

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sirsak (*Annona muricata Linn*)

2.1.1 Klasifikasi

Klasifikasi tumbuhan sirsak adalah sebagai berikut:

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Polycarpiceae

Suku : Annonaceae

Marga : *Annona*

Jenis : *Annona muricata Linn* (Zuhud, 2011).

2.1.2 Deskripsi Tanaman Sirsak (*Annona muricata Linn*)

Sirsak (*Annona muricata Linn*) merupakan tanaman tropis yang buahnya memiliki aroma dan rasa khas. Daging buahnya berwarna putih susu, rasanya manis asam dan berbiji kecil. Buah ini mudah didapat, mulai dari pasar tradisional sampai supermarket. Buah sirsak pun bisa diolah menjadi berbagai macam sajian. Selain bervitamin,

sirsak juga banyak mengandung mineral dan zat fitokimia yang berkhasiat untuk kesehatan (Mardiana & Ratnasari, 2013).

Tumbuhan sirsak (*Annona muricata Linn*) berasal dari Karibia, Amerika Tengah dan Amerika Selatan. Tumbuhan ini banyak tumbuh di Negara tropis seperti Angola, Brazil, Columbia, Costa Rica, Cuba, Jamaica, India, Mexico, Panama, Peru, Porto Rico, Venezuela dan Indonesia. Paling baik ditanam di daerah yang cukup berair dan ketinggian di atas 1000 m dari permukaan laut. Kebanyakan masyarakat menanam tanaman ini untuk diambil daging buahnya. Buah sirsak mengandung banyak karbohidrat, terutama fruktosa. Kandungan gizi lainnya adalah vitamin C, vitamin B1 dan vitamin B2 yang cukup banyak. Bijinya dapat digunakan sebagai insektisida alami (Zuhud, 2011).



Gambar 3. Tanaman Sirsak (Hendana, 2012)

Tanaman ini banyak tumbuh di pekarangan rumah dan di ladang–ladang sampai ketinggian tempat kira–kira 1000 m dari permukaan laut. Sirsak di berbagai daerah Indonesia dikenal sebagai nangka sebrang, nangka landa (Jawa), nangka walanda, sirsak (Sunda), nangka buris (Madura), srikaya jawa (Bali), deureuyan belanda (Aceh), durio ulondro (Nias), durian betawi (Minangkabau), serta jambu landa (Lampung). Penyebutan "belanda" dan variasinya menunjukkan bahwa sirsak (bahasa Belanda: *zuurzak*, berarti "kantong asam") didatangkan oleh pemerintah kolonial Hindia–Belanda ke Nusantara, yaitu pada abad ke–19, meskipun bukan berasal dari Eropa (Sunarjono, 2005).

Sirsak juga memiliki manfaat yang besar bagi kehidupan manusia, yaitu sebagai buah yang syarat dengan gizi dan merupakan bahan obat tradisional yang memiliki multi khasiat. Dalam industri makanan, sirsak dapat diolah menjadi selai buah dan sari buah, sirup dan dodol sirsak (Jannah, 2010).

2.1.3 Kandungan Kimia Sirsak

Banyak sekali kandungan senyawa bioaktif fitokimia yang ditemukan dalam tanaman sirsak mulai dari daun, biji, kulit batang, akar, hingga bunganya. Kandungan penting yang terdapat dalam tanaman sirsak dapat dilihat pada uraian dibawah ini:

a) Daun sirsak

Pada daun mengandung *acetogenin*, *annocatalin*, *annohexocin*, *annonacin*, *annomuricin*, *anomurine*, *anonol*, *caclourine*, *gentisic acid*, *gigantetronin*, *linoleic acid*, dan *muricapentocin*. Secara tradisional daun sirsak dapat dimanfaatkan untuk mencegah dan mengobati abses, arthritis, asma, asthenia, batuk, borok, bronkitis, cacingan, demam, diabetes, disentri, diuretik, gangguan empedu, gangguan hati, obat penenang, tumor.

b) Bunga sirsak

Dibeberapa negara, bunga sirsak juga digunakan sebagai obat bronkitis dan batuk.

c) Buah sirsak

Buah sirsak selain memiliki kandungan gizi yang tinggi, ternyata memiliki kandungan *annonaine* dan *asimilobine*. Buah sirsak dapat dimanfaatkan untuk obat diare, maag, disentri, demam, flu dan menjaga stamina serta pelancar asi.

d) Biji sirsak

Biji sirsak mengandung *anomuricin*, *annonacin*, *anomurine*, *atherospermine*, *caclourine*, *cohibin*, *panatellin*, *xylomaticin*, *reticuline*, *sabadelin*, *solamin*. Biji sirsak biasa digunakan untuk mencegah dan mengobati astringent, karminatif, penyebab muntah, mengobati kepala berkutu dan parasit kulit, obat cacing.

e) Kulit batang sirsak

Kulit batang sirsak mengandung *atherospermine*, *murin*, *muricine*, *solamine*, *reticuline*. Kulit batang sirsak biasa digunakan pada pengobatan asma, batuk, hipertensi, obat parasit, obat penenang dan kejang.

f) Akar sirsak

Akar sirsak mengandung *annocatacin*, *annononicin*, *annonontacin*, *annonacin*, *annonuricatin*, *cohibin*, *muracin*, *muricetanol*, *muricatin*. Akar sirsak biasa digunakan untuk obat diabetes (khusus kulit akarnya), kejang dan obat penenang (Widyaningrum, 2011).

Kandungan dari tanaman sirsak yang penting dalam pengobatan kanker yaitu *acetogenin*. Kandungan ini banyak terdapat dalam daun sirsak. *Acetogenin* adalah senyawa poliketida dengan struktur C-34 atau C-37 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus 2-propanol pada C-2 untuk membentuk suatu lakton. Senyawa ini memiliki 350 senyawa turunan yang ditemukan pada keluarga *Annonaceae* dan sebanyak 82 di antaranya ada di dalam sirsak. *Acetogenin* telah terbukti sebagai senyawa sitotoksik terbesar dalam membunuh sel kanker. Bahkan, *annonaceous acetogenin* sering disebut sebagai inhibitor I atau penghambat pertumbuhan sel kanker paling kuat (Zuhud, 2011).

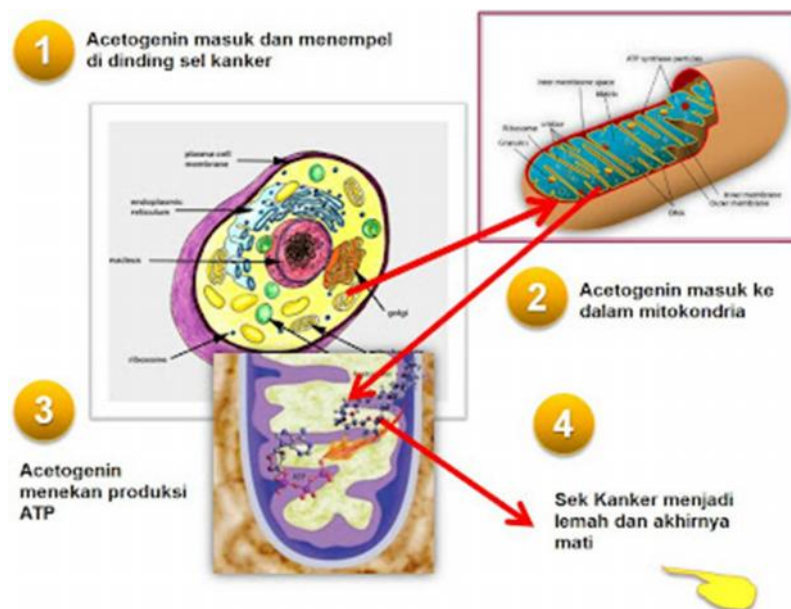
Kekuatan sitotoksik (LC_{50}) pada suatu bahan dihitung dalam satuan $\mu\text{g/ml}$. Kemampuan sitotoksik diartikan sebagai kemampuan menghambat pengangkutan ATP di dalam sel kanker. Sehingga sel kanker tidak mendapat sumber energi yang cukup untuk tumbuh dan berkembang biak sehingga akan mati. Berikut merupakan data mengenai nilai kekuatan sitotoksik beberapa tanaman buah keluarga *annonaceae*.

Tabel 1. Kekuatan sitotoksik dari beberapa tanaman buah keluarga Annonaceae (Zuhud, 2011).

Nama Spesies	Bagian Pohon	Sitotoksitas (LC_{50} $\mu\text{g/ml}$)
<i>Annona muricata</i>	Daun	7,8 \pm 0,3
<i>Desmopsis panamensis</i>	Daun	111,0 \pm 7,3
<i>Pseudimalniea boyacana</i>	Batang	196,0 \pm 9,8
<i>Rollinia exsucca</i>	Batang	39,0 \pm 2,0
<i>Rollinia pittieri</i>	Daun	170,2 \pm 7,0
<i>Rollinia pittieri</i>	Daun	56,5 \pm 2,1
<i>Rollinia pittieri</i>	Daun	81,5 \pm 2,1
<i>Rollinia pittieri</i>	Batang	14,5 \pm 1,3
<i>Rollinia pittieri</i>	Batang	115,5 \pm 6,7
<i>Xylopiia aromatic</i>	Daun	100,0 \pm 6,4

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa kandungan ekstrak daun sirsak memiliki aktivitas sitotoksik terbesar dan paling kuat. Nilai LC_{50} pada daun sirsak yang rendah menunjukkan kekuatan sitotoksik *acetogenin* yang tinggi sudah tidak diragukan lagi dalam menyerap radikal bebas di dalam tubuh dengan cepat. Karena itu, *acetogenin* sangat berkhasiat sebagai racun yang menghambat pertumbuhan sel abnormal penyebab berbagai penyakit (Osorio *et al.*, 2007).

Peneliti Indonesia, Profesor Soelaksono Sastrodihardjo PhD dari Sekolah dan Ilmu Teknologi Hayati Institut Teknologi Bandung telah membuktikan khasiat daun sirsak. Jerry McLaughlin dari Purdue University, Amerika Serikat juga telah membuktikan *acetogenin* menghambat ATP (*adenosin trifosfat*) didalam sel kanker. ATP adalah sumber energi di dalam tubuh dan sel kanker membutuhkan banyak ATP. *Acetogenin* yang ikut masuk kedalam tubuh akan menempel pada reseptor dinding sel dan berfungsi merusak ATP didalam mitokondria. Akibatnya, produksi energi didalam sel kanker akan terhenti dan akhirnya sel kanker pun akan mati. Mitokondria adalah organ sel penghasil energi berupa ATP yang banyak digunakan sel kanker untuk berkembang baik (Osorio *et al.*, 2007).



Gambar 4. Penghambatan transport ATP terhadap sel kanker oleh *acetogenin* di mitokondria (Zuhud, 2011).

Selain *acetogenin* kandungan kimia sirsak lain yang berperan penting untuk obat adalah *flavonoid*. *Flavonoid* merupakan salah satu metabolit sekunder dan keberadaannya pada daun tanaman dipengaruhi oleh proses fotosintesis sehingga daun muda belum terlalu banyak mengandung *flavonoid*. *Flavonoid* merupakan senyawa bahan alam dari golongan fenolik (Sjahid, 2008).

Manfaat *flavonoid* dalam tubuh manusia adalah sebagai antioksidan dan antiinflamasi sehingga sangat baik digunakan untuk pencegahan kerusakan sel, melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang dan antibiotik. Dalam kebanyakan kasus, *flavonoid* dapat berperan secara langsung sebagai antibiotik dengan mengganggu fungsi organisme seperti bakteri atau virus (Subroto & Saputro, 2006).

2.1.4 Manfaat Daun Sirsak

Ada beberapa manfaat daun sirsak yang sering digunakan untuk obat tradisional

1) Sebagai Antikanker

Pada tahun 1976, Jerry L McLaughlin dari Sekolah Farmasi Purdue University, Indiana, Amerika Serikat bersama dengan salah satu rekannya, Prof. Soelaksono Sastrodihardjo, PhD., peneliti dari Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung

melakukan penelitian khasiat daun sirsak. Hasil penelitian tersebut menemukan beberapa senyawa aktif yang termasuk ke dalam *annonaceous acetogenin*. Beberapa senyawa turunan *acetogenin* yang ditemukan adalah *acetogenin-muricatocins A*, *muricatocins B*, *annonacin A*, *trans-isoannonacin*, *annonacin-10-one* dan *muricatocin*. Senyawa-senyawa aktif tersebut ditemukan di dalam daun dan batang sirsak yang ternyata mampu membunuh beragam sel kanker (Zuhud, 2011).

Cis-annonacin, salah satu senyawa *acetogenin* dalam daun sirsak bersifat selektif mematikan sel-sel kanker usus besar dan memiliki kekuatan 10.000 kali lebih besar dibandingkan dengan adriamycin dan kemoterapi (Widyaningrum, 2011).

Total sintesis murisolin menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel-sel tumor manusia sebesar 10^5 - 10^6 kali lebih kuat dibandingkan dengan adrimycin. Sama halnya dengan sel kanker, senyawa *annonaceous acetogenin* juga memiliki sifat sitotoksik hanya pada sel tumor, sedangkan sel normal akan dibiarkan tetap hidup. Murisolin adalah salah satu senyawa *acetogenin* (Kojima, 2004).

2) Sebagai Antiinflamasi

Inflamasi atau peradangan merupakan respon perlindungan yang dilakukan oleh sel darah putih dan senyawa kimia lain di dalam

tubuh terhadap serangan virus dan bakteri akibat cedera atau kerusakan jaringan. Sejak berabad-abad yang lalu, daun sirsak telah dimanfaatkan oleh suku asli Peru untuk mengobati inflamasi dengan cara diminum seperti teh. Hasil penelitian di Brazil pada tahun 2010 menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak memiliki aktivitas anti-inflamasi pada hewan percobaan (Zuhud, 2011).

3) Sebagai Antivirus

Para peneliti di Universitas Purdue, Amerika Serikat, pada tahun 1997 menyatakan bahwa NADH dehidrogenase di dalam ekstrak daun sirsak sebagai penghambat infeksi virus HIV. NADH dehidrogenase adalah enzim di dalam protein yang terikat oleh membrane dari sistem transport electron mitokondria. Selain itu, hasil penelitian yang tercantum dalam review Laporan Ilmiah Skaggs tahun 1997 sampai 1998 menyatakan *annonaceous acetogenin* terutama yang berdekatan dengan cincin *bis-tetrahidrofur*an (THF) berperan sebagai sitotoksik terhadap aktivitas virus malaria dan immunospresif (Zuhud, 2011).

4) Sebagai Antibakteri

Senyawa *acetogenin* dan beberapa alkaloid murisolin, cauxine, couclamine, stepharine dan reticulin di dalam daun sirsak mampu bertindak sebagai antibakteri. Kandungan fitokimia *annonaceous*

acetogenin pada ekstrak daun sirsak merupakan agen aktif antibakteri. Khasiat daun sirsak mampu mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri, seperti diare, bisul, infeksi saluran kemih dan ISPA (Takashi *et al.*, 2006).

5) Sebagai Penurun Tekanan Darah

Beberapa studi yang dilakukan oleh para peneliti yang berbeda terhadap tikus dengan tekanan darah tinggi pada tahun 1941 dan 1962 menunjukkan hasil bahwa daun dan kulit batang sirsak bermanfaat sebagai penurun tekanan darah, vasodilator (pelebaran pembuluh darah), relaksan otot polos dan kegiatan *cardiodepressant* (menekan aktivitas jantung) (Zuhud, 2011).

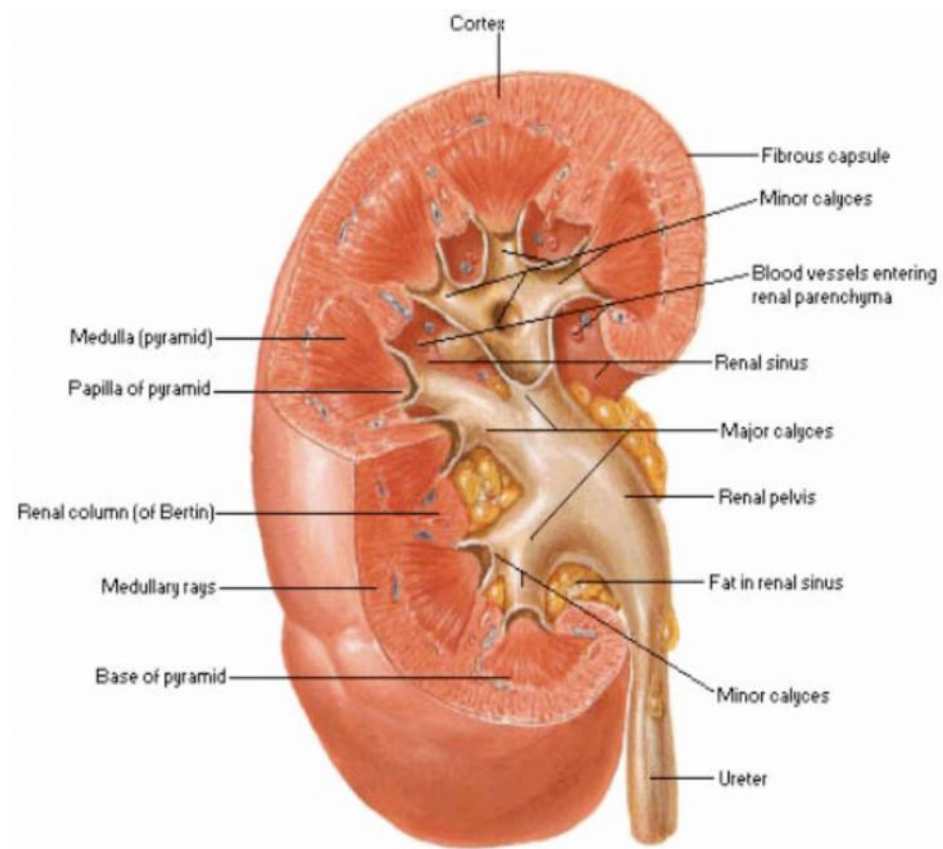
2.2 Ginjal

2.2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan dua organ berwarna coklat kemerahan yang terletak tinggi pada dinding posterior abdomen, masing-masing di kanan dan kiri *columna vertebralis* (Snell, 2006). Kedua ginjal terletak retroperitoneal pada dinding abdomen, masing-masing disisi kanan dan kiri *columna vertebralis* setinggi vertebra T12 sampai vertebra L3. Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dari pada ginjal kiri karena besarnya lobus hati kanan (Moore & Anne, 2012). Pada struktur luar

ginjal terdapat kapsul fibrosa yang keras untuk melindungi struktur bagian dalam yang rapuh (Guyton & Hall, 2008).

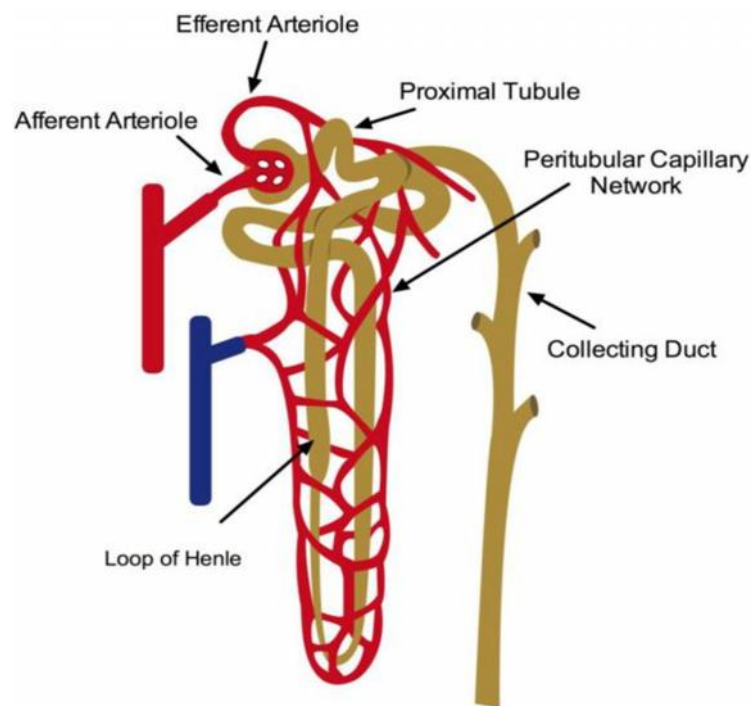
Pada tepi medial masing–masing ginjal yang cekung terdapat celah vertikal yang dikenal sebagai *hilum renale* yaitu tempat arteri renalis masuk dan vena renalis serta pelvis renalis keluar (Moore & Anne, 2012).



Gambar 5. Anatomi ginjal manusia (Netter, 2006)

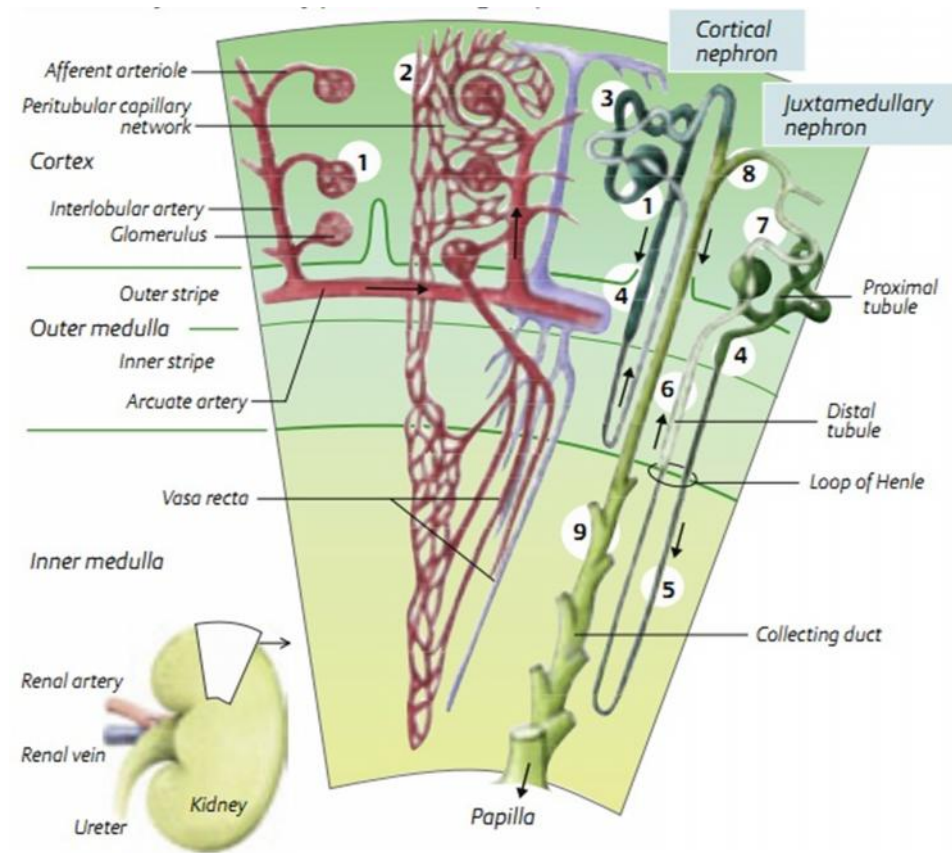
Bila ginjal dibagi dua dari atas kebawah, dua daerah utama yang dapat digambarkan yaitu korteks dibagian luar dan medulla dibagian dalam (Guyton & Hall, 2008). Setiap ginjal terdiri dari 1–4 juta nefron yang

merupakan satuan fungsional ginjal, nefron terdiri atas korpuskulum renal, tubulus kontortus proksimal, ansa henle dan tubulus kontortus distal (Junqueira & Carneriro, 2007).



Gambar 6. Sirkulasi ginjal (Mayeux & Crow, 2012)

Setiap korpuskulum renal terdiri atas seberkas kapiler yaitu glomerulus yang dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman. Lapisan dalam kapsula ini (lapisan viseralis) meliputi glomerulus, sedangkan lapisan luar yang membentuk batas korpuskulum renal disebut lapisan parietal. Diantara kedua lapisan kapsula bowman terdapat ruang urinarius yang menampung cairan yang disaring melalui dinding kapiler dan lapisan viseral (Junqueira & Carneriro, 2007).

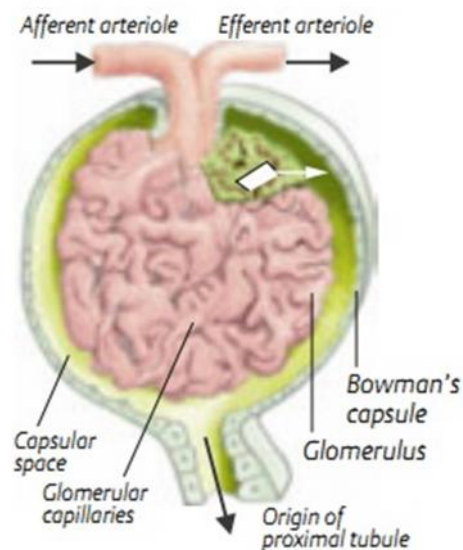


Gambar 7. korteks dan medula (Despopoulos, 2009)

Tubulus renal yang berawal pada korpuskulum renal adalah tubulus kontortus proksimal, tubulus ini terletak pada korteks yang kemudian turun ke dalam medula dan menjadi ansa henle. Ansa henle terdiri atas segmen desenden tebal tubulus kontortus proksimal, segmen asenden dan desenden tipis dan segmen tebal tubulus kontortus distal (Eroschenko, 2010).

Ginjal diperdarahi oleh arteri renalis yang letaknya setinggi diskus intervertebralis vertebra lumbal 1 dan vertebra lumbal 2 (Moore & Anne, 2012). Arteri renalis memasuki ginjal melalui hilum dan

kemudian bercabang–cabang membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata, arteri interlobularis dan arteriol aferen yang menuju kekapiler glomerulus (Guyton & Hall, 2008).



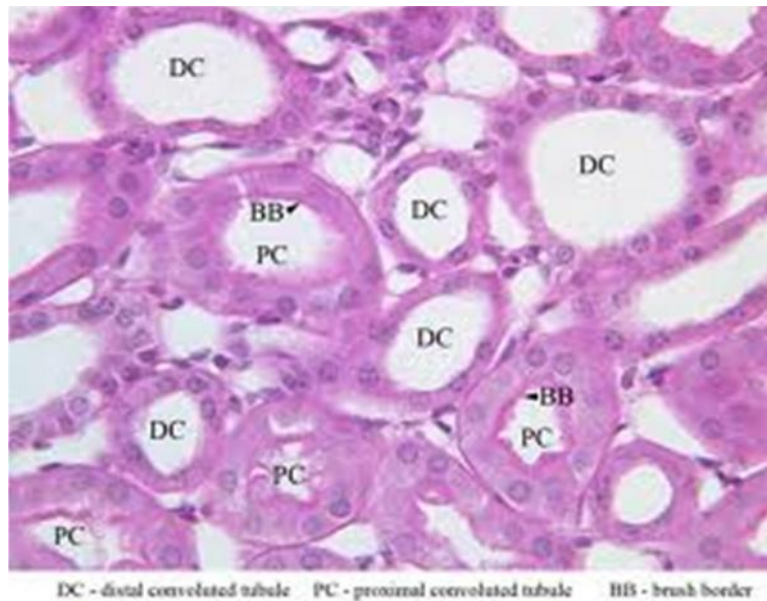
Gambar 8. Glomerulus dan kapsula bowman (Despopoulos, 2009)

Sistem vena pada ginjal berjalan paralel dengan sistem arteriol dan membentuk vena interlobularis, vena arkuata, vena interlobaris dan vena renalis (Guyton & Hall, 2008). Sedangkan persarafannya berasal dari pleksus renalis dari serabut simpatis dan parasimpatis (Moore & Anne, 2012).

2.2.2 Histologi Ginjal

Satuan fungsi ginjal adalah tubuli urineferus yang terdiri atas nefron dan duktus koligentes yang menampung curahan nefron, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa dibagian korteks setiap ginjal

terdapat jutaan nefron. Nefron ini terdiri atas dua komponen, yaitu korpuskulum renal dan tubuli distal (tubulus kontortus proksimal, ansa henle, tubulus kontortus distal dan tubulus koligentes) (Eroschenko, 2010).



Gambar 9. Histologi ginjal normal manusia (Slomianka, 2009).

Berikut karakteristik masing–masing bagian ginjal

a. Korpuskulum renal

Korpuskulum renal bergaris tengah kira–kira 200 μm dan terdiri atas seberkas kapiler yaitu glomerulus, dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman (Junqueira & Carneriro, 2007).

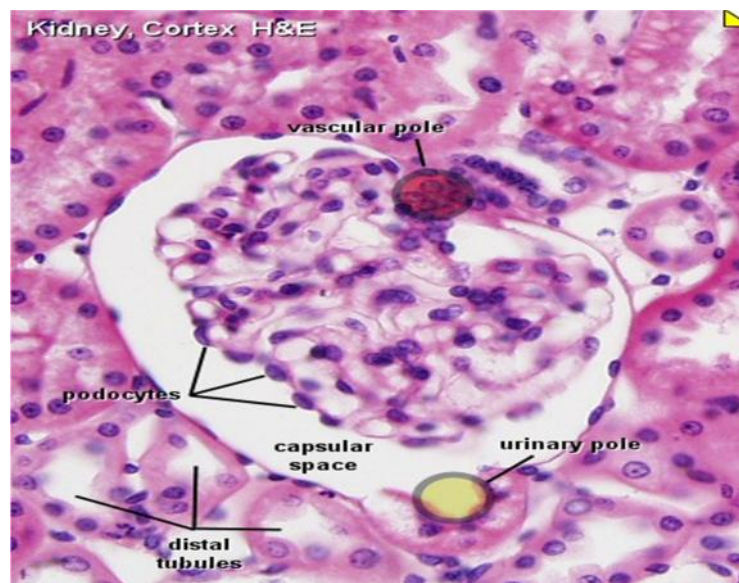
b. Tubulus kontortus proksimal

Tubulus kontortus proksimal dilapisi oleh sel–sel selapis kuboid atau silindris. Sel–sel ini memiliki sitoplasma asidofilik yang

disebabkan oleh adanya mitokondria panjang dalam jumlah besar, apeks sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang kira-kira 1 μm yang membentuk suatu *brush border* (Junqueira & Carneriro, 2007).

c. Lengkung henle

Lengkung henle merupakan struktur yang berbentuk lengkungan yang terdiri atas ruas tebal desenden, ruas tipis desenden, ruas tipis asenden dan ruas tebal asenden. Lumen ruas nefron ini lebar karena dindingnya terdiri atas sel epitel gepeng yang intinya hanya sedikit menonjol ke dalam lumen (Junqueira & Carneriro, 2007).

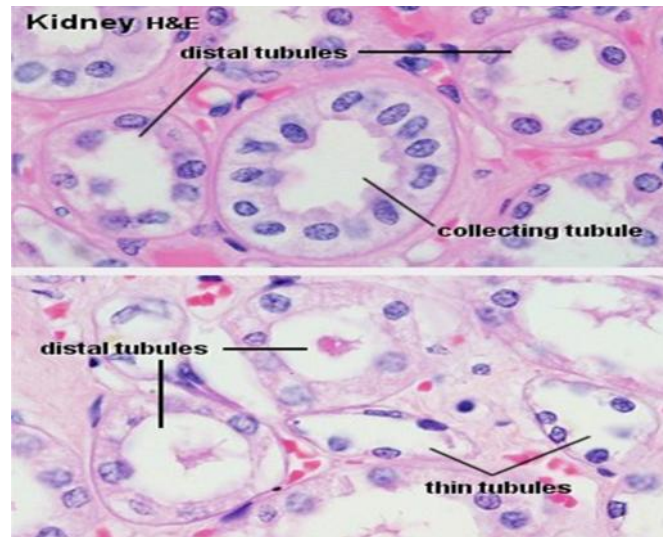


Gambar 10. Korpuskulum renal dan tubulus renal (Slomianka, 2009)

d. Tubulus kontortus distal

Tubulus kontortus distal merupakan bagian terakhir dari nefron yang dilapisi oleh sel epitel selapis kuboid. Sel-sel tubulus distal lebih gepeng dan lebih kecil dibandingkan dengan tubulus

proksimal, maka tampak lebih banyak sel dan inti pada tubulus distal (Junqueira & Carneriro, 2007).



Gambar 11. Histologi tubulus distal (Slomianka, 2009)

e. Tubulus koligentes

Tubulus koligentes dilapisi epitel sel kuboid dan bergaris tengah lebih kurang 40 μm , sewaktu tubulus masuk lebih dalam kedalam medula, sel-selnya meninggi sampai menjadi sampai menjadi sel silindris (Junqueira & Carneriro, 2007).

2.2.3 Fisiologi Ginjal

Ginjal memiliki berbagai fungsi antara lain, ekskresi produk sisa metabolisme dan bahan kimia asing, pengaturan keseimbangan air dan elektrolit, pengaturan osmolalitas cairan tubuh, pengaturan keseimbangan asam dan basa, sekresi dan ekskresi hormon dan glukoneogenesis (Guyton & Hall, 2008).

Price & Wilson (2006) menjelaskan fungsi utama ginjal sebagai fungsi ekskresi dan non ekskresi.

a) Fungsi Eksresi:

- Mempertahankan osmolalitas plasma sekitar 285 mili Osmol dengan mengubah ekresi air.
- Mempertahankan volume ECF dan tekanan darah dengan mengubah ekresi natrium.
- Mempertahankan konsentrasi plasma masing–masing elektrolit individu dalam rentang normal.
- Mempertahankan derajat keasaman/pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan hidrogen dan membentuk kembali karbonat.
- Mengeksresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein (terutama urea, asam urat dan kreatinin).
- Bekerja sebagai jalur eksretori untuk sebagian besar obat.

b) Fungsi non eksresi:

- Menyintesis dan mengaktifkan hormon.
- Renin: penting dalam pengaturan tekanan darah.
- Eritropoitin: merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang.
- *1,25–dihidroksi* vitamin D3 sebagai hidroksilasi akhir vitamin D3 menjadi bentuk yang paling kuat.

- Prostaglandin: sebagian besar adalah vasodilator bekerja secara lokal dan melindungi dari kerusakan iskemik ginjal.
- Degradasi hormon polipeptida, insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH dan hormon gastrointestinal. Sistem ekskresi terdiri atas dua buah ginjal dan saluran keluar urin.

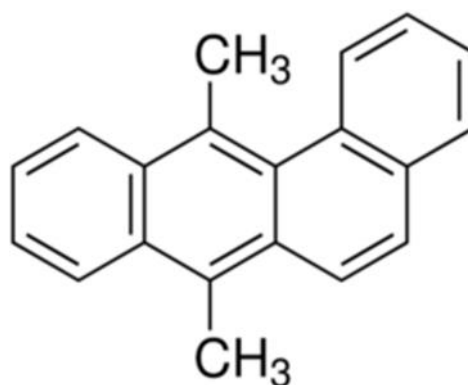
Ginjal adalah organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea (dari sisa metabolisme asam amino), kreatin asam urat (dari asam nukleat), produk akhir dari pemecahan hemoglobin (bilirubin). Ginjal tersusun dari beberapa juta unit fungsional (nefron) yang akan melakukan ultrafiltrasi terkait dengan ekskresi (pembentukan urin) dan reabsorpsi (Guyton & Hall, 2008)

Ultrafiltrat hasil dari ultrafiltrasi dialirkan ketubulus proksimal untuk direabsorpsi melalui *brush border* dengan mengambil bahan-bahan yang dibutuhkan tubuh seperti gula, asam-asam amino, vitamin dan sebagainya. Sisa-sisa buangan yang tidak diperlukan disalurkan ke saluran penampung (*collecting tubulus*) dan diekskresikan sebagai urin. Fungsi ini dilakukan dengan filtrasi darah plasma melalui glomerulus diikuti dengan reabsorpsi disepanjang tubulus ginjal (Soeksmanto, 2006).

2.3 Dimetilbenz[a]antrasen (DMBA)

2.3.1 Deskripsi Dimetilbenz[a]antrasen (DMBA)

DMBA termasuk senyawa karsinogen golongan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH), merupakan polutan lingkungan dan produk pirolisis dari minyak dan material biologi, dihasilkan oleh asap rokok, asap kendaraan dan pembakaran tidak sempurna dari bahan bakar batubara dan minyak bumi (Sharma *et al.*, 2012). Struktur kimia DMBA memiliki 4 cincin aromatik yang berikatan, khas struktur PAH dengan tiga atau lebih cincin aromatik dan 2 substituen metal (Motoyama, 2008).



Gambar 12. Struktur kimia DMBA (Sigma, 2007)

2.3.2 Mekanisme Aksi Dimetilbenz[a]antrasen (DMBA)

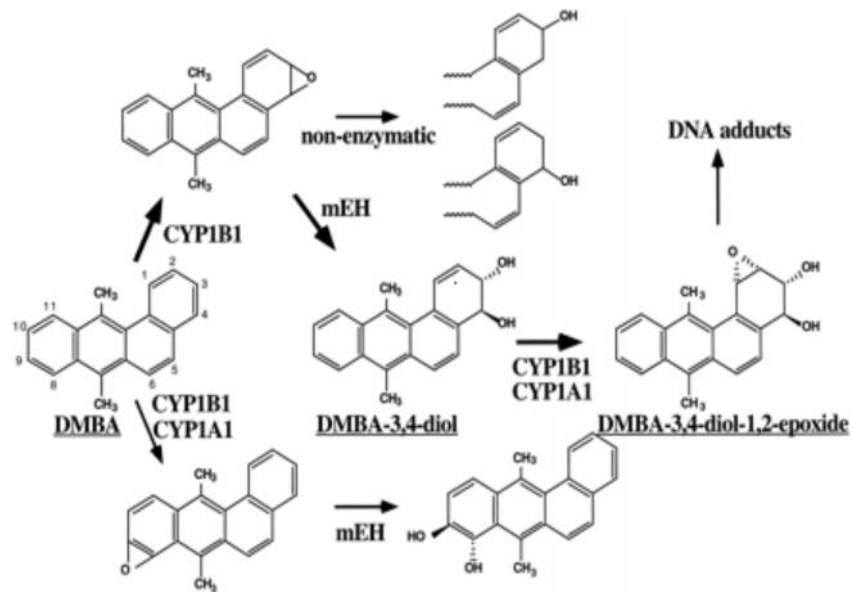
7,12dimethylbenz()anthracene (DMBA), merupakan polutan lingkungan yang berasal dari pembakaran incomplete bahan bakar fosil, dalam proses metabolismenya, DMBA menghasilkan

karsinogen, *dihydrodiol epoxide* (DMBA-DE), yang dapat menginduksi kerusakan DNA dan produksi berlebih *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang juga dapat merusak DNA (Ramadhiani, 2011)

DMBA terbukti dapat menginduksi produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan deplesi dari sel sistem pertahanan antioksidan (Kasolo *et al.*, 2010).

Perubahan-perubahan tersebut akan menyebabkan mutasi gen yang dapat menginisiasi sel-sel kanker. Mutasi gen dapat menyebabkan disfungsi pada tahap-tahap yang berbeda pada jalur sinyal *the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) dalam menginduksi apoptosis, diantaranya supresi dari ekspresi DR (*Death Receptor*) dan ekspresi berlebihan dari *c-FLIP* (*inhibitor* dari caspase-8) sehingga caspase-8 tidak dapat teraktivasi dan sel-sel kanker tersebut dapat terhindar dari apoptosis (Zhang & Fang, 2005)

Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom p-450 menjadi *intermediate* reaktif yang dapat merusak DNA, yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Epoksida dihidrodiol akan mengikat gugus amino ekosiklik purin DNA secara kovalen menjadi bentuk *adduct* stabil, sedangkan kation radikal akan mengikat N7 atau C8 purin menjadi bentuk *adduct* tak stabil yaitu depurinisasi menjadi tempat yang kehilangan apurinik pada DNA (Hamid & Meiyanto, 2009).



Gambar 13. Metabolit Aktif DMBA (Smith, 2006)

Senyawa *epoxide* tersebut nantinya akan berikatan secara kovalen dengan gugus amino eksosiklik deoksiadenosin (dA) atau deoksiguanosin (dG) pada DNA. Interaksi ini (*DNA adduct*) dapat menginduksi mutasi pada gen-gen penting sehingga menyebabkan iniasi kanker (Hakkak *et al.*, 2005)

2.4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley

2.4.1 Klasifikasi

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Kelas : *Mamalia*

Ordo : *Rodentai*

Subordo : *Odontoceti*

Familia : *Muridae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus* (Setiorini, 2012)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia. Tikus yang digunakan dalam penelitian adalah galur *Sprague Dawley* berumur kurang lebih 3 bulan (Kesenja, 2005).

2.4.2 Jenis Tikus Putih

Terdapat beberapa galur atau varietas tikus yang memiliki kekhususan tertentu antara lain galur *Sprague dawley*, *wistar* dan galur *long evans*. Tikus galur *Sprague dawley* memiliki ciri-ciri albino putih, berkepala kecil dengan ekor yang lebih panjang daripada badannya. Tikus galur *Wistar* memiliki ciri-ciri bentuk kepala lebih besar dengan ekor yang lebih pendek sedangkan galur *Long evans* memiliki ciri badan berukuran lebih kecil dari tikus putih, berwarna hitam pada

bagian kepala dan tubuh bagian depan. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* merupakan tikus yang paling sering digunakan untuk percobaan. Tikus ini memiliki temperamen yang tenang sehingga mudah dalam penanganan. Rerata ukuran berat badan tikus galur *Sprague Dawley* adalah 10.5 gram. Berat badan dewasa adalah 250–300 gram untuk betina dan 450–520 gram untuk jantan. Tikus ini jarang hidup lebih dari 3 tahun (Putra, 2009).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa sifat yang menguntungkan seperti cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).