

**Effect Of Extract Leaves Of The Soursop (*Annona muricata* Linn)
Histopathology Description Of The Breast In White Rats (*Rattus norvegicus*)
Female Sprague Dawley Strain Induced DMBA**

Nasution SH, Muhartono, Windarti I
Faculty of Medicine Lampung University

Abstract

Cancer is the leading cause of death in the world with 7.4 million or 13% of deaths in 2004 . Incidence rate of breast cancer as much as 22.9% and a mortality rate of 13.7% per year . Utilization of traditional crops as treatment of disease still persists in modern times and even tended to increase utilization . It is characterized by the increased use and production of drugs from traditional plants in Indonesia . The purpose of this study was to determine the effect of leaf extracts of soursop (*Annona muricata* Linn) against breast cancer in rats (*Rattus norvegicus*) female Sprague Dawley strain induced by DMBA . This research is an experimental design using a randomized block design with 5 treatment groups . The total sample of 25 rats with each group containing five mice . The test used is the Kruskal - Wallis test ($p > 0.05$) , Post - hoc test of Mann Whitney ($p < 0.05$). The results showed improvement in the histopathological picture of increasing doses of the extract . Group I no damage , damage 20 % in group II , group III 19.6 % damage , damage 8.2 % group IV , and group V 6.4 % damage . Conclusion , there is the effect of soursop leaf extract against histopathological picture breast DMBA -induced rats

Key words: Cancer, DMBA, soursop leaf extract

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn)
Terhadap Gambaran Histopatologi Payudara Pada Tikus Putih (*Rattus
norvegicus*) Betina Galur *Sprague dawley* Yang Diinduksi DMBA**

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Kanker merupakan penyebab utama kematian di dunia dengan 7,4 juta atau 13% kematian pada tahun 2004. Angka insidensi kanker payudara sebanyak 22,9% serta angka mortalitas sebesar 13,7% per tahun. Pemanfaatan tanaman tradisional sebagai pengobatan penyakit masih tetap berlangsung di zaman modern ini, bahkan pemanfaatannya cenderung meningkat. Hal ini ditandai dengan meningkatnya penggunaan dan produksi obat dari tanaman tradisional di Indonesia. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap kanker payudara pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *sprague dawley* yang diinduksi oleh DMBA. Desain penelitian ini adalah eksperimental menggunakan rancangan acak dengan 5 kelompok perlakuan. Jumlah sampel sebanyak 25 tikus dengan setiap kelompok berisi 5 tikus. Uji yang digunakan adalah uji Kruskal-wallis ($p > 0,05$), uji Post-hoc Mann Whitney ($p < 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan perbaikan gambaran histopatologi pada peningkatan dosis ekstrak. Kelompok I tidak terjadi kerusakan, kelompok II kerusakan 20%, kelompok III kerusakan 19,6%, kelompok IV kerusakan 8,2%, dan kelompok V kerusakan 6,4%. Simpulan, ada pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap gambaran histopatologi payudara tikus putih yang diinduksi DMBA.

Kata kunci: DMBA, ekstrak daun sirsak, kanker

Pendahuluan

Kanker merupakan penyebab utama kematian di dunia dengan 7,4 juta atau 13% kematian pada tahun 2004 (WHO, 2009). Berdasarkan data dari *Globocan International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2008, kanker payudara menempati urutan pertama dari seluruh jenis kanker pada perempuan di dunia. Angka insidensi kanker payudara sebanyak 22,9% serta angka mortalitas sebesar 13,7% per tahun (Ferlay *et al.*, 2008). Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2002 menunjukkan bahwa kanker merupakan penyebab kematian ketiga di Indonesia setelah penyakit jantung dan stroke. Kanker payudara menempati urutan pertama pasien kanker rawat inap di rumah sakit sejak tahun 2004 hingga tahun 2008.

Pemanfaatan tanaman tradisional masih tetap berlangsung di zaman modern ini, bahkan pemanfaatannya cenderung meningkat. Hal ini ditandai dengan meningkatnya penggunaan dan produksi obat dari tanaman tradisional di Indonesia. Saat ini obat tradisional digunakan oleh masyarakat dalam rangka menanggulangi masalah kesehatan baik sebagai pengobatan maupun pencegahan suatu penyakit. Hal ini dikarenakan obat-obat tradisional mempunyai efek samping yang lebih rendah dari pada obat-obat modern (Zuhud, 2011).

Banyak sekali kandungan senyawa bioaktif fitokimia yang ditemukan dalam tanaman sirsak. Salah satu komponen bermanfaat yang terpenting adalah *annonaceous acetogenins*. Penelitian pertama mengenai sifat sitotoksik acetogenins dilakukan oleh Universitas Purdue, di West Lafayette, Indiana, Amerika Serikat. Penelitian lain yang membuktikan khasiat kandungan acetogenins di berbagai negara dibiayai oleh Lembaga Institut Kanker Nasional, Amerika Serikat. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa sebanyak 20 tes laboratorium menemukan bahwa daun dan batang *Annona muricata* Linn. memiliki sitotoksitas terhadap sel kanker (Zuhud, 2011).

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test-only control group design*. Sebanyak 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague dawley* berumur 10-16 minggu yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok, dengan pengulangan sebanyak 5 kali.

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague dawley* berumur 10-16 minggu yang diperoleh dari laboratorium Balai Penelitian Veteriner (BALITVET) Bogor. Sampel penelitian sebanyak 25 ekor yang dipilih secara acak yang dibagi dalam 5 kelompok.

Hasil

Dari hasil analisis mikroskopis gambaran kerusakan payudara tikus, didapatkan hasil rerata payudara yang mengalami displasia dari 5 lapangan pandang kelompok uji dengan ekstrak daun sirsak kelompok kontrol negatif KI yaitu sebesar 0%, kelompok kontrol positif KII yaitu sebesar 20%, kelompok perlakuan KIII dengan dosis sebesar 100 mg/KgBB yaitu sebesar 19,6%, kelompok perlakuan KIV dengan dosis sebesar 200 mg/KgBB yaitu sebesar 8,2%, kelompok perlakuan KV dengan dosis sebesar 200 mg/KgBB yaitu sebesar 6,4%. Analisis gambaran histopatologi payudara tikus yang diberi ekstrak daun sirsak berupa persentase rata-rata skor displasia pada setiap kelompok tampak pada Tabel 1.

Tabel 1. Persentase rerata skor displasia payudara tikus yang diberi ekstrak daun sirsak

Kelompok	Skor					Total Skor	Rerata (%)*
	LP1	LP2	LP3	LP4	LP5		
KI	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	0	
KII	1	4	4	4	4	4	20
	2	4	4	4	4	4	
	3	4	4	4	4	4	
	4	4	4	4	4	4	
	5	4	4	4	4	4	
KIII	1	4	4	4	4	4	19.6
	2	4	4	4	4	4	
	3	3	3	4	4	4	
	4	4	4	4	4	4	
	5	4	4	4	4	4	
KIV	1	2	2	2	2	3	8.2
	2	1	1	1	1	1	
	3	1	1	1	2	2	
	4	2	1	1	2	2	
	5	2	2	2	2	2	
KV	1	3	1	2	1	2	6.4
	2	1	1	1	1	1	
	3	1	1	1	1	2	
	4	2	2	2	1	1	
	5	1	0	1	1	1	

Keterangan : K (I-V) = Kelompok tikus
 LP (1-5) = Lapangan pandang
 * = Total skor/20 x 100%

Tabel 2. Hasil rerata gambaran mikroskopis kerusakan sel payudara yang diinduksi menggunakan DMBA

Kelompok Uji	Rerata Gambaran Displasia Epitel Payudara ($\bar{X} \pm SD$)
K1	0,01 \pm 0,837
K2	20,0 \pm 0,837
K3	19,6 \pm 0,837
K4	8,20 \pm 1,643
K5	6,40 \pm 1,140

Pembahasan

Berdasarkan hasil mikroskopis gambaran histopatologi payudara tikus didapatkan bahwa pada kelompok kontrol negatif (KI) memiliki persentase rata-rata skor displasia terendah, yaitu sebesar 0% dimana kelompok ini memiliki perbedaan gambaran mikroskopis secara signifikan dengan kelompok lainnya. Hal ini dikarenakan kelompok kontrol hanya diberikan aquadest yang bukan zat oksidan sehingga gambaran payudaranya normal. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Aprilia (2010), Larasati (2011) dan Reddy dkk. (2010) yang menunjukkan kelompok kontrol tanpa diberikan induktor perusak payudara memperlihatkan gambaran payudara yang normal.

Kelompok kontrol positif (KII) yang diinduksi DMBA menunjukkan kerusakan payudara. Kerusakan yang dimaksud adalah terjadinya displasi yang ditandai dengan duktus dipenuhi oleh sel-sel. Jejas toksik akut (DMBA) dapat menyebabkan gagalnya mekanisme regulasi pompa ion natrium-kalium intrasel sehingga terbentuk pembengkakan sel, pembentukan gelembung sitoplasma dan hilangnya perlekatan intersel. Selanjutnya terjadi perubahan pada mitokondria berupa pembengkakan dan diikuti terbentuknya pelebaran retikulum endoplasma yang biasa disebut dengan degenerasi hidropik atau vakuolisasi (Robbins dkk., 2007). Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Aprilia (2010) dan Larasati (2011) yang menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif dengan hanya diberikan induktor perusak payudara memperlihatkan gambaran payudara yang abnormal.

Kelompok III pada perlakuan dengan ekstrak daun sirsak memiliki perbedaan gambaran histopatologi yang signifikan dengan kelompok I dan II, hal ini dapat terjadi karena pada kelompok II ini tikus diberikan perlakuan dengan ekstrak daun sirsak pada dosis terendah. Kandungan zat aktif antikanker bekerja cukup efektif untuk mencegah kerusakan payudara.

Pada kelompok IV yang merupakan kelompok perlakuan dengan dosis 200 mg/KgBB, ditemukan perbaikan gambaran histopatologinya sebesar 91,8%. Kelompok IV inilah yang menunjukkan perbedaan yang signifikan dari yang lain. Hasil ini menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan antara pemberian dosis ekstrak daun sirsak pada dosis 100 mg/KgBB dengan dosis 200 mg/KgBB.

Pada kelompok V yang merupakan kelompok perlakuan dengan dosis tertinggi menunjukkan peningkatan kembali gambaran histopatologi payudara yang mengarah pada payudara normal, yaitu dengan nilai 93,6% atau sedikit sekali ditemukannya sel-sel di dalam duktus. Pada kelompok ini didapatkan perbaikan payudara yang optimal dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini disebabkan oleh pemberian dosis ekstrak daun sirsak tertinggi diberikan pada kelompok ini.

Adapun kandungan dalam daun sirsak (*Annona muricata Linn*) terdapat senyawa *Acetogenins*. *Acetogenins* adalah senyawa sitotoksik dimana senyawa ini ialah senyawa *polyketides* dengan struktur 30 – 32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus *5-methyl-2-furanone*. Rantai *furanone* dalam gugus *hydrofuranone* pada C23 memiliki aktivitas sitotoksik. *Acetogenin* merupakan kumpulan senyawa aktif yang berada hampir pada setiap bagian tanaman sirsak (Zuhud, 2011).

Dari penelitian acetogenin yang terkandung di dalam sirsak bisa digunakan untuk menghantam kanker usus, pankreas, ovarium, usus besar, payudara, liver, dan serviks. *Annonaceous acetogenin* bekerja dengan menghambat produksi ATP dengan mengganggu kompleks I mitokondria. (Motoyuki,2000). Sel kanker membutuhkan banyak energi sehingga membutuhkan banyak ATP. *Acetogenins* masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria. Dampaknya produksi energi di dalam sel kanker pun berhenti dan akhirnya sel kanker mati. Hebatnya, *acetogenins* sangat selektif, hanya menyerang sel kanker yang memiliki kelebihan ATP (Zuhud, 2011).

Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa ekstrak daun sirsak dapat digunakan sebagai pengobatan antikanker payudara pada tikus putih yang diinduksi DMBA. Penelitian ini juga membuktikan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan berhubungan dengan kenaikan dosis ekstrak daun sirsak terhadap gambaran perbaikan histopatologi payudara tikus. Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis pemberian ekstrak daun sirsak, semakin meningkat pula perbaikan gambaran histopatologi payudara tikus yang diinduksi DMBA.

Simpulan

Simpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun sirsak pada jaringan payudara tikus putih yang diinduksi DMBA pada dosis 100 mg/KgBB menyebabkan terjadinya displasia dan peningkatan dosis ekstrak daun sirsak menyebabkan penurunan nilai skor displasia pada jaringan payudara tikus putih yang diinduksi DMBA yaitu dari dosis 100 mg/KgBB ke dosis 200 mg/KgBB dan dari dosis 200 mg/KgBB ke dosis 400 mg/KgBB;

Daftar Pustaka

- Aggarwal BB, Takada Y, Oommen OV. 2004. From Chemoprevention to Chemotherapy Common Target and Goal. *Journal Expert Opinion Investigational Drugs*.13(10) :1327–38.
- Androutopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. 2009. Cytochrome P450 CYP1A1 wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer Journal*. 9:187.
- Aprilia, L. 2010. *Efek Protektif Ekstrak Etanol Mahkota Dewa [Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl] Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (Mus musculus L.) Jantan Galur BALB/C yang Diinduksi oleh Etanol*. (Skripsi). Universitas Lampung.
- Baskaran N, Manoharan S, Balakrishnan S, Pugalendhi P. 2010. Chemopreventive potential of ferulic acid in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary carcinogenesis in Sprague–Dawley rats. *Eropean Journal of Pharmacology*. 637:22–9.
- Dahlan S. 2009. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Depkes. 2002. *Laporan Survei Kesehatan Rumah Tangga Tahun 2001*. Jakarta: Depkes RI.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. 2004. *Pathologic basic of disease seventh edition*. Philadelphia: Elsevier saunders.
- Kumar, Cotran, Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi*. Jakarta: EGC. Hlm. 796.
- Meiyanto E, Susilowati S, Tasminatun S, Murwanti R, Sugiyanto. 2007. Efek kemopreventif ekstrak etanolik *Gynura procumbens* (Lour) Merr pada karsinogenesis kanker payudara tikus. *Majalah Farmasi Indonesia*. 18(3): 154 – 161.
- Motoyama et al. 2008. Hyperthermic treatment of DMBA-induced rat mammary cancer using magnetic nanoparticles. [online journal] [diunduh 1 April 2013].
- Sunarjono, H. 2005. *Sirsak dan Srikaya: Budidaya untuk Menghasilkan Buah Prima*. Penebar Swadaya: Depok

- Sylvia A. Price, Lorraine M. Wilson. 2006. Buku Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta: EGC. Hlm. 1301–1303.
- Zuhud, E. A. 2011. Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker. Agromedia Pustaka: Jakarta