman ini yang berkhasiat sebagai anti kanker salah satunya adalah *Annonaceous acetogenins*.⁵ *Acetogenins* merupakan inhibitor kuat dari kompleks I mitokondria atau NADH *dehidrogenase* yang akan menyebabkan kematian sel kanker.⁶ Mekanisme inhibisi tersebut juga akan memicu terjadinya aktivasi jalur apoptosis serta mengaktifkan p53 (*tumor suppressor genes*) yang dapat menghentikan siklus sel untuk mencegah terjadinya proliferasi tak terkendali.⁷

Studi mengenai kemampuan daun sirsak (*Annona muricata* L.) dalam menghambat karsinogenesis masih sangat terbatas. Hal ini patut disayangkan, karena selain *acetogenins*, daun sirsak juga mengandung berbagai macam senyawa kimia lainnya seperti alkaloid, asam lemak, minyak esensial, flavonoid, saponin, triterpenoid, fitosterol, dan senyawa polifenol yang kemungkinan besar juga memiliki efek antikarsinogenesis.⁸

Penelitian Megasari Sitorus tahun 2012, didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak daun sirsak menurunkan ekspresi Ki-67 pada kanker payudara tikus Sprague Dawley. Hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa ekstrak daun sirsak dapat menghambat pertumbuhan tumor pada dosis 2 mg/kgBB dan 4 mg/kgBB per oral perhari pada tikus.⁹ Studi lain membuktikan bahwa ekstrak etanol daun sirsak yang diberikan pada berbagai model hewan (mencit dan tikus wistar) dapat mengurangi edema tangan pada tikus wistar serta mengurangi volume eksudat dan migrasi leukosit secara signifikan pada dosis 200 dan 400 mg/kg.¹⁰

Kematian sel kanker dapat terjadi dengan pengaktifan jalur apoptosis yang ditandai dengan pengaktifan *caspase*. *Caspase 3* merupakan enzim sentral yang teraktifkan melalui jalur pengaktifan *death receptor* maupun dari jalur mitokondria sehingga *caspase 3* sering dipakai sebagai penanda sel yang telah mengaktifkan program apoptosisnya.¹¹

Mekanisme apoptosis maupun antikanker lain pada senyawa *Acetogenin* yang merupakan zat aktif pada ekstrak daun sirsak, telah dilaporkan pada berbagai penelitian, tetapi belum dihubungkan dengan dengan mekanisme antikanker

secara biomolekuler. Penelitian ini mencoba mengetahui mekanisme proapoptotik senyawa yang terdapat dalam daun sirsak melalui ekspresi *caspase 3* kanker payudara menciit. Ekspresi *caspase 3* merupakan salah satu marker untuk aktivitas apoptosis. *Caspase 3* merupakan salah satu agen proapoptotik yang berperan sebagai *caspase* efektor utama (eksekutor) dalam proses apoptosis, serta mempengaruhi aktivasi *caspase* efektor lain, yaitu *caspase 6* dan *7*.^{12,13} Beberapa studi mengatakan bahwa aktivitas *caspase 3* berkaitan dengan gambaran morfologi apoptosis. Penelitian ini menggunakan indikator *caspase 3* untuk mengetahui efek proapoptosis ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.). Untuk mendeteksi dan menilai aktivitas apoptosis pada jaringan, *caspase 3* terbukti merupakan metode pewarnaan imunohistokimia yang mudah, sensitif, dan dapat diandalkan sehingga direkomendasikan untuk digunakan pada deteksi dan penilaian apoptosis jaringan.¹⁴ Pengukuran aktivitas mitosis merupakan salah satu indikator yang sangat bermakna dalam patologi tumor.¹⁵ Tingkat proliferasi dari sel-sel neoplastik dapat dievaluasi dengan berbagai cara, termasuk pengukuran aktivitas mitosis.¹⁵ Pengukuran aktivitas mitosis merupakan metode terdahulu untuk menilai proliferasi sel dan telah diterapkan sebagai salah satu alat diagnosa, terutama dalam patologi tumor. Gambaran histopatologi pada penelitian kali ini yang diamati adalah aktivitas mitosis, karena terdapat beberapa keuntungan, seperti mudah dalam pengukurannya, dan tidak memerlukan peralatan standar laboratorium yang spesifik, sehingga dalam penghitungannya hanya memerlukan pengecatan Hematoxylin Eosin. Semakin besar aktivitas mitosis pada kanker payudara, maka prognosis dan *outcomenya* semakin buruk.¹⁶

Studi *invivo* pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kanker payudara khususnya pengaruhnya pada ekspresi *caspase 3* dan aktivitas mitosis belum pernah dilakukan. Penelitian ini ingin membuktikan pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap ekspresi *caspase 3* dan aktivitas mitosis kanker payudara mencit C3H.

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang di atas, maka masalah penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

Apakah terdapat pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) terhadap ekspresi *caspase 3* dan aktivitas mitosis kanker payudara mencit C3H.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya peningkatan ekspresi *caspase 3* dan penurunan aktivitas mitosis kanker payudara mencit C3H yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.)

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Membuktikan perbedaan ekspresi *caspase 3* kanker payudara mencit C3H yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis 1 mg/hari dibandingkan dengan kontrol yang tidak diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.).

1.3.2.2. Membuktikan perbedaan aktivitas mitosis kanker payudara mencit C3H yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis 1 mg/hari dibandingkan dengan kontrol yang tidak diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.).

1.3.2.3. Menganalisis hubungan antara ekspresi *caspase* 3 dengan aktivitas mitosis kanker payudara mencit C3H yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dosis 1 mg/hari dengan yang tidak diberi ekstrak.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi:

1. Pengembangan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Sebagai bahan informasi mengenai manfaat penggunaan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada penderita kanker payudara. Selain itu, penelitian ini juga memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan di bidang *herbal medicine*.

2. Peneliti Lain

Memberikan landasan untuk penelitian lebih lanjut yang lebih mendalam mengenai manfaat pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada keganasan payudara dan keganasan lainnya.

3. Masyarakat Umum

Memberikan informasi pada masyarakat luas bahwa tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dapat digunakan sebagai salah satu alternatif obat herbal untuk penyakit kanker payudara.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Penelitian Tentang Daun Sirsak dan Caspase 3

Tahun	Peneliti	Judul	Hasil
2012	Nur Rachmani E.P.,Tuti Sri Suhesti., Retno Widiastuti., and Adityono	The Breast of Anticancer From Leaf Extract of <i>Annona muricata</i> Against Cell Line in T47D ¹⁰	Ekstrak Daun Sirsak (<i>Annona muricata</i>) memiliki aktivitas sitotoksik sebagai senyawa antikanker payudara pada sel T47D dengan IC ₅₀ sebesar 17.149 µg/ml
2012	Qiang Liu et al	Identification of An Annonaceous Acetogenin Mimetic, AA005, as an AMPK Activator and Autophagy Inducer in Colon Cancer Cells ¹⁷	Senyawa spesifik dalam daun sirsak yang dikenal dengan nama acetogenin (annonaceous acetogenin mimetic) dalam bentuk senyawa AA005 terbukti memiliki aktivitas antitumor paling ampuh. Penelitian ini menunjukkan bahwa AA005 adalah inhibitor metabolisme baru yang menunjukkan terapi potensial pada kanker usus besar
2012	Sitorus, Megasari	Imunoekspresi Ki- 67 PadaTumor Payudara Tikus Wistar yang Diinokulasi Tumor Terinduksi Benzo (a) pyrene dan	Pemberian ekstrak daun sirsak menurunkan ekspresi ki-67 dan menghambat pertumbuhan tumor pada dosis 2

		Diberikan Ekstrak Daun Sirsak ⁹	mg/hari dan 4 mg/hari pada tikus wistar
2012	Hamizah, Sulaiman et al	Chemopreventive Potential of <i>Annona muricata</i> L. Leaves on Chemically-Induced Skin Papillomagenesis in Mice ⁵	Ekstrak Etanol Daun sirsak memiliki potensi kemopreventif pada mencit yang diinduksi papiloma kulit. Dilaporkan bahwa ekstrak daun sirsak pada dosis 100 dan 300 mg/kgBB sepenuhnya menghambat perkembangan tumor pada semua tahap. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak mampu menekan inisiasi tumor pada dosis yang lebih rendah
2011	Nurfaiziyah, Ai et al	Efek Pemberian ekstrak Tempe Kedelai (<i>Glicine max</i>) Terhadap Ekspresi <i>Caspase 3</i> Mencit Galur C3H Model Karsinogenesis Payudara ¹⁸	Pemberian Ekstrak Tempe Kedelai dapat meningkatkan ekspresi <i>caspase 3</i> dengan dosis efektif minimal yaitu 12 mg/kgBB
2010	De Sausa, O.V et al	Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of Ethanol Extract of <i>Annona muricata</i> L. Leaves in Animal Models ⁸	Aktivitas antiinflamasi dan antinociceptif dari ekstrak daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) pada model hewan (mencit dan

tikus wistar)
ditunjukkan
dengan
kemampuannya
mengurangi edema
tangan pada tikus
wistar serta
mengurangi
volume eksudat
dan migrasi
leukosit secara
signifikan pada
dosis 200 dan
400mg/kgBB

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian ini ingin dibuktikan pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap ekspresi *caspase 3* dan aktivitas mitosis kanker payudara mencit C3H.

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan desain *Randomized post test only control group*. Hewan coba yang digunakan adalah Mencit C3H usia 2-3 bulan yang dibagi ke dalam 2 kelompok, diinokulasi kanker payudara. Setelah tumbuh massa tumor, kontrol (K) tidak diberi perlakuan dan kelompok perlakuan diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis tunggal yaitu 1 mg/hari selama 3 minggu.