

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Daun Sirsak (*Annona muricata L.*)

#### 1. Deskripsi



Gambar 3. Daun sirsak (Anonim, 2013)

Sirsak (*Annona muricata L.*) merupakan tanaman tropis dan dikenal sebagai tanaman buah. Namun seiring berjalannya waktu banyak penilitan terhadap tanaman ini yang kini populer sebagai tanaman obat berbagai penyakit. Adapun bagian tanaman sirsak yang digunakan sebagai obat

yaitu mulai dari daun, bunga, buah, biji, akar, kulit batang dan akarnya dapat dimanfaatkan sebagai obat (Uneputty dkk., 2013).

Berdasarkan klasifikasi termasuk tanaman tahunan dengan sistematik sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub Divisio : Angiospermae  
Ordo : Dicotyledonae  
Kelas : Ranunculales  
Familia : Annonaceae  
Genus : Annona  
Species : *Annona muricata* Linn. (BPOM, 2009; Sunarjono, 2005)

## 2. Morfologi

Morfologi tanaman merupakan ciri-ciri tanaman dari bentuk fisiknya atau yang tampak oleh mata, diantaranya pohon, daun, bunga, dan biji. Manfaat mengetahui morfologi tanaman tertentu, akan memberi kemudahan dalam mengenali dan mengidentifikasi suatu tanaman (Dewi dan Hernawati, 2013). Menurut Kemenkes (2011), bagian dari sirsak yang sering digunakan sebagai obat-obatan adalah buah dan daunnya. Adapun morfologi dari daun sirsak berwarna hijau muda sampai hijau tua memiliki panjang 6-18 cm, lebar 3-7 cm, bertekstur kasar, berbentuk bulat telur, ujungnya lancip pendek, daun bagian atas mengkilap hijau serta gundul

pucat kusam di bagian bawah daun, dan berbentuk lateral saraf. Daun sirsak memiliki bau tajam menyengat dengan tangkai daun pendek sekitar 3-10 mm (Radi, 1998; Dewi dan Hernawati, 2013). Daun yang berkualitas adalah daun sirsak dengan kandungan antioksidan yang tinggi terdapat pada daun yang tumbuh pada urutan ke-3 sampai urutan ke-5 dari pangkal batang daun dan dipetik pukul 5-6 pagi (Zuhud, 2011).

### **3. Kandungan Kimia**

Daun sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tanaman yang mengandung senyawa flavonoid, tanin, fitosterol, kalsium oksalat, dan alkaloid. Hasil riset menyatakan, sirsak mengandung *acetogenin* yang mampu melawan berbagai jenis sel kanker (Adjie, 2011). Selain senyawa tersebut juga terdapat senyawa lain seperti triterpenoid dan polifenol (Retnani, 2011).

### **4. Manfaat**

Daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki efek yang bermanfaat dalam meningkatkan aktifitas enzim antioksidan dan hormon insulin pada jaringan pankreas, serta melindungi dan menjaga sel-sel pankreas  $\beta$  (Adewole dan Martin, 2006). Selain itu, daun sirsak juga bisa digunakan untuk pengobatan demam, diare, anti kejang, anti jamur, anti parasit, flu, asam urat, gatal-gatal, kolesterol dan lain-lain (Mardiana, 2011; Wullur dkk., 2012).

Daun sirsak diketahui mengandung zat *annonaceous acetogenins* yang mampu 10.000 kali lebih kuat membunuh sel-sel kanker daripada zat Adriamycin yang biasa dipakai dalam pengobatan kemoterapi. Zat *acetogenins* dapat membunuh berbagai jenis kanker, seperti kanker usus, tiroid, prostat, paru-paru, payudara, pancreas, dan lain-lain bahkan penyakit ambeien tanpa merusak atau mengganggu sel-sel tubuh yang sehat (Kemenkes, 2011).

Dalam penelitian Padmaa (2009), *acetogenin* (Ace) adalah bahan kimia yang memiliki berbagai sifat biologis termasuk efek sitotoksik terhadap sel neoplasma yang menunjukkan penggunaan potensi mereka sebagai agen antitumor. Senyawa *acetogenin* dalam daun sirsak ini bekerja dengan menghambat dan merusak produksi ATP oleh mitokondria. Energi ATP yang diproduksi oleh mitokondria membuat sel-sel kanker berkembang biak dengan cepat (Dewi dan Hernawati, 2013). Fitosterol adalah sterol nabati dengan struktur mirip kolesterol. Dan memiliki khasiat meluruhkan buang air kecil (diuretik) dan menurunkan kadar glukosa darah (hipoglikemik), diduga karena peran senyawa aktif diantaranya  $\beta$ -sitosterol dan stigmasterol (Jannah dkk., 2013).

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman salah satunya adalah daun sirsak. Flavonoid mempunyai kontribusi dalam aktivitas antiproliferatif pada sel kanker manusia dan efek kardioprotektif (Redha, 2010). Senyawa triterpenoid dalam daun sirsak bisa menghambat enzim topoisomerase yang akan menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus

sel. Dan polifenol juga bisa menjadi agen antikarsinogenesis (Setiyadi dkk., 2014). Tanin merupakan antioksidan yang dapat meminimalisir atau mencegah peroksidasi lipid (Gulcin dkk., 2010). Mekanisme tanin sebagai antioksidan yaitu dengan menyumbangkan elektron untuk menjadikan senyawa reaktif menjadi stabil (Karamac, 2009).

## **B. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

### **1. Deskripsi**



Gambar 4. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Bebeja, 2014)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan dalam penelitian atau percobaan karena tikus mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan dari organ, kebutuhan nutrisi, pernafasan, reproduksi, metabolisme, peredaran darah, dan eksresinya menyerupai manusia (Kesenja, 2005). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah hewan percobaan yang paling banyak digunakan dalam penelitian in vivo. Karena

memiliki keunggulan yang lebih mudah dipelihara dan relatif peka (Giri, 2008). Para ilmuwan telah memunculkan banyak strain tikus khusus untuk eksperimen. Strain *Wistar* dan *Sprague dawley* merupakan strain yang paling sering digunakan dalam penelitian (Simbolon dkk, 2013). Pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* sebagai hewan coba mempunyai keuntungan antara lain mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang, dan ukurannya lebih mudah daripada mencit (Isroi, 2006). Adapun klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Setiorini (2012) sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae
Sub-Famili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur/Strain	: <i>Sprague dawley</i>

## 2. Anatomi Hati

Hati tikus terdiri dari empat lobus utama yang saling berhubungan di sebelah belakang. Lobus tengah dibagi menjadi kanan dan kiri oleh *bifurcartio*. Lobus sebelah kiri tidak terbagi sedangkan lobus sebelah kanan

terbagi secara horizontal menjadi bagian anterior dan posterior. Lobus belakang terdiri dari dua lobus berbentuk daun yang berada di sebelah dorsal dan ventral dari oesophagus sebelah kurvatura dari lambung. Tikus tidak mempunyai kandung empedu. Struktur dan komponen hati tikus sama dengan mamalia lainnya (Syahrizal, 2008).

Lobus hati tikus dibagi menjadi tiga zona yang terdiri dari zona 1, zona 2, dan zona 3 yang sama dengan area periportal, midzona dan sentrilobular. Hepatosit di zona 1 dekat dengan pembuluh aferen yang mendapat suplai darah yang kaya akan nutrisi, sedangkan zona 3 yang terdapat pada bagian ujung dari mikrosirkulasi menerima darah yang sudah mengalami pertukaran gas dan metabolit dari sel-sel zona 1 dan 2. Zona 3 selnya lebih sensitif daripada zona lainnya terhadap gangguan sirkulasi seperti iskemik, anoksia atau kongesti dan defisiensi nutrisi. Zona 2 merupakan daerah transisi antara zona 1 dan 3 yang mempunyai respon yang berbeda terhadap keadaan hemodinamik di dalam sinus dengan ditingkatkannya mikrosirkulasi (Syahrizal, 2008).

### **3. Fisiologi Hati**

Hati adalah organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh. Organ ini penting bagi sistem pencernaan untuk sekresi garam empedu, tetapi hepar juga melakukan berbagai fungsi lain, mencakup hal-hal berikut:

- a. Pengolahan metabolik kategori nutrient utama (karbohidrat, lemak, protein) setelah penyerapan mereka dari saluran pencernaan.

- b. Detoksifikasi atau degradasi zat-zat sisa dan hormon serta obat dan senyawa asing lainnya.
- c. Sintesis berbagai protein plasma, mencakup protein-protein yang penting untuk pembekuan darah serta untuk mengangkut hormone tiroid, steroid dan kolesterol dalam darah.
- d. Penyimpanan glikogen, lemak, besi, tembaga dan banyak vitamin.
- e. Pengaktifan vitamin D, yang dilaksanakan oleh hepar bersama dengan ginjal.
- f. Pengeluaran bakteri dan sel darah merah yang usang, karena adanya makrofag residen.
- g. Eksresi kolesterol dan bilirubin, yang terakhir adalah produk penguraian yang berasal dari destruksi sel darah merah yang sudah usang (Sherwood, 2011).

### **C. DMBA (7,12 Dimethylbenz(a)anthracene)**

#### **1. Deskripsi**

Senyawa *7,12 Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) adalah zat kimia yang termasuk dalam *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang dikenal bersifat mutagenik, teratogenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosupresif. Secara alami DMBA dapat ditemukan di alam sebagai hasil dari proses pembakaran yang tidak sempurna, seperti dalam asap tembakau, asap pembakaran kayu, asap pembakaran gas, bensin, minyak,



dan batubara. Senyawa ini juga dapat ditemukan di dalam air, tanah maupun udara (Ranita dan Sitarina, 2010).

## 2. DMBA menyebabkan kanker

Mekanisme aktivasi DMBA melibatkan enzim sitokrom P450 isoform CYP1A1 dan peroksidase menjadi *intermediate* reaktif yang dapat merusak DNA yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Epoksida dehidrodiol akan mengikat gugus amino ekosiklik purin DNA secara kovalen menjadi bentuk *adduct* yang stabil. Jalur epoksida dehidrodiol inilah yang bertanggung jawab terhadap inisiasi tumor karsinogenik DMBA (Hamid dan Meiyanto, 2009).

DMBA menghasilkan karsinogen, epoksida dehidrodiol (DMBA-DE), yang dapat menginduksi kerusakan DNA dan produksi berlebih *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang juga dapat merusak DNA (Nasution, 2014). ROS merupakan faktor penyebab dalam mutagenesis, karsinogenesis dan pembentukan tumor. ROS menyebabkan kerusakan DNA yang dianggap sebagai pemicu dasar berbagai penyakit termasuk kanker. DNA yang rusak juga menyebabkan gangguan kemampuan sel untuk memperbaiki atau mencegah penyakit. Produksi ROS yang meningkat ini mengakibatkan DNA rusak, menyebabkan stres oksidatif, dan peningkatan peroksidasi lipid. Selama stres oksidatif, MDA atau aldehida lainnya terbentuk dalam sistem tubuh manusia, yang bereaksi dengan asam amino dan DNA yang mengakibatkan perubahan dalam replikasi, transkripsi, dan menyebabkan pembentukan tumor (Izzotti dkk., 1999).

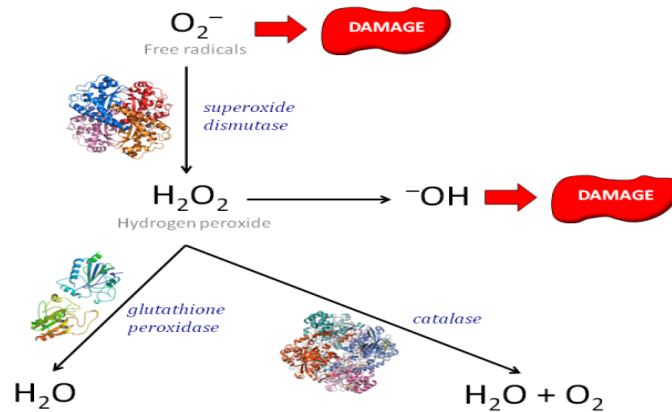
ROS merupakan bagian radikal bebas. Radikal bebas merupakan spesies kimiawi dengan satu elektron tidak berpasangan di orbital luar. Keadaan kimiawi tersebut membuat radikal bebas ini menjadi tidak stabil dan mudah bereaksi dengan zat kimia yang ada dalam sel. Radikal bebas dapat mengubah molekul yang bereaksi dengannya menjadi radikal bebas dan semakin memperbanyak rantai kerusakan sel (Kumar dkk., 2007).

Radikal bebas dapat dibentuk oleh sel melalui reaksi redoks. Contohnya pada oksigen molekular secara bertahap direduksi dalam mitokondria dengan penambahan empat elektron untuk menghasilkan air. Pada proses ini, sejumlah kecil spesies intermedia toksik terbentuk yaitu radikal superoksida ( $O_2^\bullet$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), dan  $OH^\bullet$  (Kumar dkk., 2007).

Peroksidasi lipid adalah degradasi oksidatif asam lemak ganda tak jenuh dan melibatkan pembentukan radikal lipid menyebabkan kerusakan membran. Radikal bebas menginduksi peroksidase lipid di ikatan ganda tak jenuh daerah yang kaya lipid seperti hati. (Baskar dkk., 2007). Pada ikatan ganda lemak tak jenuh membran mudah terkena serangan radikal bebas berasal dari oksigen. Interaksi radikal lemak ini menghasilkan peroksida yang tidak stabil dan reaktif (Kumar dkk., 2007).

## D. Katalase

### 1. Deskripsi



Gambar 5. Sistem pertahanan enzim antioksidan (Leslie, 2013)

Di dalam tubuh manusia terdapat sistem pertahanan enzim antioksidan utama terhadap *reactive oxygen spesies* (ROS) adalah SOD, katalase, dan glutathion peroksidase (Kumar dkk., 2007). Katalase adalah suatu hemoprotein yang mengandung empat gugus heme. Katalase ditemukan dalam darah, sumsum tulang, membran mukosa, ginjal, dan hati. Katalase banyak ditemukan dalam peroksisom di banyak jaringan dan paling banyak ditemukan di hati (Murray dkk., 2009). Peroksisom kaya akan oksidase dan katalase, yang merupakan salah satu bentuk mekanisme pertahanan endogen terhadap radikal bebas. Fungsinya menghancurkan hidrogen peroksidase yang terbentuk oleh kerja oksidase (Marks dkk., 1996).

Katalase adalah enzim yang mengkatalisis konversi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) menjadi molekul air dan oksigen. Di samping itu aktivitas

peroksidase, enzim ini menggunakan 1 molekul  $\text{H}_2\text{O}_2$  sebagai substrat atau donor elektron dan molekul  $\text{H}_2\text{O}_2$  yang lain sebagai oksidan atau akseptor elektron  $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$  (Murray dkk., 2009). Aktivitas katalase terutama ditemukan pada peroksisom sedangkan pada mitokondria dan retikulum endoplasma aktivitas katalase rendah. Aktivitas maksimum katalase akan didapatkan pada pH 7 namun katalase bisa bekerja pada pH 4-8,5 namun jika tidak terdapat pada pH tersebut maka akan terjadi inaktivasi enzim (Putri, 2009).

## 2. Mekanisme Kerja

Katalase mempunyai 2 mekanisme kerja yang mampu mengkatalisis reaksi penguraian hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) melalui 2 mekanisme kerja yaitu katalitik dan peroksidatik (Wu dan Cederbaum, 2003).

### a. Mekanisme Katalitik

Proses katalitik terjadi bila enzim ini menggunakan molekul  $\text{H}_2\text{O}_2$  sebagai substrat atau donor elektron dan molekul  $\text{H}_2\text{O}_2$  yang lain sebagai oksidan atau akseptor elektron (Boon dkk., 2001).

### b. Mekanisme Peroksidatik

Mekanisme ini dapat terjadi bila menggunakan 1 molekul  $\text{H}_2\text{O}_2$  sebagai akseptor elektron dan senyawa lain sebagai donor elektron. Senyawa yang dapat berperan sebagai donor elektron antara lain metanol, etanol, asam formiat, dan ion nitrit (Putri, 2009).