

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Hemoglobin sebagai penanda tumor**

##### **1. Pengertian Hemoglobin (Hb)**

Hemoglobin(Hb) adalah metalprotein pengangkut oksigen yang mengandung besi dalam sel merah dalam darah mamalia dan hewan lainnya. Molekul Hb terdiri dari globin, apoprotein dan empat gugus heme, suatu molekul organik dengan satu atom besi. Hb adalah protein yang kaya akan zat besi. Memiliki afinitas (daya gabung) terhadap oksigen dan dengan oksigen itu membentuk oxihemoglobin di dalam sel darah merah. Dengan melalui fungsi ini maka oksigen dibawa dari paru-paru ke jaringan-jaringan (Evelyn, 2009). Hb merupakan senyawa pembawa oksigen pada sel darah merah. Hb dapat diukur secara kimia dan jumlah Hb/100 ml darah dapat digunakan sebagai indeks kapasitas pembawa oksigen pada darah. Hb adalah kompleks protein-pigmen yang mengandung zat besi. Kompleks tersebut berwarna merah dan terdapat didalam eritrosit. Sebuah molekul Hb memiliki empat gugus haeme yang mengandung besi dan empat rantai globin (Brooker, 2001). HB adalah suatu senyawa protein dengan Fe yang dinamakan *conjugated* protein. Sebagai intinya Fe dan dengan rangka *protoporphyrin* dan globin (tetra phirin) menyebabkan warna darah merah karena Fe ini. Eryt Hb berikatan dengan karbondioksida menjadi *karboxy* hemoglobin dan warnanya

merah tua. Darah arteri mengandung oksigen dan darah vena mengandung karbondioksida (Depkes RI dalam Widayanti, 2008).

## **2. Struktur Hemoglobin (Hb)**

Pada pusat molekul terdiri dari cincin heterosiklik yang dikenal dengan porfirin yang menahan satu atom besi, atom besi ini merupakan situs/lokal ikatan oksigen. Porfirin yang mengandung besi disebut heme. Nama Hb merupakan gabungan dari heme dan globin, globin sebagai istilah generik untuk protein globular. Ada beberapa protein mengandung heme dan hemoglobin adalah yang paling dikenal dan banyak dipelajari.

Pada manusia dewasa, Hb berupa tetramer (mengandung 4 subunit protein), yang terdiri dari masing-masing dua sub unit alfa dan beta yang terikat secara non kovalen. Sub unitnya mirip secara struktural dan berukuran hampir sama. Tiap sub unit memiliki berat molekul kurang lebih 16.000 Dalton, sehingga berat molekul total tetramernya menjadi 64.000 Dalton. Tiap sub unit Hb mengandung satu heme, sehingga secara keseluruhan hemoglobin memiliki kapasitas empat molekul oksigen.

## **3. Fungsi Hemoglobin (Hb)**

Kadar Hb ialah ukuran pigmen respiratorik dalam butiran-butiran darah merah (Costill, 1998). Jumlah Hb dalam darah normal adalah kira-kira 15 gram setiap 100 ml darah dan jumlah ini biasanya disebut “100 persen” (Evelyn, 2009). Batas normal nilai Hb untuk seseorang sukar ditentukan karena kadar Hb bervariasi diantara setiap suku bangsa. Namun WHO telah menetapkan batas kadar Hb normal berdasarkan umur dan jenis kelamin (WHO dalam Arisman, 2002).

**Tabel 1.** Kadar Hemoglobin normal

Kelompok umur	Batas Nilai Hemoglobin (gr/dl)
Anak 6 bulan - 6 tahun	11,0
Anak 6 tahun - 14 tahun	12,0
Pria dewasa	13,0
Ibu hamil	11,0
Wanita dewasa	12,0

Hb di dalam darah membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh dan membawa kembali karbondioksida dari seluruh sel ke paru-paru untuk dikeluarkan dari tubuh. Mioglobin berperan sebagai reservoir oksigen yaitu; menerima, menyimpan dan melepas oksigen di dalam sel-sel otot. Sebanyak kurang lebih 80% besi tubuh berada di dalam hemoglobin (Sunita, 2001).

Menurut Departemen kesehatan Republik Indonesia fungsi Hb antara lain:

1. Mengatur pertukaran oksigen dengan karbondioksida di dalam jaringan-jaringan tubuh.
2. Mengambil oksigen dari paru-paru kemudian dibawa ke seluruh jaringan-jaringan tubuh untuk dipakai sebagai bahan bakar.
3. Membawa karbondioksida dari jaringan-jaringan tubuh sebagai hasil metabolisme ke paru-paru untuk di buang, untuk mengetahui apakah seseorang itu kekurangan darah atau tidak, dapat diketahui dengan pengukuran kadar Hb. Penurunan kadar Hb dari normal berarti kekurangan darah yang disebut anemia (Widayanti, 2008).

#### 4. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin (Hb)

Beberapa faktor-faktor yang mempengaruhi kadar hemoglobin adalah :

##### 1. Kecukupan Besi dalam Tubuh

Menurut Parakkasi, Besi dibutuhkan untuk produksi Hb, sehingga anemia karena kekurangan besi akan menyebabkan terbentuknya sel darah merah yang lebih kecil dan kandungan Hb yang rendah. Besi juga merupakan mikronutrien essensial dalam memproduksi Hb yang berfungsi mengantar oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh, untuk dieksresikan ke dalam udara pernafasan, sitokrom, dan komponen lain pada sistem enzim pernafasan seperti sitokrom oksidase, katalase, dan peroksidase. Besi berperan dalam sintesis Hb dalam sel darah merah dan mioglobin dalam sel otot. Kandungan  $\pm 0,004$  % berat tubuh (60-70%) terdapat dalam Hb yang disimpan sebagai ferritin di dalam hati, hemosiderin di dalam limpa dan sumsum tulang (Zarianis, 2006).

Kurang lebih 4% besi di dalam tubuh berada sebagai mioglobin dan senyawa-senyawa besi sebagai enzim oksidatif seperti sitokrom dan flavoprotein. Walaupun jumlahnya sangat kecil namun mempunyai peranan yang sangat penting. Mioglobin ikut dalam transportasi oksigen menerobos sel-sel membran masuk kedalam sel-sel otot. Sitokrom, flavoprotein, dan senyawa-senyawa mitokondria yang mengandung besi lainnya, memegang peranan penting dalam proses oksidasi menghasilkan Adenosin Tri Phosphat (ATP) yang merupakan molekul berenergi tinggi. Sehingga apabila tubuh mengalami anemia gizi besi maka terjadi penurunan kemampuan bekerja. Pada anak sekolah berdampak pada peningkatan absen sekolah dan penurunan prestasi belajar (WHO dalam Zarianis, 2006).

Menurut Kartono J dan Soekatri M, Kecukupan besi yang direkomendasikan adalah jumlah minimum besi yang berasal dari makanan yang dapat menyediakan cukup besi untuk setiap individu yang sehat pada 95% populasi, sehingga dapat terhindar kemungkinan anemia kekurangan besi (Zarianis, 2006).

## 2. Metabolisme Besi dalam Tubuh

Menurut Wirakusumah, Besi yang terdapat di dalam tubuh orang dewasa sehat berjumlah lebih dari 4 gram. Besi tersebut berada di dalam sel-sel darah merah atau Hb (lebih dari 2,5 g), *myoglobin* (150 mg), *phorphyrin cytochrome*, hati, limpa sumsum tulang (> 200-1500 mg). Ada dua bagian besi dalam tubuh, yaitu bagian fungsional yang dipakai untuk keperluan metabolik dan bagian yang merupakan cadangan. Hemoglobin, mioglobin, sitokrom, serta enzim hem dan nonhem adalah bentuk besi fungsional dan berjumlah antara 25-55 mg/kg berat badan. Sedangkan besi cadangan apabila dibutuhkan untuk fungsi-fungsi fisiologis dan jumlahnya 5-25 mg/kg berat badan. Ferritin dan hemosiderin adalah bentuk besi cadangan yang biasanya terdapat dalam hati, limpa dan sumsum tulang. Metabolisme besi dalam tubuh terdiri dari proses absorpsi, pengangkutan, pemanfaatan, penyimpanan dan pengeluaran (Zarianis, 2006).

## B. Karsinogenesis

Kanker terjadi karena ada kerusakan dan transformasi protoonkogen dan supressorgen sehingga terjadi perubahan dalam cetakan protein dari yang telah di programkan semula yang mengakibatkan timbulnya sel kanker. Karena itu terjadi kekeliruan transkripsi dan translasi dan sehingga terbentuklah protein abnormal yang terlepas dari kendali normal pengaturan dan koordinasi pertumbuhan dan differensiasi sel. Proses karsinogenesis adalah proses bertahap suatu multisteps proses. Sedikitnya ada tiga tahapan yaitu inisiasi, promosi dan progresi.

### 1. Inisiasi

Tahap permulaan dimana sel normal berubah menjadi premaligna. Karsinogen harus merupakan mutagen yaitu zat yang dapat menimbulkan mutasi gen. Pada tahap inisiasi karsinogen bereaksi dengan DNA menyebabkan amplifikasi gen dan

produksi copy multiple gen. Pada proses inisiasi ini karsinogen yang merupakan inisiator adalah mutagen, cukup terkena sekali paparan karsinogen. Keadaan ini permanen dan ireversibel, proses tidak merubah ekspresi gen

## **2. Promosi**

Promotor adalah zat non mutagen tetapi dapat menaikkan reaksi karsinogen dan menimbulkan amplifikasi gen. Suatu promotor yang terkenal adalah ester phorbol yang terdiri dari TPA (Tetradecanyl phorbol Acetat) dan RPA (12-Retinoyl Phorbol Acetat) yang terdapat dalam minyak kroton. Sifat-sifat promotor adalah mengikuti kerja inisiator, perlu paparan berkali kali, keadaan dapat reversible, dapat mengubah ekspresi gen seperti hiperplasi, induksi enzyme, induksi differensiasi.

## **3. Progesi**

Pada progresi ini terjadi aktifasi, mutasi atau hilangnya gen. pada progresi ini timbul perubahan benigna menjadi premaligna dan maligna. Dalam proses karsinogenesis ada 3 mekanisme yang terlibat, yaitu; onkogen yang dapat mengindksi timbulnya kaner, anti-onkogen atau suppressor yang dapat mencegah timbulnya sel kanker, gen modulator yang dapat mempengaruhi penyebaran kanker.

### **C. Daun Sirsak**

#### **1. Uraian Tumbuhan**

Tanaman ini memiliki batang utama yang kecil dan pendek. Daunnya berbentuk bulat telur agak tebal dan pada permukaan bagian atas yang halus berwarna hijau tua, sedangkan pada bagian bawah daun warnanya lebih tua (Septiatin, 2009). Daun berbentuk bulat telur terbalik, berwarna hijau muda sampai hijau tua, ujung

daun meruncing, pinggiran rata dan permukaan daun mengkilap (Radi, 1998). Bunga tunggal dalam satu bunga terdapat banyak putik sehingga dinamakan bunga berpistil majemuk. Bagian bunga tersusun secara hemicyclis, yaitu sebagian terdapat dalam lingkaran yang lain spiral atau terpencair. Mahkota bunga berjumlah 6 sepalum yang terdiri atas 2 lingkaran, bentuknya hampir segi tiga, tebal dan kaku, berwarna kuning keputih-putihan, dan setelah tua mekar, kemudian lepas dari dasar bunganya.



**Gambar 1.** Tumbuhan sirsak (*Annona muricata L.*)  
Sumber lembaga penelitian Indonesia

Putik dan benang sari lebar dengan banyak karpel (bakal buah). bunga keluar dari ketiak daun, cabang, ranting, atau pohon. Bunga umumnya sempurna, tetapi terkadang hanya bunga jantan dan bunga betina saja dalam satu pohon. Bunga

melakukan penyerbukan silang, karena umumnya tepung sari matang lebih dahulu sebelum putiknya (Radi, 1998). Buah sejati berganda yakni buah yang berasal dari satu bunga dengan banyak bakal buah tetapi membentuk satu buah. Buah memiliki duri sisik halus. apabila sudah tua daging buah berwarna putih, lembek, dan berserat dengan banyak biji berwarna coklat kehitaman (Radi, 1998). Biji berwarna coklat agak kehitaman dan keras, berujung tumpul, permukaan halus mengkilat dengan ukuran panjang kira-kira 16,8 mm dan lebar 9,6 mm. Jumlah biji dalam satu buah bervariasi, berkisar antara 20-70 butir biji normal, sedangkan yang tidak normal berwarna putih kecoklatan dan tidak berisi (Radi, 1998). Pohon memiliki model *Troll*, ketinggian mencapai 8-10 meter, dan diameter batang 10-30 cm (Radi, 1998).

## **2. Daerah Asal dan Penyebaran**

Sirsak (*Annona muricata* Linn.) termasuk tanaman tahunan yang dapat tumbuh dan berbuah sepanjang tahun, apabila air tanah mencukupi selama pertumbuhannya. Menurut beberapa literatur, tanaman sirsak berasal dari Amerika Tengah. Di Indonesia tanaman sirsak menyebar dan tumbuh baik mulai dari daratan rendah beriklim kering sampai daerah basah dengan ketinggian 1.000 meter dari permukaan laut. Penyebaran hampir merata dibuktikan dengan adanya nama-nama daerah yang berbeda – beda untuk tanaman sirsak (Radi, 1998).

## **3. Sistematika Tumbuhan**

Tanaman sirsak (*Annona muricata* Linn.) termasuk tanaman tahunan dengan sistematik menurut Depkes RI, 2001 adalah sebagai berikut :

Divisi : Spermatophyta



Sub Divisio : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Bangsa : Ranunculales

Suku : Annonaceae

Marga : Annona

Species : *Annona muricata* Linn.

#### **4. Kegunaan**

Kegunaan daun sirsak dari artikel diketahui dapat menyembuhkan penyakit kanker, caranya dengan merebus 10 lembar daun sirsak yang berwarna hijau tua kedalam 3 gelas air dan direbus hingga airnya tinggal 1 gelas saja. Air rebusan diminumkan kepada penderitanya 2 kali sehari. Setelah diminum, badan pasien terasa panas, mirip dengan efek kemoterapi, bahkan lebih hebat lagi karena rebusan daun sirsak hanya membunuh sel-sel yang tumbuh abnormal dan membiarkan sel-sel yang tumbuh normal. Sedangkan kemoterapi masih ada efek membunuh juga sebagian sel-sel yang normal.

Tanaman sirsak ini dapat digunakan untuk obat nyamuk, dalam bentuk infusa, hasilnya infus (cairan) yang kadar ekstrak racunnya adalah 10%. Ekstrak tersebut diberikan kepada larva instar III dari nyamuk *Aedes* dan *Culex* yang direndam dalam 100 ml air. Dari 25 ekor nyamuk ternyata mati semua. Dari ekstrak daun sirsak : dengan 6,48 ml ekstrak dalam 100 ml air, 50% larva mati dalam 24 jam, sedangkan jika 5,5 ml sebanyak 50% mati dalam waktu 48 jam (Radi, 1998).

## 5. Uraian Kandungan Kimia Tumbuhan

### 5.1. Alkaloida

Alkaloida merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang terbesar. Alkaloida mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen, biasanya dalam gabungan sebagai bagian dari sistem siklik. Alkaloida mempunyai aktivitas fisiologi yang menonjol sehingga digunakan secara luas dalam bidang pengobatan (Harborne, 1987).

Ada tiga pereaksi yang sering digunakan dalam skrining fitokimia untuk mendeteksi alkaloida sebagai pereaksi pengendapan yaitu pereaksi Mayer, pereaksi Bouchardat, dan pereaksi Dragendorff (Farnsworth, 1966).

### 5.2. Flavonoida

Flavonoida mencakup banyak pigmen yang paling umum dan terdapat pada seluruh dunia tumbuhan mulai dari fungus sampai angiospermae. Pada tumbuhan tinggi, flavonoida terdapat baik dalam bagian vegetatif maupun dalam bunga. Pigmen bunga flavonoida berperan jelas dalam menarik burung dan serangga penyerbuk bunga. Beberapa fungsi flavonoida pada tumbuhan ialah pengatur tumbuh, pengatur fotosintesis, kerja antimikroba dan antivirus serta kerja terhadap serangga (Robinson, 1995).

### 5.3. Saponin

Saponin mula-mula diberi nama demikian karena sifatnya yang menyerupai sabun (bahasa latin *sapo* berarti sabun). Saponin tersebar luas diantara tanaman tinggi. Saponin merupakan senyawa berasa pahit, menusuk, menyebabkan bersin dan mengakibatkan iritasi terhadap selaput lendir. Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat yang menimbulkan busa jika dikocok.

Dalam larutan yang sangat encer saponin sangat beracun untuk ikan, dan tumbuhan yang mengandung saponin telah digunakan sebagai racun ikan selama beratus-ratus tahun (Robinson, 1995: Gunawan, *et al*, 2004).

#### 5.4. Tanin

Tanin merupakan salah satu senyawa yang termasuk ke dalam golongan polifenol yang terdapat dalam tumbuhan, yang mempunyai rasa sepat dan memiliki kemampuan menyamak kulit. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam angiospermae terdapat khusus dalam jaringan kayu (Harborne, 1987).

#### 5.5. Glikosida

Glikosida adalah senyawa yang terdiri atas gabungan gula dan bukan gula. Bagian gula biasa disebut glikon sementara bagian bukan gula disebut aglikon atau genin (Gunawan, *et al*, 2002).

Klasifikasi (penggolongan) glikosida sangat sukar. Bila ditinjau dari gulanya, akan dijumpai gula yang strukturnya belum jelas. Sedangkan bila ditinjau dari aglikonnya akan dijumpai hampir semua golongan konstituen tumbuhan, misalnya tanin, sterol, terpenoid, dan flavonoid. Hampir semua glikosida dapat dihidrolisis dengan pendidihan dengan asam mineral. Hidrolisis dalam tumbuhan juga terjadi karena enzim yang terdapat dalam tumbuhan tersebut. Nama enzimnya secara umum adalah beta glukosidase, sedangkan untuk ramnosa nama enzimnya adalah ramnase.

#### 5.6. Glikosida Antrakuinon

Golongan kuinon alam terbesar terdiri atas antrakuinon. Beberapa antrakuinon merupakan zat warna penting dan sebagai pencahar. Keluarga tumbuhan yang kaya akan senyawa jenis ini adalah Rubiaceae, Rhamnaceae, Polygonaceae.

Antrakuinon biasanya berupa senyawa kristal bertitik leleh tinggi, larut dalam pelarut organik biasa, senyawa ini biasanya berwarna merah, tetapi yang lainnya berwarna kuning sampai coklat, larut dalam larutan basa dengan membentuk warna violet merah (Robinson, 1995).

#### 5.7. Steroid/Triterpenoid

Triterpenoid adalah senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprena dan secara biosintesis diturunkan dari hidrokarbon C<sub>30</sub> asiklik, yaitu skualen. Triterpenoid adalah senyawa tanpa warna, berbentuk kristal, sering kali bertitik leleh tinggi dan aktif optik. Uji yang banyak digunakan ialah reaksi Liebermann – Burchard (asam asetat anhidrida – H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat) yang kebanyakan triterpena dan sterol memberikan warna hijau biru. Steroida adalah triterpena yang kerangka dasarnya sistem cincin siklopentana perhidrofenantren (Harborne, 1987).

Dahulu steroida dianggap sebagai senyawa satwa tetapi sekarang ini makin banyak senyawa steroida yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan (fitosterol). Fitosterol merupakan senyawa steroida yang berasal dari tumbuhan. Senyawa fitosterol yang biasa terdapat pada tumbuhan tinggi yaitu sitosterol, stigmasterol, dan kampesterol (Harborne, 1987).

#### **D. Potensi ekstraksi daun sirsak sebagai kemopreventif**

Senyawa bioaktif yang ditemukan pada daun sirsak adalah *anninaceus acetogenin*. Pada daun sirsak, telah ditemukan 18 jenis *annonaceus acetogenin* dan telah terbukti secara in vitro bersifat sitotoksik, dan memiliki kemampuan sitotoksik 10.000 kali lebih kuat daripada terapi kemoterapi (McLaughlin *et al*,

1997). Sifatnya yang sitotoksik ini sangat berguna untuk menyerang sel kanker yang pertumbuhannya yang pertumbuhannya sangat cepat di dalam jaringan tubuh. Walaupun sifatnya sitotoksik, namun *Annonaceus acetogenin* relatif tidak menyerang sel normal. Dan hanya menyerang sel kanker secara spesifik (Oberlies *et al*, 1995).

Senyawa golongan flavonoid juga mampu menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel melalui mekanisme inhibisi enzim topoisomerase. Selain itu flavonoid juga dapat menghambat aktivitas karsinogen melalui inhibisi sitokrom P450 sehingga senyawa karsinogen menjadi tidak reaktif. Flavonoid juga meningkatkan ekspresi enzim *gluthation S-transferase* yang dapat mendetoksifikasi karsinogen sehingga cepat dieliminasi tubuh. (Retnani, 2011)

#### **E. 7,12DIMETHYLBENZ[ANTHRACENE (DMBA)**

Salah satu senyawa penginduksi kanker adalah 7,12-dimethylbenz( )anthracene (DMBA). DMBA merupakan senyawa prokarsinogen dengan rumus empiris  $C_{20}H_{16}$  dan memiliki berat molekul 256.34 g/mol. DMBA berbentuk padat, berwarna kuning kehijau-hijauan. Struktur kimia DMBA adalah 4 macam cincin aromatik yang berikatan khas struktur polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) dengan tiga cincin aromatik dan 2 substituen metil (Sigma-Aldrich 2007).

DMBA merupakan senyawa karsinogen spesifik untuk eksperimental kanker payudara dan kanker kulit pada hewan percobaan, tetapi bukan merupakan karsinogen *direct*. Aktivitas karsinogenik dari DMBA terjadi melalui aktivasi metabolisme (biotransformasi) untuk menghasilkan karsinogenesis. Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom P450 membentuk *proximate carcinogen* dan *ultimate carcinogen* (Dandekar *et al* 1986).

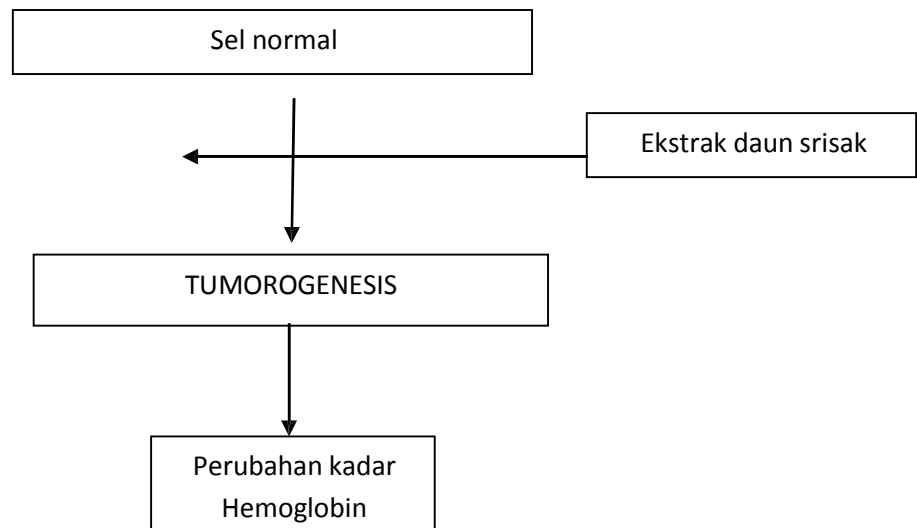
Sitokrom P-450 dan *microsomal epoxide hydrolase* (mEH) memetabolisme DMBA menjadi dua metabolit yaitu metabolit elektrofilik dan metabolit yang

mampu membentuk *DNA adduct* (DNA yang berikatan dengan senyawa karsinogenik). Sitokrom P-450 CYP1B1 mengoksidasi DMBA menjadi 3,4-*epoxides* yang diikuti dengan hidrolisis *epoxides* oleh mEH membentuk metabolit *proximate carcinogenic* dan DMBA-3,4-diol. Metabolit ini nantinya dioksidasi oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi metabolit *ultimate carcinogenic* (DMBA-3,4-diol-1,2 *epoxide*). Metabolit aktif dari DMBA adalah DMBA-3,4-diol-1,2 *epoxides* yang mampu membentuk *DNA adduct*. Metabolit DMBA yang membentuk *DNA adduct* menentukan mutasi dalam gen dan mampu mengendalikan siklus sel, sehingga mendorong pembelahan sel kanker. 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) Kemampuan metabolit DMBA yang merupakan *ultimate carcinogen* berikatan dengan DNA salah satunya menyebabkan mutasi somatik dari onkogen Harvey Ras-1 pada kodon 61 kanker payudara dan kanker kulit (Dandekar *et al*, 1986).

## E. Kerangka pemikiran

### Kerangka Teori

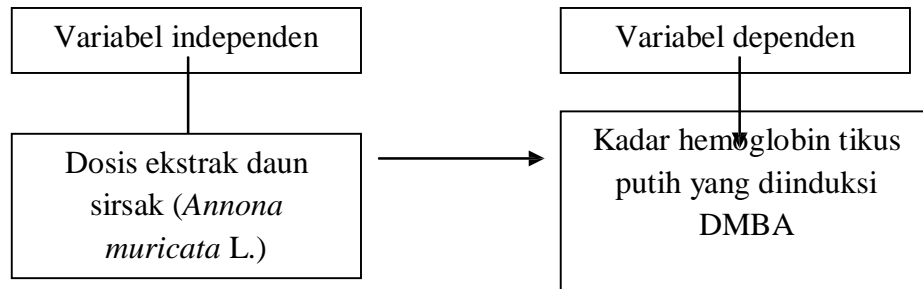
Anemia terjadi karena interaksi antara sel tumor dengan sel penjamu. Sel tumor akan menyebabkan berbagai hal bisa satu atau lebih hal dalam kerangka konsep, lalu memicu timbulnya anemia. Berikut kerangka teori;



**Gambar 2.** Kerangka teori

### Kerangka Konsep

Variabel independen pada penelitian ini adalah dosis ekstrak daun sirsak yang terdiri dari dosis 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB. Variabel independen ini akan mempengaruhi variabel dependen, yaitu kadar hemoglobin tikus yang diinduksi oleh karsinogen DMBA.



**Gambar 2.** Kerangka Konsep