

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker payudara merupakan salah satu keganasan tersering pada wanita dan merupakan penyebab kematian terbanyak kelima akibat kanker.<sup>1</sup> Angka kematian dunia diperkirakan mencapai 519.000 dalam setahun, 69% diantaranya terjadi dinegara berkembang.<sup>2</sup>

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling banyak menyerang kaum wanita di seluruh dunia, meskipun dapat pula menyerang pria. Khusus di Indonesia, kanker payudara disebut – sebut ada di posisi kedua sebagai kanker yang paling banyak menyerang wanita. Namun, beberapa ahli menyatakan bahwa insidensi kanker payudara cenderung terus meningkat dan diperkirakan akan menjadi kasus kanker paling banyak di Indonesia.<sup>3</sup>

Tahun 2013 dan Globocan ( Global Burden of Cancer ) pada tahun 2008 dari International Agency for Research on Cancer ( IARC ) menyatakan insiden kanker payudara di Indonesia 36,2 / 100.000 perempuan dan angka kematian mencapai 18,6 / 100.000 perempuan ( Briani, 2011 ). menunjukkan bahwa perempuan Indonesia yang terkena kanker, jumlahnya cukup memprihatinkan. Ini artinya bahwa kualitas kesehatan perempuan masih menjadi permasalahan serius.<sup>4</sup>

Data BRK-IAPI ( Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia ) 1994 menunjukkan bahwa persentase kanker payudara wanita menduduki urutan kedua tertinggi ( 11,77% ) setelah kanker rahim ( 17,70% ) dari semua kasus

tumor di seluruh senter Patologi Anatomi di Indonesia.<sup>5</sup> Di Jawa Tengah pada tahun 2005, kasus kanker payudara sebanyak 3884 kasus ( 36,83%) dari keseluruhan kasus kanker ganas dan menempati urutan kedua setelah kanker servik uteri. Hasil survei kesehatan rumah tangga ( SKRT ) Departemen Kesehatan Republik tahun 2001 kanker payudara menunjukkan kecenderungan kematian yang meningkat.<sup>6</sup>

Inflamasi mendasari patofisiologi dari beberapa penyakit, termasuk perkembangan neoplasma. Aktivasi sel – sel inflamasi pada stroma menginduksi sel tumor untuk tumbuh dan berkembang menjadi tumor ganas. Stimulasi akan menghasilkan biokemikal mediator, termasuk reactive oxygen, nitrogen species dan proinflammatory chemokines dan cytokines, Cyclooxygenase ( COX, PGH2 sintetase ) yang mendonasi 2 molekul oksigen saat metabolisme asam arachidonat menjadi prostaglandin ( PGH2 ) melalui peroksidasi, bersama radikal bebas akan menyebabkan aktivasi peroxidative dari COX-2 yang akan meningkatkan oxidase aromatic dan heterocyclic amines dan dehydrodiol derivat yang akan meningkatkan progresi pada kanker payudara dan meningkatkan growth factor. Radikal bebas, nitric oxide / reactive nitrogen dan oxygen species, akan menyebabkan inflamasi sehingga terjadi kerusakan dari protein ( DNA repair enzyme, caspase ) yang akan menyebabkan DNA dan mutasi.<sup>7,8,9,10,11,12</sup>

Karsinogenesis terbagi dari tiga tahapan yaitu inisiasi, progresi, dan promosi. Inisiasi yaitu sel normal menjadi sel yang terinisiasi / initiated atau berubah/transformed. Promosi yaitu perubahan sel terinisiasi menjadi sel preneoplasma. Progresi yaitu perubahan sel preneoplasma menjadi sel neoplasma.

Dimana inflamasi berperan dalam 3 tahapan karsinogenesis tersebut.<sup>10,11,12</sup> Pentingnya inflamasi sebagai penyebab keadaan patologis tidak terbatas pada penyakit infeksi, alergi dan autoimun. Inflamasi makin lama makin dikaitkan ke panyakit kronis seperti kanker.<sup>13</sup> Sel inflamasi yang paling berperan sebagai prediktor untuk survival adalah makrofag dan limfosit. Ada sejenis sitokin lain akhir – akhir ini banyak menarik perhatian dalam kaitannya dengan inflamasi sistemik yaitu macrophage migration inhibitory faktor ( MIF ). Merupakan sitokin yang dieksresikan oleh sel – sel imun dan kelenjar hipofisis anterior. Sel T merupakan sumber utama dari MIF, walaupun demikian MIF dapat juga diproduksi oleh sel – sel sistem imun yang lain yang terlibat dalam respons inflamasi. Disamping itu ACTH yang diproduksi sebagai respons terhadap stres merangsang sel – sel sistem imun untuk melepaskan MIF. MIF menginduksi produksi sitokin pro inflamasi seperti IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 disamping substansi lain seperti COX-2, NO dan produk jalur asam arachinoid.<sup>13</sup>

Enzim COX-2 adalah enzim yang berperan penting dalam jalur metabolisme asam arachinoid. COX-2 umumnya tidak terdeteksi pada jaringan normal, namun terinduksi didalam sel seperti makrofag, sel – sel endotelial, dan sel – sel epitelium intestinal oleh agen mitogenik dan stimulus inflamasi. COX-2 terekspresi didalam berbagai jaringan tubuh karena adanya induksi oleh sitokin proinflamasi, seperti IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF –  $\alpha$  dan meningkat pada area inflamasi.<sup>14</sup>

Sirsak ( *Annona Muricata* Linn) merupakan salah satu tanaman buah yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah dan Amerika Selatan, Buah sirsak rasanya manis agak asam sehingga sering dipakai sebagai bahan jus buah. Daging

buahnya kaya akan serat. Setiap 100 g buah yang dapat dimakan mengandung 3.3 g serat sehingga dapat memenuhi 13% kebutuhan serat per hari. Selain itu, daging buahnya mengandung banyak karbohidrat (terutama fruktosa), vitamin C (20 mg/100 g), B1 dan B2. Hasil riset Prof. Soelaksono Sastrodiharjo dari institut teknologi Bandung melaporkan daun sirsak mengandung annomuricin E, senyawa kelompok acetogenins. Dari 14 jenis acetogenins, 13 diantaranya berpotensi menghambat multi – drug resistance ( MDR ) pada sel kanker payudara. Acetogenins bekerja dengan cara menghambat kinerja pembentukan ATP – energi- oleh mitokondria pada sel kanker. Menurut dr. Hardhi Pranata SpS MARS acetogenins dalam daun sirsak mampu mengendalikan mitokondria yang overacting. Mitokondria merupakan organ sel penghasil energi berupa adenosine trifosfat ( ATP ) yang banyak dibutuhkan sel kanker untuk berkembang. Jika mitokondria normal maka pertumbuhan sel kanker dapat terkendali. Acetogenins masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria. Sehingga produksi energi di dalam sel kanker berhenti dan akhirnya sel kanker mati.<sup>15</sup>

Oleh karena itu penelitian-penelitian yang dikembangkan saat ini lebih banyak menggunakan zat – zat yang berasal dari bahan alam atau phytochemical, yaitu salah satunya menggunakan *Annona muricata* Linn atau daun sirsak. Tanaman ini mudah ditemukan di Indonesia dan masyarakat kita pun telah menggunakannya sebagai pengobatan alternatif kanker dengan cara meminum rebusan daunnya.<sup>16</sup> Selain itu *Annona muricata* juga memiliki kemampuan sebagai antioksidan, meskipun bukan antioksidan kuat.

Pada penelitian Megasari Sitorus, 2012, didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak daun sirsak menurunkan ekspresi Ki-67. Ki67 digunakan untuk mendeteksi / mengevaluasi faktor pertumbuhan dari jaringan neoplasma/proliferasi sel. Ki-67 protein dikenal sebagai mono-clonal antibody Ki-67 atau MK167.34. Ki67 adalah nonhistone nuclear protein yang berhubungan dengan siklus sel, yang diekspresikan pada sel yang berproliferasi selama pertengahan fase G1, meningkat pada saat memasuki fase S dan G2, dan mencapai puncak pada fase M pada siklus sel, dan dikatabolisme dengan cepat pada akhir fase M dan tidak terdeteksi pada fase G0 dan awal G1. Hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa ekstrak daun sirsak dapat menghambat pertumbuhan tumor pada dosis 2 mg/kgBB dan 4 mg / kgBB / oral / hari pada tikus.<sup>17</sup>

Oleh karena itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian Pengaruh Ekstrak *Annona Muricata* Linn ( daun sirsak ) terhadap Sel Inflamasi dan COX-2 ( studi *invivo* pada Adenokarsinoma mamma mencit C3H ). Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian besar yang bertujuan mengetahui pengaruh dari ekstrak *Annona Muricata* Linn sebagai anti kanker, khususnya pada kanker payudara. Variabel yang akan diteliti adalah Sel Inflamasi, ekspresi COX-2. Penelitian ini berkaitan dengan dua variabel tersebut sehingga variabel yang lain akan diteliti oleh peneliti yang lain.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah ada perbedaan sel inflamasi dan COX-2 antara jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H yang diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn dengan jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H yang tidak diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Menganalisis adanya perbedaan sel inflamasi dan COX-2 antara jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H yang diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn dengan jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H dengan yang tidak diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Membandingkan jumlah sel inflamasi antara jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H yang diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn dengan yang tidak diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn.
- b. Membandingkan COX-2 antara jaringan adenokarsinoma mamamencit C3H yang diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn dengan yang tidak diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn.
- c. Menganalisis hubungan antara sel inflamasi dengan COX-2 jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H setelah pemberian ekstrak *Annona Muricata* Linn.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

Apabila terbukti bahwa pemberian ekstrak *Annona Muricata* Linn dapat menurunkan infiltrasi sel-sel inflamasi dan menurunkan ekspresi COX-2 antara kelompok yang diberi *Annona Muricata* Linn dan kelompok yang tidak diberi *Annona Muricata* Linn maka hasil *Annona Muricata* Linn penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar pengembangan *Annona Muricata* Linn sebagai terapi pendamping bagi penderita kanker payudara.

#### 1.5. Originalitas Penelitian

**Tabel 1. Tabel matriks originalitas penelitian**

No	Tahun	Peneliti	Judul	Hasil
1	2008	Alfiah	Effect of methanol-extract of soursop leaf ( <i>annona muricata linn</i> ) on egg hatching ability, mortality and development of <i>Aedes aegypti</i> Linn Larva	Ekstrak metanol daun sirsak berpengaruh terhadap daya tetas telur dan mampu menghambat perkembangan larva untuk menjadi pupa dan dewasa dengan penghambatan sampai 100%
2	2011	Viandra Retnani	The Effect of <i>Annona muricata</i> leaves extract supplementation On the incidence of mammary glands	Suplementasi ekstrak daun <i>annona muricata</i> dapat menurunkan kejadian displasia epitel kelenjar

---

			epithel dysplasia in Spraque Dawley Rats induced By 7,12 Dimethyl Bens (c) Antrracene	payudara tikus Spraque Dawley yang diinduksi DMBA
3	2012	Mega Sari Sitorus, Joko S. Lukito, Syafruddin Ilyas	Ki-67 Immuno Expressions of Breast Tumor Wistar Rat which were Inoculated Tumour activated Benzoa (A) Pyrene and treated by extract of Sooursop	Daun sirsak dapat menghambat pertumbuhan tumor dosis 2 mg/hari dan 4 mg/hari, pemberian ekstrak daun sirsak dapat meningkatkan ekspresi Ki-67 pada dosis 0,2 mg/ kgBB
4	2012	Prasetyo Idiasuti	Kemampuan penghambatan ekstrak daun sirsak Annona Muricata Linn terhadap viabilitas sel kanker mamma	Pemberian ekstrak daun Annona Muricata Linn pada ( dosis 30 mg/kgBB dapat menghambat sel kanker mamma sebesar 26,474%, dan 65,580%, 39,106%

---

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya, karena dalam penelitian ini menelaah pengaruh ekstrak annona muricata linn terhadap sel inflamasi dan COX-2 pada jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H. Sehingga diharapkan pada penelitian ini dapat dijelaskan adanya perbedaan sel inflamasi dan COX-2 antara



jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H yang diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn dengan jaringan adenokarsinoma mamma mencit C3H dengan yang tidak diberi ekstrak *Annona Muricata* Linn dengan dosis tunggal yaitu 1 mg / hari selama 3 minggu.