

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Daun Sirsak

Sirsak merupakan jenis tanaman yang paling mudah tumbuh diantara jenis-jenis *Annona* lainnya dan memerlukan iklim tropik yang hangat dan lembab (Arief, 2012). Tanaman ini dapat tumbuh pada ketinggian sampai 1200 m dari permukaan laut. Tanaman sirsak akan tumbuh sangat baik pada keadaan iklim bersuhu 22-28°C, dengan kelembaban dan curah hujan berkisar antara 1500-2500mm per tahun (Bilqisti, 2013).

Tanaman sirsak (*Annona muricata*) termasuk tanaman tahunan dengan sistematika sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta (tumbuhan berbunga)

Sub Divisi: Spermatophyta (menghasilkan biji)

Kelas : magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)

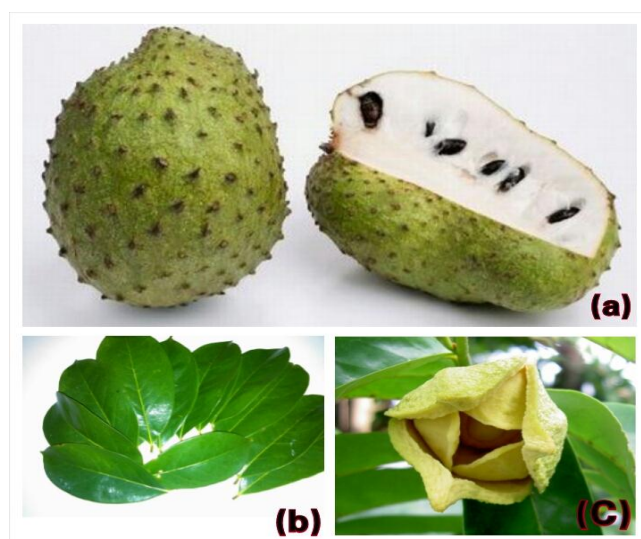
Famili : Annonaceae

Genus : *Annona*

Species : *Annona muricata L.* (Abidondifu,2013).

Daun sirsak berbentuk bulat panjang dengan ujung lancip pendek. Daun tuanya berwarna hijau tua/coklat sedangkan daun mudanya berwarna hijau kekuningan. Daun sirsak tebal dan agak kaku dengan urat daun menyirip atau tegak pada urat daun utama. Daun sirsak terkadang menimbulkan bau yang tidak enak dicium (Vitrya *et al.*, 2011).

Daun sirsak mengandung senyawa flavonoid, triterpenoid, saponin, polifenol, dan metabolit sekunder lainnya yang diduga dapat menjadi bahan antikanker (Bilqisti, 2013).



Gambar 1. (a) Buah sirsak , (b) Daun sirsak , (c) Bunga sirsak
(Redaksi Trubus, 2012)

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

1) Sebagai Antikanker

Hasil penelitian menemukan bahwa *acetogenin* menghambat sintesis *adenosine trifosfat* (ATP) oleh mitokondria sel. ATP merupakan sumber energi bagi sel kanker. Padahal sel kanker memerlukan banyak energi karena mereka melakukan proses pembelahan yang sangat cepat. Akibat penghambatan itu maka sel kanker mengalami kekurangan pasokan energi sehingga akhirnya akan mati. *Acetogenin* hanya menyerang sel kanker dan tanpa mengalami kerusakan pada sel normal (Anonim, 2012).

2) Sebagai Anti inflamasi

Daun sirsak memiliki anti kandungan flavonoid yang bisa digunakan sebagai anti inflamasi. 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 stress oksidatif (Ramadani, 2009).

3) Sebagai anti diabetes

Senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun sirsak yaitu flavonoid, memiliki sifat antihiperglikemia, yaitu menurunkan konsentrasi glukosa darah, meningkatkan konsentrasi serum insulin, meningkatkan perbaikan atau proliferasi sel β pancreas, serta meningkatkan efek hormon insulin dan adrenalin (Rianti, 2013).

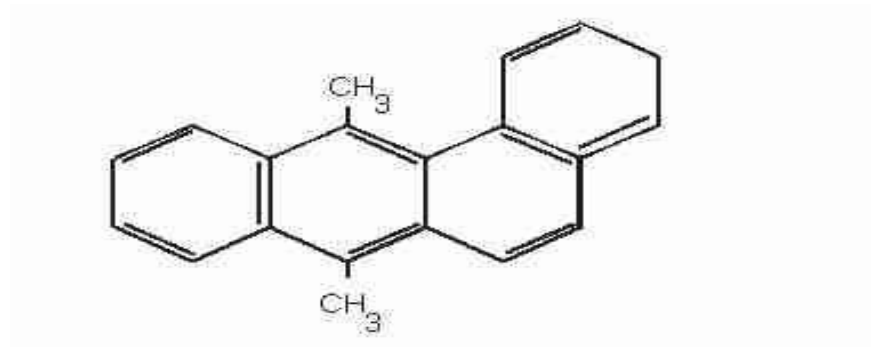
4) Sebagai Antibakteri

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).

B. Dimentilbenz[a]anthracene (DMBA)

DMBA termasuk senyawa karsinogen golongan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH). Struktur kimia DMBA memiliki 4 cincin aromatik yang berikatan, khas struktur PAH dengan tiga atau lebih cincin aromatik dan 2 substituen metal (Bilqisti, 2013). 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, batubara atau daging (Budi dan Widyarini, 2010).



Gambar 2. Struktur kimia DMBA (Brennan, 2010).

DMBA menyebabkan transformasi neoplastik melalui kerusakan DNA, akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) dan memediasi inflamasi kronik. Kerusakan DNA menyebabkan pengaktifan onkogen dan atau inaktivasi gen supresi tumor dan berbagai epigenetik yang menyebabkan progresi dari tumor (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).

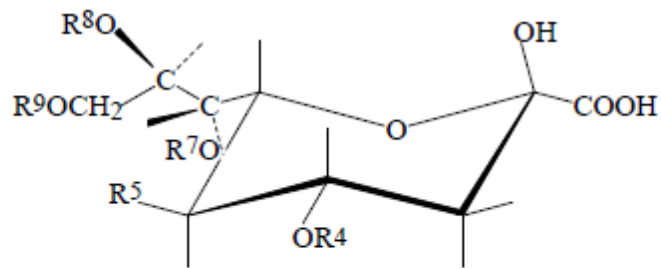
Proses metabolisme DMBA dilakukan oleh enzim-enzim sitokrom p-450 dan epoksidahidrolase, kemudian akan menyebabkan terbentuknya proximate

carcinogen (karsinogen awal) dan selanjutnya ultimate carcinogen (karsinogen akhir) yang menyebabkan kerusakan DNA melalui pembentukan epoksid dihidrodiol. Kemudian DNA kompleks yang dibentuk oleh bagian DNA tertentu dengan senyawa mutagen kimia dengan ikatan kovalenakan 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 aktivitas enzim sitokrom P-450 menjadi intermediate reaktif yang dapat merusak DNA, yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Jalur epoksida dihidrodiol inilah yang bertanggung jawab terhadap inisiasi tumor karsinogenik DMBA dibanding bentuk kation radikal (Hamid & Meiyanto, 2009).

C. Asam Sialat

Nama umum asam sialat berasal dari kata latin “σιαλον, sialon” yang berarti saliva (air liur) karena banyak terdapat pada kelenjar ludah . Asam sialat (sialic acid, sia) ini adalah gula beratom C-9 yang merupakan turunan asam N-Asetilneuraminat (*N-Acetylneuraminic acid*). (Purnawan.2008).



Gambar 3. Struktur sialic acid (Purnawan, 2007).

Asam sialat merupakan komponen glikoprotein dan glikolipid membran yang banyak berperan dalam pengenalan seluler dan molekuler. Peningkatan kadar asam sialat dalam berbagai jaringan tumor mencerminkan reaksi inflamasi terhadap tumor yang mengakibatkan meningkatnya sekresi protein fase akut oleh sel. Teori lain yang mendukung tingginya kadar asam sialat pada jaringan tumor adalah bertambahnya jumlah sel-sel baru yang banyak mengandung asam sialat.

Selain itu peningkatan ini juga disebabkan oleh peningkatan ekspresi enzim sialiltransferase, yaitu enzim yang diperlukan untuk biosintesis sialokonjugat pada berbagai jaringan tumor. Peningkatan enzim ini akan menyebabkan peningkatan jumlah asam sialat pada glikoprotein yang terdapat pada membran sel. (Susantiningsih, 2013).

Glikoprotein adalah suatu kompleks yang tersusun dari protein dan gugus prostetik karbohidrat. Beberapa monosakarida seperti galaktosa, manosa, juga N-asetil-D-glukosamin dan asam sialat dapat ditemukan dalam molekul ini. (Yuningsih, 2013).

Karbohidrat memegang peranan penting dalam berbagai aktivitas sel, antara lain dalam sistem kekebalan. Karbohidrat pada membran plasma merupakan hasil sekresi sel dan tetap berasosiasi dengan membran membentuk glikokaliks. Biasanya para dokter dapat mengetahui setiap sel normal atau abnormal melalui glikolipid dan glikoproteinnya (Yuningsih, 2013).

D. Hati Tikus

Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah hewan percobaan yang umum digunakan untuk penelitian karena sifatnya yang sempurna, mudah dipelihara, sehat dan cocok digunakan untuk berbagai jenis penelitian. Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki berat 150-600 gram, hidung tumpul, badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan ekor lebih pendek, telinganya pun relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm (Depkes, 2012).

Terdapat tiga galur atau varietas tikus yang memiliki kekhususan tertentu yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan yaitu galur *sprague dawley*

berwarna albino putih, berkepala putih dan ekor lebih panjang dari badannya, galur Wistar ditandai dengan kepala besar dan ekor yang lebih pendek, dan galur long evans yang lebih kecil dari pada tikus putih dan memiliki warna hitam pada kepala dan tubuh bagian depan. (IPB, 2012).

Menurut Depkes (2011) dan IPB (2012) taksonomi tikus adalah:

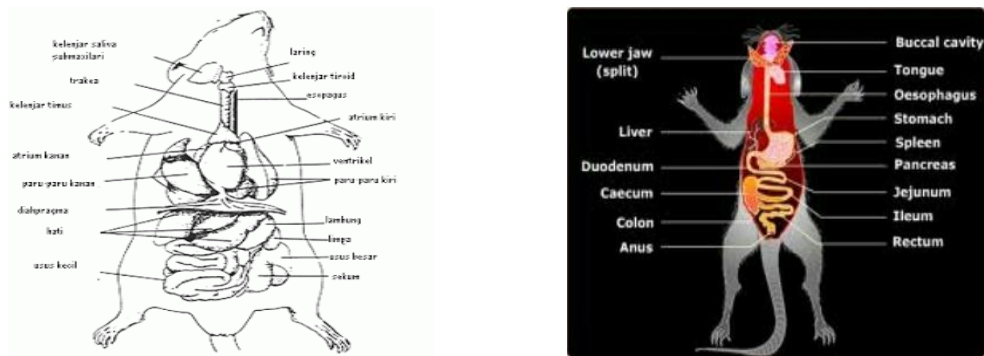
Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodensia
Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus Norvegicus</i>

Ada dua sifat utama yang membedakan tikus dengan hewan percobaan lainnya, yaitu tikus tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim pada tempat bermuara esofagus ke dalam lambung sehingga mempermudah proses penyekokan perlakuan menggunakan sonde lambung dan tidak memiliki kantung empedu. Selain itu, tikus memiliki kelenjar keringat hanya di telapak kaki. Ekor tikus menjadi bagian tubuh paling penting untuk mengurangi panas tubuh. Mekanisme lain adalah tikus akan

mengeluarkan banyak ludah dan menutupi bulunya dengan ludah tersebut (Anonim, 2012).

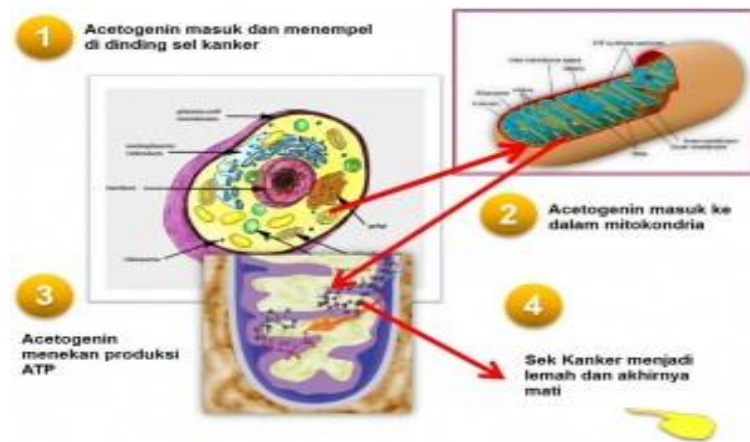
Pertumbuhan dan perkembangan tubuh tikus tergantung pada efisiensi makanan yang diberikan dan juga sangat dipengaruhi oleh metabolisme basal tubuh tikus itu sendiri. beberapa faktor penting yang dapat meningkatkan metabolisme basal tubuh hewan adalah suhu lingkungan, jenis kelamin, umur, keadaan psikologis hewan dan suhu badan (Nurul, *et al.*, 2012).

Hati merupakan organ homeostasis yang memainkan peranan penting dalam proses metabolisme dalam manusia dan hewan. Hati berwarna coklat kemerahan dan terletak dibawah diafragma yaitu di dalam rongga abdomen. Hati menerima makanan terlarut dalam darah apabila makanan ini tercerna dan diserap di usus. Fungsi hati antara lain mengubah zat makanan yang diabsorpsi dari usus dan yang disimpan di suatu tempat dalam tubuh, mengubah zat buangan dan bahan racun untuk di eksresi dalam empedu dan urin, memproduksi garam empedu untuk pencernaan lemak, menghasilkan enzim glikogenik glukosa menjadi glikogen (Nurul, *et al.*, 2011)



Gambar 5. Sistem saluran pencernaan tikus (Anonim, 2012).

E. Potensi ekstrak Daun Sirsak sebagai Kemopreventif Hati yang Diinduksi DMBA



Gambar 5. Cara kerja *Acetogenin* dalam memerangi kanker (Asri, 2013).

Seperti yang telah diulas sebelumnya, acetogenin merupakan senyawa yang terkandung dalam daun sirsak sehingga membuatnya menjadi obat herbal antikanker. Acetogenin merupakan kumpulan senyawa aktif yang memiliki aktivitas sitotoksik (mampu merusak sel) di dalam tubuh dengan cara menghambat transpor *Adenosine Trifosfat* (ATP) yang dimanfaatkan oleh sel-sel kanker dalam tubuh. Namun keberadaan ATP sendiri merupakan sumber energi di dalam tubuh. Namun keberadaan ATP dimanfaatkan oleh sel-sel kanker untuk memperbanyak diri secara tak terkendali sehingga merugikan sel-sel normal lainnya karena tidak mendapatkan jatah energi.

Jika kondisi ini berlangsung terus menerus keberadaan sel-sel normal akan tergusur oleh sel-sel kanker yang kian merajalela. Setidaknya perlu 2-5 jam bagi sel kanker untuk membelah diri sedangkan sel normal perlu waktu paling tidak 7-14 hari. Dari sinilah tampak bahwa kecepatan pembelahan sel kanker pastilah memerlukan energi yang cukup besar. Peran Acetogenin yang menghambat transpor ATP ke sel-sel kanker mengakibatkan terhambatnya pula pembelahan sel-sel kanker bahkan dapat menyebabkan matinya sel-sel kanker. Aktivitas sitotoksik dari acetogenin dapat berperan ganda, yaitu sebagai toksin atau racun bagi kanker sekaligus sebagai obat bagi penderita

kanker karena menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker dan sel tumor yang ada di dalam tubuh.

Sebanyak 82 senyawa turunan acetogenin terdapat di dalam tanaman sirsak dari total 350 yang ditemukan pada keluarga annonaceae. Sebenarnya senyawa acetogenin bukanlah hal yang baru di dunia kedokteran. Tepatnya sejak 1940, sifat-sifat dari senyawa acetogenin sudah mulai dipelajari dan telah digunakan di berbagai penelitian ilmiah. Bahkan karena kedahsyatannya, berbagai penelitian ini muncul di berbagai jurnal internasional. Tercatat bahwa universitas purdue di West Lafayette, Indiana, Amerika Serikat melakukan penelitian pertama mengenai sifat sitotoksik acetogenin. Kemudian, disusul dengan beberapa penelitian lain di berbagai negara dalam naungan Lembaga Institusi Kanker Nasional yang membuktikan khasiat dari kandungan acetogenin.

Dari hasil penelitian tersebut (ditambahkan dengan 20 hasil uji laboratorium) diperoleh bahwa daun dan batang *annona muricata L.* Memiliki sitotoksitas terhadap sel kanker. fakta mengejutkan berikutnya menyatakan bahwa tidak hanya *Annonceus muricata L.* Saja yang memiliki sitotoksitas, melainkan seluruh keluarga tanaman Annocaceae juga memilikinya. Kandungan zat

sitotoksik sangat bermanfaat untuk membasmi penyakit ganas seperti kanker dan tumor serta penyakit lain yang diakibatkan oleh racun (toksik).