

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sirsak (*Annona muricata Linn*)**

##### **2.1.1 Deskripsi Sirsak (*Annona muricata Linn*)**

Sirsak (*Annona muricata Linn*) merupakan tumbuhan yang 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 meter 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).

Sistematika tanaman Sirsak (*Annona muricata Linn*):

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Polycarpiceae

Suku : Annonaceae

Marga : Annona

Jenis : *Annona muricata Linn* (Sunarjono, 2006).

Sirsak (*Annona Muricata Linn*) 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 (Sunarjono, 2006).

*Annona muricata Linn* (Sirsak) banyak ditemukan di sekitar pekarangan rumah dan di ladang-ladang. Tumbuhan ini 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 (di Lampung) (Sunarjono, 2006).

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).

### **2.1.2 Kandungan Kimia Sirsak**

Dalam daun sirsak (*Annona muricata Linn*) terdapat senyawa *Acetogenin*. *Acetogenin* 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 (Li *et al.*, 2008).

Dari penelitian *acetogenin* yang terkandung didalam sirsak bisa digunakan untuk menghantam kanker usus, pankreas, ovarium, usus besar, payudara, liver, dan serviks. *Annonaceous acetogenin* bekerja dengan menghambat produksi ATP dengan mengganggu komplek I mitokondria (Prasetya, 2013).

Sel kanker membutuhkan banyak energi sehingga membutuhkan banyak ATP. *Acetogenin* 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, *acetogenin* sangat selektif dan hanya menyerang sel kanker yang memiliki kelebihan ATP saja sehingga tidak merusak sel normal (Muliyah, 2013).

Terdapat data mengenai nilai kekuatan sitotoksik beberapa tanaman buah keluarga *Annonaceae* yang berada di Colombia. Aktivitas sitotoksitas diklasifikasikan menjadi empat, yaitu aktivitas tinggi ( $LC_{50} < 10 \mu\text{g/ml}$ ), aktif ( $10 < LC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$ ), aktif sedang ( $50 < LC_{50} < 100 \mu\text{g/ml}$ ) dan tidak aktif ( $LC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$ ). Nilai  $LC_{50}$  yang rendah justru memiliki kemampuan sitotoksik yang tinggi karena ekstrak yang digunakan untuk membunuh sel kanker dan menjadi bersifat toksik bagi tubuh jumlahnya sedikit (Osorio *et al.*, 2007).

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).



**Gambar 3.** (a) Buah sirsak, (b) Bunga sirsak, (c) Daun sirsak  
(Botanical garden, 2007)

### 2.1.3 Manfaat Daun Sirsak

Ada beberapa manfaat daun sirsak yang sering digunakan untuk obat tradisional:

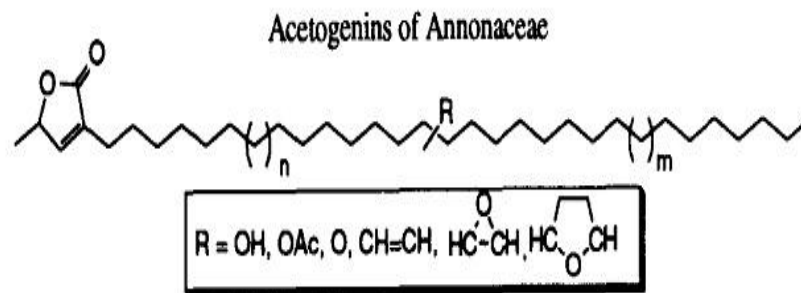
#### 1) Sebagai Antikanker

Hasil penelitian menemukan beberapa senyawa aktif yang termasuk ke dalam *annonaceous acetogenin*. Beberapa senyawa turunan *acetogenin* yang ditemukan adalah *acetogenins– 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 (Li *et al.*, 2008).

Berikut fakta penghambatan senyawa *acetogenin* hasil di Laboratorium *Culture Cell*, Pusat kanker Purdue, Amerika Serikat, menyatakan bahwa *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* sebagai obat kemotrapi (Zuhud, 2011).

Total sintesis murisolin menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel-sel tumor manusia sebesar  $10^5$ – $10^6$  kali lebih kuat dibandingkan dengan *adriamycin*. 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* untuk anti kanker (Kojima, 2004).



**Gambar 4 . Annonaceous Acetogenin**

## 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. *Annona muricata* adalah salah satu tanaman yang dimanfaatkan oleh masyarakat di Brazil dan Amerika Selatan sebagai obat anti inflamasi (Lima *et al.*, 2011).

*Flavonoid* merupakan antioksidan yang kuat karena aktivitasnya sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Antioksidan ini mempunyai aktivitas menetralkan radikal bebas sehingga mencegah kerusakan oksidatif pada sebagian besar biomolekul dan menghasilkan proteksi terhadap kerusakan oksidatif secara signifikan. Antioksidan dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif (Waji & Sugrani, 2009).

### 3) Sebagai Antivirus

Para peneliti di Universitas Purdue, Amerika Serikat, pada tahun 1997 menyatakan bahwa NADH dehidrogenase di dalam ekstrak daun sirsak sebagai penghambat invensi virus *Human Immunodeficiency 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-tetrahidrofuran* (THF) berperan sebagai sitotoksik terhadap aktivitas virus malaria dan imunospresif (Zuhud, 2011).

### 4) Sebagai Antibakteri

Senyawa *acetogenin* dan beberapa alkaloid *murisolin*, *cauxine*, *couclamine*, *stepharine*, dan *reticuline* 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 Penyembuhan Luka

Luka adalah keadaan terganggunya jaringan yang disebabkan oleh sifat fisik, kimia, mikroba atau reaksi imunologi yang menyebabkan rusaknya jaringan. Aktivitas penyembuhan luka ekstrak alkohol batang dan kulit *Annona muricata* menunjukkan pengurangan area luka yang diuji pada tikus albino *Rattus norvegicus* yang terbukti dapat menyembuhkan jaringan yang luka (Gajalakshmi *et al.*, 2012).

### 6) 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 Hati

### 2.2.1 Anatomi Hati

Hepar merupakan kelenjar yang terbesar dalam tubuh manusia. Hepar pada manusia terletak pada bagian atas *cavum abdominis*, di bawah diafragma, di kedua sisi kuadran atas, yang sebagian besar terdapat pada sebelah kanan. Permukaan atas terletak

bersentuhan di bawah diafragma, permukaan bawah terletak bersentuhan di atas organ-organ abdomen. hepar difiksasi secara erat oleh tekanan intraabdominal dan dibungkus oleh peritoneum kecuali di daerah posterior-superior yang berdekatan dengan vena cava inferior dan mengadakan kontak langsung dengan diafragma. Bagian yang tidak diliputi oleh peritoneum disebut bare area. Terdapat refleksi peritoneum dari dinding abdomen anterior, diafragma dan organ-organ abdomen ke hepar berupa ligamen (Snell, 2006).

Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg. Hati merupakan tempat pengolahan dan penyimpanan nutrien yang diserap dari usus halus untuk dipakai oleh bagian tubuh lainnya. Posisi hati dalam sistem sirkulasi adalah untuk menampung, mengubah dan mengumpulkan metabolit serta menetralkan zat toksik. Hati juga memiliki fungsi untuk menghasilkan protein plasma, seperti albumin, dan protein (Junqueira *et al.*, 2007).

Hati pada manusia terletak pada kuadran atas cavum abdominis. Hati terbagi menjadi 2 lobus yaitu lobus hepatis dextra dan lobus hepatis sinistra. Lobus hepatis dextra dibatasi oleh fossa vesice biliaris dan sulcus cavae pada fascies visceralis hepatis. Pada lobus sinister mencakup lobus caudatus dan hampir seluruh lobus

quadratus. Hati menerima darah dari dua sumber yakni 30% berasal dari arteri hepatica propria dan 70% dari vena porta (Moore & Agur, 2012).

### **2.2.2 Fisiologi Hati**

Hati adalah kelenjar besar berwarna merah gelap terletak di bagian atas abdomen sisi kanan. Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, yang berbentuk silindris. Hati manusia berisi 50.000 sampai 100.000 lobulus. Lobulus sendiri dibentuk terurama dari banyak lempeng sel hepar. Masing-masing lempeng hepar tebalnya satu sampai dua sel, dan diantara sel yang berdekatan terdapat kanakuli biliaris kecil yang mengalir ke duktus biliaris di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hati yang berdekatan (Guyton & Hall, 2008).

Fungsi dasar hati dapat dibagi menjadi (1) fungsi vaskular untuk menyimpan dan menyaring darah, (2) fungsi metabolisme yang berhubungan dengan sebagian besar sistem metabolisme tubuh, dan (3) fungsi sekresi yang berperan membentuk empedu yang mengalir melalui saluran empedu ke saluran pencernaan. Dalam fungsi vaskularnya hati adalah sebuah tempat mengalir darah yang besar. Hati juga dapat dijadikan tempat penyimpanan sejumlah besar darah. Aliran limfe dari hati juga sangat tinggi karena pori dalam sinusoid hati sangat permeabel. Selain itu di hati juga terdapat sel

Kupffer (derivat sistem retikuloendotelial atau monosit–makrofag) yang berfungsi untuk menyaring darah (Guyton & Hall, 2008).

Hati mempunyai beberapa fungsi yaitu:

a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat (Guyton & Hall, 2008).

b. Metabolisme lemak

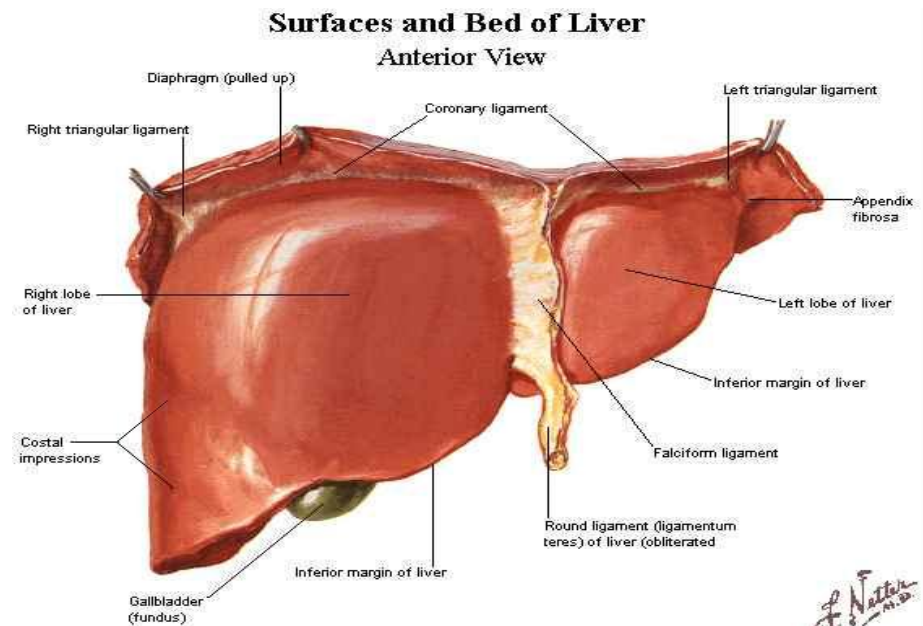
Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat (Guyton & Hall, 2008).

c. Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino (Guyton & Hall, 2008).

d. Lain– lain

Fungsi hati yang lain diantaranya hati merupakan tempat penyimpanan vitamin, hati sebagai tempat menyimpan besi, hati membentuk zat–zat untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan hati mengeluarkan atau mengekskresikan obat–obatan, hormon dan zat lain (Guyton & Hall, 2008).



**Gambar 5. Gambaran makroskopik hati manusia dari anterior (Putz & Pabst, 2007)**

### 2.2.3 Histologi Hati

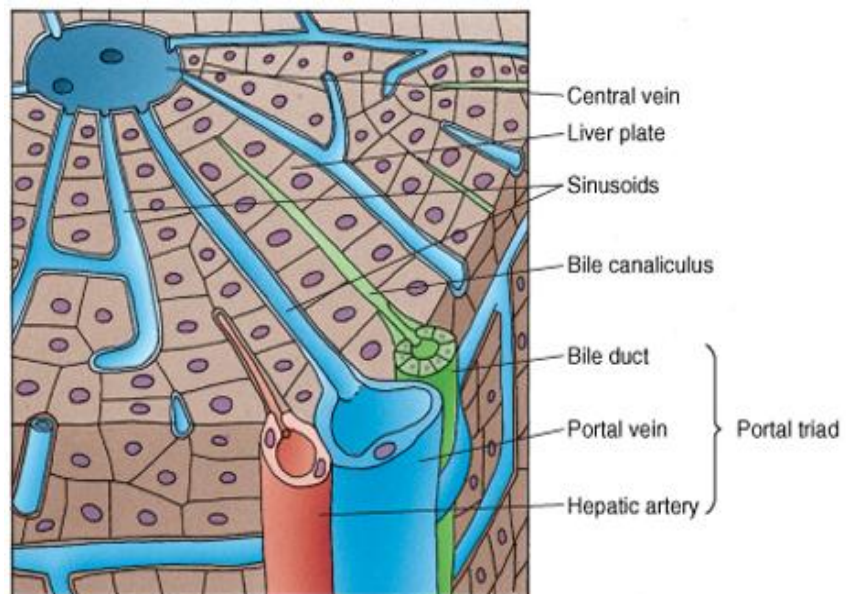
Sel–sel yang terdapat di hati antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer, dan sel ito (sel

penimbun lemak). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati dan membentuk lapisan sebesar 1–2 sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hati (Junqueira *et al.*, 2007).

Sinusoid hati adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkap yang tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel Kupffer yang fagositik dengan inti ovoid, dan sel stelat atau sel Ito atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung (Eroschenko, 2010; Junqueira *et al.*, 2007).

Traktus portal terletak di sudut-sudut heksagonal. Pada traktus portal, darah yang berasal dari vena portal dan arteri hepatic dialirkan ke vena sentralis. Traktus portal terdiri dari 3 struktur utama yang disebut trias portal. Struktur yang paling besar adalah

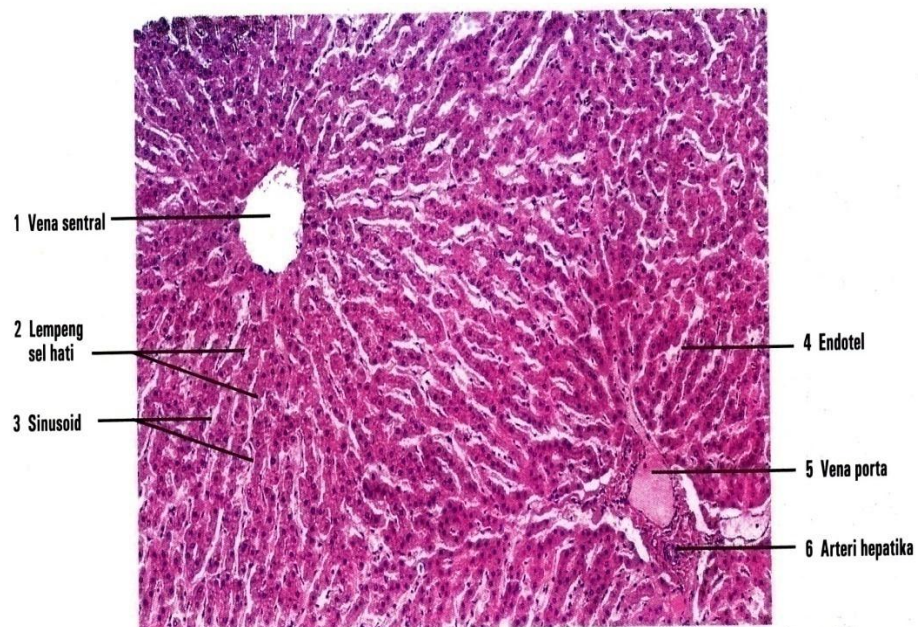
venula portal terminal yang dibatasi oleh sel endotel pipih. Terdapat arteriola dengan dinding yang tebal yang merupakan cabang terminal dari arteri hepatic. Ketiga adalah duktus biliaris yang mengalirkan empedu. Selain ketiga struktur itu, ditemukan juga limfatik (Junqueira *et al.*, 2007). Hati adalah organ viseral terbesar dan terletak dibawah kerangka iga (Sloane, 2004).



**Gambar 6. Lobulus hepatic (Junqueira *et al.*, 2007)**

Aliran darah di hati dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatic. Asinus hepatic berbentuk seperti buah *berry*, terletak di traktus portal. Asinus ini terletak di antara 2 atau lebih venula hepatic terminal, dimana darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid, lalu ke venula tersebut. Asinus ini terbagi

menjadi 3 zona, dengan zona 1 terletak paling dekat dengan traktus portal sehingga paling banyak menerima darah kaya oksigen, sedangkan zona 3 terletak paling jauh dan hanya menerima sedikit oksigen. Zona 2 atau zona intermediet berada diantara zona 1 dan 3. Zona 3 ini paling mudah terkena jejas iskemik (Junqueira *et al.*, 2007).



**Gambar 7. Gambaran mikroskopik dengan perbesaran 30x hati manusia (Eroschenko, 2010)**

#### 2.2.4 Histopatologi Hati

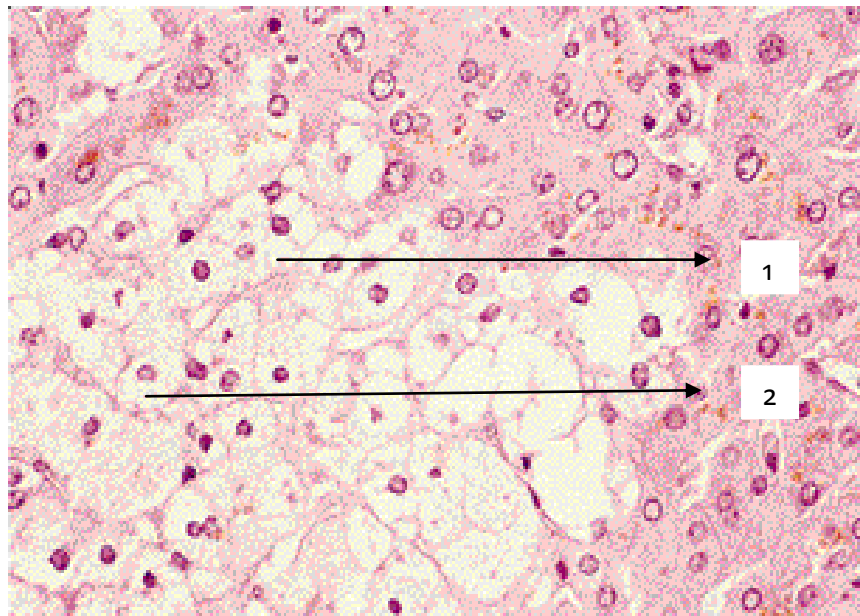
Jejas sel dalam hati dapat bersifat reversibel atau ireversibel (Chandrasoma & Taylor, 2005).



a. Jejas reversibel

1) Pembengkakan Sel

Pembengkakan merupakan manifestasi pertama yang ada hampir pada semua bentuk jejas sel, sebagai akibat pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel, akibat gangguan pengaturan ion dan volume karena kehilangan ATP.



**Gambar 8. Pembengkakan sel disertai vakuolisasi; Ket.: 1. Sel yang mengalami vakuolisasi, 2. Inti sel menggeser ke tepi (Robbins *et al.*, 2007).**

Bila air berlanjut tertimbun dalam sel, vakuol-vakuol kecil jernih tampak dalam sitoplasma yang diduga merupakan retikulum endoplasma yang melebar dan menonjol keluar atau segmen pecahannya. Gambaran jejas nonletal ini kadang-kadang disebut degenerasi hidropik atau degenerasi vakuol. Selanjutnya hepatosit

yang membengkak juga akan tampak edematosa (degenerasi balon) dengan sitoplasma ireguler bergumpal dan rongga–rongga jernih yang lebar (Robbins *et al.*, 2007).

## 2) Perlemakan Hati

Perlemakan hati merupakan akumulasi trigliserida dalam sel–sel parenkim hati. Akumulasi timbul pada keadaan berikut:

- a) Peningkatan mobilisasi lemak jaringan yang menyebabkan peningkatan jumlah asam lemak yang sampai ke hati
- b) Peningkatan kecepatan konversi dari asam lemak menjadi trigliserida di dalam hati karena aktivitas enzim yang terlibat meningkat
- c) Penurunan oksidasi trigliserida menjadi asetil–koA dan penurunan bahan keton
- d) Penurunan sintesis protein akseptor lipid

## b. Jejas Ireversibel

### 1) Nekrosis

Nekrosis sel dapat terjadi langsung atau dapat mengikuti degenerasi sel (jejas reversibel). Gambaran mikroskopik dari nekrosis dapat berupa gambaran piknosis, karioreksis, dan kariolisis (Robbins *et al.*, 2007).

Berdasarkan lokasinya nekrosis terbagi menjadi tiga yaitu nekrosis fokal, nekrosis zona, nekrosis submasif. Nekrosis sel hati fokal adalah nekrosis yang terjadi secara acak pada satu sel atau

sekelompok kecil sel pada seluruh daerah lobulus–lobulus hati. Nekrosis ini dikenali pada biopsi melalui badan asidofilik (*councilman*) yang merupakan sel hati nekrotik dengan inti piknotik atau lisis dan sitoplasma terkoagulasi berwarna merah muda. Selain itu dapat dikenali juga pada daerah lisis sel hati yang dikelilingi oleh kumpulan sel *kupffer* dan sel radang. Nekrosis zona sel hati adalah nekrosis sel hati yang terjadi pada regio– regio yang identik disemua lobulus hati, sedangkan nekrosis submasif merupakan nekrosis sel hati yang meluas hingga melewati batas lobulus, sering menjembatani daerah portal dengan vena sentralis (*bridging necrosis*) (Robbins *et al.*, 2007).

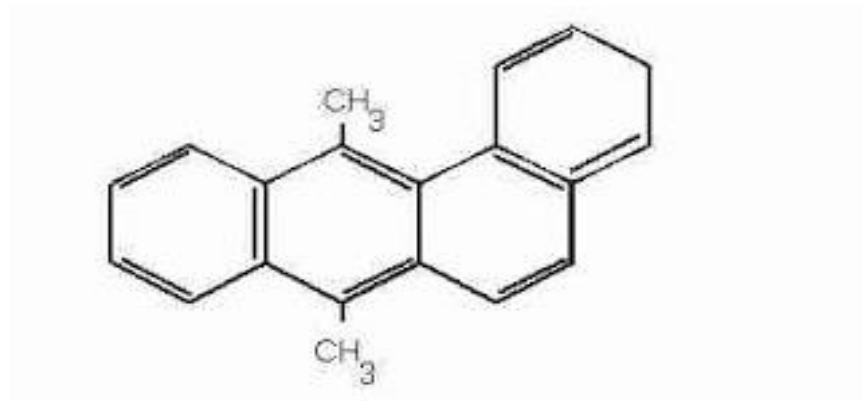
## 2) Fibrosis

Fibrosis merupakan akumulasi matriks ekstraseluler yang merupakan respon dari cedera akut atau kronik pada hati. Pada tahap awal, fibrosis mungkin terbentuk di dalam atau di sekitar saluran porta atau vena sentralis atau mungkin mengendap langsung didalam sinusoid. Hal ini merupakan reaksi penyembuhan terhadap cedera. Cedera pada hepatosit yang akan mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor solubel lainnya oleh sel *kupffer* serta sel tipe lainnya pada hati. Faktor– faktor ini akan mengaktivasi sel stelat yang akan mensintesis sejumlah besar komponen matriks ekstraseluler (Robbins *et al.*, 2007).

## 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. Struktur kimia DMBA memiliki 4 cincin aromatik yang berikatan, khas struktur PAH dengan tiga atau lebih cincin aromatik dan 2 substituen metil (Sharma *et al.*, 2012).



**Gambar 9. Struktur kimia DMBA (Sharma *et al.*, 2012)**

### 2.3.2 Mekanisme Aksi Dimetilbenz[a]antrasen (DMBA)

Stres oksidatif adalah mekanisme umum yang berkontribusi terhadap inisiasi dan perkembangan kerusakan hati dalam

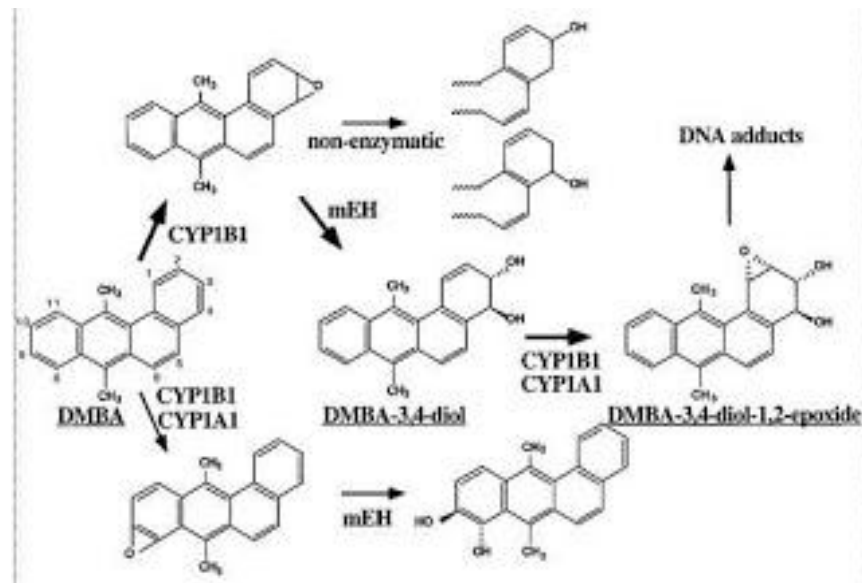
berbagai gangguan hati. Kadar *Aspartate Transaminase* (AST), *Alanine Transaminase* (ALT), dan *Alkaline Phosphatase* (ALP) yang terdapat dalam sel hati merupakan indikasi dari kerusakan hepatoseluler yang ditemukan menurun pada tikus yang diinduksi DMBA (Sharma *et al.*, 2012).

DMBA ini selanjutnya akan menyebabkan transformasi neoplastik melalui kerusakan DNA, akumulasi *reactive oxygen species* (ROS), dan memediasi inflamasi kronis. Kerusakan DNA menyebabkan pengaktifan onkogen dan atau inaktivasi gen supresi tumor dan berbagai epigenetik yang menyebabkan progresi dari tumor (He & Karin, 2011). DMBA terbukti dapat menginduksi produksi ROS yang mengakibatkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan deplesi dari sel sistem pertahanan antioksidan (Kasolo *et al.*, 2010).

Mediator inflamasi kronis biasanya dihasilkan oleh makrofag yang teraktivasi akibat induksi DMBA, kemudian akan dapat mengakibatkan NF- $\kappa$ B teraktivasi yang akan menyebabkan aktifitas kerusakan sel hepar menjadi semakin berat. NF- $\kappa$ B akan meregulasi ekspresi gen yang termasuk dalam beberapa proses yang mempunyai peranan penting di dalam perkembangan dan progresi dari kanker, yaitu proliferasi, migrasi, dan apoptosis (Dolcet *et al.*, 2005).

Proses metabolisme DMBA dilakukan oleh enzim-enzim sitokrom P-450 dan epoksidahidrolase, kemudian akan menyebabkan terbentuknya *proximate carcinogen* (karsinogen awal) dan selanjutnya berubah *ultimate carcinogen* (karsinogen akhir) yang menyebabkan kerusakan DNA melalui pembentukan epoksid dihidrodiol. Kemudian *DNA adduct* (kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA tertentu dengan senyawa mutagen kimia dengan ikatan kovalen) akan terbentuk dan menyebabkan mutasi sel yang membentuk sel-sel kanker. Dari metabolit aktif inilah yang akan menjadi sel-sel kanker hepar dari induksi DMBA (Fitricia *et al.*, 2012).

Jalur metabolisme DMBA yang 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 10. Mekanisme Kerja DMBA (Smith, 2006)

#### 2.4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

Tikus merupakan hewan mamalia yang biasa digunakan sebagai hewan coba dalam berbagai penelitian di laboratorium karena tikus memiliki daya adaptasi yang sangat tinggi sehingga dapat melakukan perkawinan pada berbagai macam kondisi iklim dan lingkungan (Narendra, 2007).

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* berjenis kelamin betina berumur kurang lebih 3 bulan (Kesenja, 2005).

**Tabel 1. Klasifikasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.**

KLASIFIKASI	KETERANGAN
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentai
Subordo	Sciurognathi
Familia	Muridae
Genus	Rattus
Species	<i>Rattus norvegicus</i>

**Sumber:** Narendra, 2007

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 (Putra, 2009).

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. Rata-rata



ukuran berat badan tikus *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).