

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Pada tahun 2017 sekitar 9 juta orang di dunia meninggal akibat kanker dan diperkirakan pada tahun 2030 akan mencapai 13 juta orang per tahun.<sup>1</sup> Kanker payudara memiliki persentase kasus baru tertinggi dibanding dengan penyakit kanker yang lain. Menurut data *Global Burden Cancer* tahun 2012 persentase kasus baru kanker payudara sebesar 43,3% dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%.<sup>2</sup>

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis pada kalangan wanita di sebagian besar negara di seluruh dunia. Hampir 1,7 juta kasus baru kanker payudara terdiagnosis pada tahun 2012. Jumlah tersebut menyumbang 25% dari semua kasus kanker baru pada wanita. Hal ini menjadikan kanker payudara sebagai kanker yang umum terjadi pada wanita di semua wilayah di dunia.<sup>3</sup> Sekitar 252.710 kasus baru kanker payudara terdiagnosis di Amerika Serikat dan 40.610 wanita meninggal akibat penyakit ini pada tahun 2017.<sup>4</sup>

Prevalensi penyakit kanker di Indonesia juga cukup tinggi. Prevalensi kanker di Indonesia menurut data Riskesdas 2013 adalah sekitar 347.000 orang atau 1,4 per 100 penduduk.<sup>1</sup> Kanker payudara di Indonesia menempati urutan pertama berdasarkan *pathological based registration* dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%.<sup>5</sup> Menurut data *Global Burden Cancer* tahun 2012 angka kejadian kanker pada perempuan di Indonesia sebanyak 134 per 100.000 penduduk. Angka kejadian

kanker payudara adalah yang tertinggi pada perempuan sebesar 40 per 100.000 penduduk. Kanker payudara di Indonesia menyebabkan kematian sebesar 16,6 per 100.000 penduduk. Data sistem informasi rumah sakit melaporkan jumlah rawat inap akibat kanker payudara sebanyak 12.014 kasus atau sekitar 28,7%.<sup>6</sup>

Penyebab kanker payudara sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Beberapa faktor risiko diduga menjadi penyebab terjadinya kanker payudara. Faktor-faktor risiko penyakit kanker payudara secara umum dapat dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu faktor risiko yang dapat diubah (modified risk factor) dan faktor risiko yang tidak dapat diubah (non modified risk factor).<sup>7</sup> Faktor risiko yang dapat diubah yaitu riwayat reproduksi, obesitas, gaya hidup, konsumsi alkohol, diet atau intervensi medis jangka panjang seperti penggunaan kontrasepsi hormonal oral atau terapi penggantian hormonal. Sedangkan faktor risiko yang tidak dapat diubah adalah yang berhubungan dengan faktor biologis, misal usia, riwayat keluarga, genetik, riwayat menstruasi dini (< 12 tahun).<sup>5,7</sup>

Radikal bebas diketahui juga dapat memicu terjadinya kanker. Radikal bebas adalah molekul yang bersifat sangat reaktif dan mempunyai waktu paruh yang sangat pendek. Radikal bebas mempunyai sekelompok atom dengan elektron yang tidak berpasangan, Kerusakan oksidatif akan terjadi jika jumlah radikal bebas melampaui efek protektif antioksidan. Kerusakan oksidatif yang terakumulasi berpengaruh terhadap berbagai macam penyakit termasuk kanker.<sup>8</sup> Radikal bebas diketahui bereaksi dengan komponen DNA yang menyebabkan mutasi gen dan memicu terjadinya kanker.<sup>9</sup>

Beberapa bahan yang ada di alam juga diduga menjadi penyebab kanker atau dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker. Salah satu senyawa yang bersifat karsinogen adalah *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* (PAH). PAH dihasilkan akibat pembakaran hidrokarbon dan pembakaran bahan bakar fosil yang tidak sempurna. Serapan oral PAH juga bisa terjadi melalui konsumsi daging dan ikan panggang.

Salah satu agen PAH yang banyak digunakan untuk menyelidiki karsinogenesis pada berbagai spesies dan jaringan adalah senyawa 7, 12-*Dimethylbenz[a]anthracene* (DMBA).<sup>10</sup> PAH dapat dipendam dalam jaringan lemak. Susunan jaringan payudara yang sebagian besar terdiri dari lemak menyebabkan payudara menjadi sangat rentan terhadap karsinogenesis akibat PAH.<sup>11</sup>

Tatalaksana dari kanker payudara terdiri dari pencegahan dan pengobatan. Usaha agar tidak terkena kanker payudara menjadi prinsip pencegahan yang paling utama. Pencegahan primer dilakukan dengan mengurangi atau meniadakan faktor-faktor risiko yang diduga sangat erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara. Pencegahan sekunder dengan melakukan penapisan kanker payudara. Penapisan dilakukan untuk mendeteksi kelainan/abnormalitas yang mungkin kanker payudara secara dini sehingga hasil pengobatan menjadi lebih efektif.<sup>2</sup>

Pengobatan kanker payudara dapat dilakukan dengan kombinasi pembedahan dengan radioterapi, terapi sitostatika, terapi hormonal, terapi target hingga terapi biologis. Namun terapi pada kanker payudara selain mempunyai efek terapi yang diharapkan, juga mempunyai beberapa efek samping yang tak diinginkan.<sup>2</sup> Efek

samping tersebut antara lain mual dan muntah, kerontokan rambut, dan kulit kering.<sup>12,13</sup>

Pengobatan kanker berkembang terus. Berbagai penelitian yang diteliti saat ini banyak menggunakan ekstrak tumbuhan sebagai terapi suportif kanker. Salah satu bahan alam yang digunakan adalah daun *Annona muricata* atau sirsak. Daun *Annona muricata* memiliki kandungan kimia berupa alkaloid, senyawa fenolik, dan beberapa kandungan lainnya termasuk senyawa *acetogenin*. Senyawa *Acetogenin* diduga memiliki potensi sitotoksik terhadap sel kanker.<sup>14,15</sup> Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker. Senyawa fenolik dalam daun sirsak berfungsi sebagai antioksidan.<sup>16,17</sup>

Berbagai penelitian mengenai manfaat ekstrak daun sirsak terhadap kanker payudara telah dilakukan. Penelitian Fidianingsih dan Handayani yang dilakukan secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara T47D, mendapatkan bahwa sirsak menghambat proliferasi sel kanker paling tinggi berturut-turut berasal dari ekstrak daun, buah, dan biji sirsak.<sup>18</sup> Penelitian Vianandra dan Prajoko menunjukkan ekstrak daun sirsak dapat menurunkan kejadian dysplasia epitel kelenjar payudara tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi DMBA.<sup>19</sup>

Evaluasi diperlukan untuk menilai keberhasilan dari terapi kanker. Marker biokimia dapat digunakan untuk mengevaluasi keberhasilan terapi kanker pada tahap awal. Beberapa marker biokimia yang sering digunakan untuk menilai profil keseimbangan antioksidan dan radikal bebas adalah SOD, *Glutathione peroxidase*, katalase, dan MDA.<sup>20</sup>

*Superoxide dismutase* (SOD) adalah enzim yang mengatalisis perubahan radikal superoksida ( $O_2^-$ ) menjadi molekul oksigen ( $O_2$ ) dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).<sup>21</sup> Hidrogen peroksida juga merupakan senyawa yang tidak stabil sehingga dapat dengan mudah menyebabkan reaksi radikal bebas dalam organisme hidup.<sup>20</sup> Enzim katalase dan *glutathione peroxidase* mengatalisis perubahan hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Sedangkan *malondialdehyde* atau lebih sering disebut sebagai MDA merupakan biomarker penting untuk peroksidasi lipid oleh senyawa radikal bebas.<sup>22</sup>

MDA merupakan suatu marker kerusakan oksidatif.<sup>23</sup> Pasien dengan kanker payudara akan mengalami peningkatan kadar MDA secara signifikan.<sup>22,24,25</sup> Keberhasilan terapi pada pasien kanker payudara ditunjukkan dengan penurunan kadar MDA darah.<sup>26</sup> MDA juga merupakan senyawa yang bersifat toksik dan dapat mengganggu keutuhan membran sel. Kadar MDA yang tinggi harus segera diturunkan agar tidak mengganggu fungsi sel.<sup>23</sup>

Penelitian terdahulu sudah banyak meneliti manfaat ekstrak daun *Annona muricata* terhadap kanker payudara, namun belum ada penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun *Annona muricata* terhadap kadar MDA darah. Oleh karenanya, peneliti bermaksud melihat pengaruh ekstrak etanol daun *Annona muricata* terhadap kadar MDA darah secara kuantitatif pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi 7, 12-Dimethylbenz[a]anthracene.

## **1.2 Permasalahan penelitian**

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian ini ialah apakah terdapat pengaruh ekstrak etanol daun *Annona muricata* terhadap kadar MDA darah tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12-*Dimethylbenz[a]anthracene* ?

## **1.3 Tujuan penelitian**

Mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun *Annona muricata* terhadap kadar MDA darah tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi 7,12-*Dimethylbenz[a]anthracene*.

## **1.4 Manfaat penelitian**

### **1.4.1 Untuk penelitian**

Diharapkan dapat menjadi masukan informasi untuk penelitian selanjutnya.

### **1.4.2 Untuk masyarakat**

Memberi informasi tentang penggunaan ekstrak etanol daun *Annona muricata* sebagai terapi suportif kanker payudara.

### **1.4.3 Untuk pengetahuan**

Memberi masukan dalam perkembangan ilmu pengetahuan mengenai pengaruh ekstrak etanol daun *Annona muricata* terhadap kadar MDA darah

## 1.5 Keaslian penelitian

**Tabel 1.** Keaslian Penelitian

Orisinalitas	Metode Penelitian	Hasil
Sahu A, dkk. <i>A Prognostic Study of MDA, SOD, and Catalase in Breast Cancer Patients.</i> IJSR 2015;4:157-159.11. <sup>25</sup>	Observasional, <i>Cross sectional.</i> Subjek:Pasien klinik onkologi. Variabel bebas: Pasien dengan kanker payudara tanpa penyakit lain. Variabel terikat: Kadar MDA,SOD, dan katalase plasma	Pasien dengan kanker payudara mengalami peningkatan kadar MDA plasma yang signifikan.
Partomuan AT, Jusup I. Pengaruh ekstrak gynura divaricata terhadap kadar MDA darah tikus terinduksi kanker payudara. J Kedokt Diponegoro. 2016;5(4):412–21. <sup>27</sup>	Penelitian eksperimental menggunakan rancangan <i>post-test only control group design</i> Variabel bebas: ekstrak <i>Gynura divaricata</i> dengan dosis 750 mg/kgBB/hari	Terdapat pengaruh dari ekstrak <i>Gynura divaricata</i> terhadap kadar MDA darah tikus terinduksi kanker payudara. Namun, perbedaan yang didapatkan tidak signifikan.

**Tabel 1.** Keaslian penelitian (lanjutan)

Fidianingsih I, Handayani ES. <i>Annona muricata</i> aqueous extract suppresses T47D breast cancer cell proliferation. Univ Med. 2014;33(1):19–26. <sup>18</sup>	Penelitian eksperimental menggunakan rancangan <i>post-test only control group</i> <i>design</i> Infusa buah, biji dan daun sirsak dilakukan uji sitotoksik terhadap sel T47D dengan pembanding tamoksifen. Penghambatan pertumbuhan dilihat dengan metode 3-(4,5- dimethyl thiazol-2-yl)-2,5- diphenyl tetrazolium bromide [MTT] assay.	Buah, daun, biji sirsak dan tamoksifen mampu menghambat proliferasi sel T47D.
Retnani V, Prajoko YW. Pengaruh Suplementasi Ekstrak Daun <i>Annona</i> <i>Muricata</i> terhadap Kejadian Displasia Epitel Kelenjar Payudara Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi 7,12 Dimethylbenz(a) anthracene. Artikel Ilmiah, Sarjana Kedokteran Universitas Diponegoro. Diponegoro; 2011. <sup>19</sup>	Penelitian ini menggunakan <i>Randomized post test only</i> <i>control group</i> <i>design</i> . Variabel terikat : kejadian displasia epitel kelenjar payudara	Suplementasi ekstrak daun <i>Annona muricata</i> dapat menurunkan kejadian displasia epitel kelenjar payudara tikus <i>Sprague Dawley</i> yang diinduksi DMBA.



**Tabel 1.** Keaslian penelitian (lanjutan)

Kusuma ASW. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak ( <i>Annona muricata</i> L.) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Jaringan Payudara Tikus Putih Betina yang diinduksi 7,12 Dimetilbenz( $\alpha$ )antrasen (DMBA). Universitas Lampung; 2015. <sup>28</sup>	Penelitian eksperimental Variabel terikat : Kadar MDA jaringan payudara	Pada uji <i>one way</i> ANOVA diperoleh nilai $P < 0,005$ menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 40mg/kgBB/hari berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA jaringan payudara tikus putih betina yang diinduksi DMBA
--	--	--

Berdasarkan tabel keaslian penelitian tersebut, penelitian ini dikatakan berbeda dari penelitian sebelumnya. Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental, menggunakan variabel bebas ekstrak etanol daun *Annona muricata*, dan variabel terikat kadar MDA darah.