

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

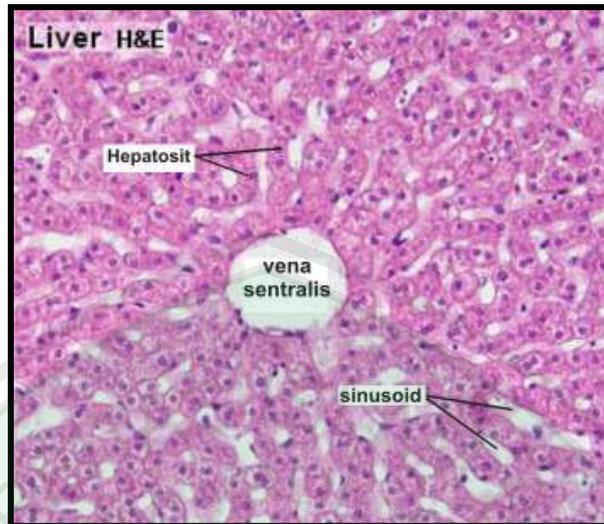
2.1 Hepar

2.1.1 Deskripsi Struktur Hepar

Hepar adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga perut di bawah diafragma. Beratnya 1.500 gr atau 2,5 % dari berat badan orang dewasa normal. Pada kondisi hidup berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah. Hepar terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh *ligamentum falciforme*. Lobus kanan hepar lebih besar dari lobus kirinya dan mempunyai 3 bagian utama yaitu : lobus kanan atas, lobus *caudatus*, dan lobus *quadratus* (Sloane, 2004).

Hepar tikus terdiri dari empat lobus utama yang saling berhubungan di sebelah belakang. Lobus tengah dibagi menjadi kanan dan kiri oleh bifurcartio yang dalam. 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 hepar tikus sama dengan mamalia lainnya tersusun dari vena sentralis, sinusoid dan hepatosit (Syahrizal 2008).

Setiap lobus mengandung kurang lebih satu juta lobulus yang dibentuk di sekitar vena sentralis yang bermuara ke dalam vena hepatica dan kemudian ke dalam vena cava (Guyton, 1997). Lobulus terdiri dari sel hepar berbentuk heksagonal yang disebut hepatosit. Sel hepatosit merupakan unit struktural utama pada hepar, sel-sel ini berkelompok membentuk lempengan-lempengan yang saling berhubungan, diantara sel hepatosit terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid (Gambar 1) (Junqueira, 1995).



Gambar 1. Anatomi Sel Hepar Tikus (Charlotte, 2002)

Sinusoid dibatasi oleh dua jenis sel yaitu sel endotel dan sel kupffer yang mampu memfagositosis bakteri dan benda asing dalam darah (Guyton, 1997). Hepar menerima semua hasil absorpsi usus melalui pembuluh darah balik (vena) yang akhirnya berkumpul dalam satu vena besar yang disebut vena porta hepatica. Vena porta hepatica berisi banyak nutrisi dan xenobiotik yang berasal dari usus. Selain darah dari usus, hepar juga menerima darah balik dari ginjal dan tungkai bawah melalui arteri hepatica (Soemrat, 2003).

Secara struktural organ hepar tersusun oleh hepatosit (sel parenkim hepar). Hepatosit bertanggung jawab terhadap peran sentral hepar dalam metabolisme. Sel-sel tersebut terletak di antara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sel kuffer melapisi sinusoid hepar dan merupakan bagian penting dari sistem retikuloendotelial tubuh. Saluran empedu mulai berperan sebagai kanalikuli yang kecil sekali yang dibentuk oleh sel parenkim yang berdekatan. Kanalikuli bersatu menjadi duktula, saluran empedu interlobular, dan saluran hepar yang lebih besar. Saluran hepar utama menghubungkan duktus kistik dari kandung empedu dan membentuk saluran empedu biasa, yang mengalir ke dalam duodenum (Lu, 1995).

2.1.2.Fungsi Hepar

Fungsi utama hepar adalah sebagai tempat terjadinya metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. Hepar juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan

berbagai zat seperti mineral (Cu, Fe) serta vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A,D,E, dan K), glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh (contohnya : pestisida DDT). Untuk detoksifikasi dimana hepar melakukan inaktivasi hormon dan detoksifikasi toksin dan obat. Dalam hepar juga terjadi fagositosis mikroorganisme, eritrosit, dan leukosit yang sudah tua atau rusak. Dalam mengemban fungsi ekskresi, hepar memproduksi empedu yang berperan dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak (Sloane, 2004).

Salah satu fungsi hepar adalah menetralkan racun yang ada di dalam tubuh. Hepar sering menjadi organ sasaran karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan memasuki melalui gastrointestinal, setelah diserap, toksikan dibawa vena porta ke hati. Hepar mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hepar juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal tersebut membuat sebagian besar racun menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air, sehingga lebih mudah diekskresikan (Smith *et al.*, 1979).

Racun atau toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam hepar, seperti perlemakan hepar (steatosis), nekrosis, kolestasis, dan sirosis. Steatosis adalah hepar yang mengandung berat lipid lebih dari 5%. Mekanisme terjadinya penimbunan lemak pada hepar secara umum yaitu rusaknya pelepasan trigliserid hepar ke plasma. Nekrosis hepar adalah kematian hepatosit. Biasanya nekrosis merupakan kerusakan akut. Beberapa zat kimia telah dibuktikan atau dilaporkan menyebabkan nekrosis hati (Lu, 1995).

Metabolisme zat karsinogenesis di dalam sel hepar menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stress oksidatif yang akan merusak jaringan hepar. Diperkirakan sumber dari radikal bebas tersebut adalah xanthin oksidase dan NADPH sebab penghambatan enzim tersebut dapat menurunkan produksi radikal bebas pada tikus yang diberikan senyawa karsinogen (Kono *et al.*, 2001).

Pada keadaan normal, katabolisme asam lemak terjadi di dalam mitokondria melalui proses yang dikenal sebagai β -oksidasi. Namun dalam kondisi stress terjadi peningkatan proses β -oksidasi pada peroksisom yang pada kondisi normal merupakan jalur minor proses β -oksidasi. Kondisi stress

menyebabkan peningkatan jumlah peroksisom yang berdampak pada peningkatan oksidasi di peroksisom. Semakin meningkatnya β -oksidasi di dalam peroksisom dapat meningkatkan jumlah radikal bebas, yang merupakan salah satu hasil samping metabolisme (Wresdiyati *et al.*, 2007).

Radikal bebas secara fisiologis selalu dihasilkan di dalam tubuh dan diperlukan untuk kelangsungan proses-proses fisiologis penting lainnya yang terjadi di dalam tubuh, seperti transport elektron. Sebagian radikal bebas yang tidak terpakai dan tersisa di dalam tubuh akan dinetralkan menjadi produk yang lebih stabil oleh enzim antioksidan intraseluler seperti Superoksida Dismutase (SOD). Peningkatan jumlah radikal bebas yang terus-menerus pada kondisi stres oksidatif akan menyebabkan degradasi oksidasi lipid, sehingga dihasilkan Malondialdehyde (MDA). Peningkatan kadar MDA ini akan meningkatkan pemakaian enzim antioksidan intraseluler (Wresdiyati *et al.*, 2007).

Peningkatan aktivitas SOD dan kandungan antioksidan Cu,Zn-SOD pada kelompok yang diberi perlakuan stres oksidatif disebabkan oleh flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan, yang bereaksi dengan radikal bebas membentuk produk yang lebih stabil, dengan cara mendonorkan ion hidrogen bagi radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi molekul yang lebih stabil. Hal ini membuat SOD lebih ringan dalam mengkatalis reaksi dismutase radikal superoksida menjadi produk lain yang lebih stabil, sehingga kadar dalam hepar menjadi lebih terjaga (Wresdiyati *et al.*, 2007).

2.2 Kanker Hepar

Dalam dunia medis terdapat beberapa istilah terkait dengan kanker yaitu neoplasma dan tumor. Istilah kanker berasal dari bahasa latin *carcinoma* (karsinoma). *Carci* berarti keping dan *oma* berarti pembesaran. Penamaan ini kemungkinan dikarenakan jaringan yang mengandung sel kanker secara fisik memiliki penampakan melintang dengan bagian tengah padat membulat yang pinggirannya membentuk juluran keluar sehingga mirip seperti keping (Kaipparettu *et al.*, 2009).

Neoplasma berasal dari bahasa Yunani *neos* 'baru' dan *plasma* 'pembentukan'. Tumor berasal dari bahasa Latin *tumere* yang artinya pembengkakan. Ketiga istilah ini (kanker, neoplasma, dan tumor) sering dipakai untuk menggambarkan hal yang sama, meski kenyataannya berbeda. Tumor merupakan penamaan bagi setiap bentuk abnormal dari massa sel yang tidak mengalami inflamasi dan tidak memiliki fungsi fisiologis. Neoplasma diartikan dengan lebih sempit, yakni sebagai pertumbuhan sel baru yang tidak memiliki fungsi fisiologis (Sarjadi, 1999).

Tingkat keganasan tumor dibagi menjadi dua, yakni jinak dan ganas. Tumor jinak merupakan jenis tumor yang tidak menyebar ke jaringan yang berdekatan, tidak bermetastasis menjadi lebih besar, dan bisa dihilangkan dengan pembedahan minor. Tumor ganas yang disebut kanker, merupakan neoplasma dengan ciri-ciri bersifat menyebar ke jaringan lain, bermetastasis, dan menyebabkan kematian bagi inang (penderita). Kanker tergolong karsinoma apabila berasal dari jaringan epitel dan tergolong sarkoma (*sarcoma*) apabila berasal dari jaringan mesenkim (*mesenchymal*). Nodul merupakan massa kecil yang berbentuk melingkar atau tak beraturan (Sarjadi, 1999).

Kanker adalah pertumbuhan dan perkembangbiakan sel-sel baru pada suatu organ yang tumbuh abnormal, cepat, dan tidak terkendali dengan bentuk, sifat, dan gerakan yang berbeda dari sel asalnya serta merusak bentuk dan fungsi sel asalnya. Kanker hepar adalah pertumbuhan sel yang abnormal, cepat, dan tidak terkendali pada hati sehingga merusak bentuk dan fungsi organ hepar (Dalimarhta, 2004).

Neoplasma pada hepar dapat maligna atau benigna. Tumor benigna terdiri dari sekelompok pembuluh darah (hemangioma). Tumor maligna pada hepar dapat primer atau karsinoma metastasis. Hepatik primer timbul dari hepar itu sendiri. Tumor hepar disebut karsinoma hepatoseluler karena berasal dari sel-sel hepar. Ada juga yang berasal dari sel-sel saluran empedu dan disebut karsinoma kolangioseluler (Baradero *et al.*, 2008).

Sel-sel ganas menekan sel-sel yang normal sehingga sel-sel yang normal mengalami kekurangan suplai darah. Nekrosis dapat timbul karena kurangnya

suplai darah dan dapat mengakibatkan perdarahan serta infeksi. Karsinoma ini berkembang sangat sepat kadang-kadang tanpa disertai dengan tanda-tanda, sehingga keadaan pasien sudah berat baru diketahui penyakitnya. Tanda-tandanya bergantung pada luasnya pertumbuhan tumor, kerusakan hepatoseluler, dan kegagalan hepar. Tanda-tanda yang sering timbul yaitu tumor semakin membesar pada daerah hepar dapat membuat penderita sesak pada epigastrium dan nyeri, berat badan menurun, dan perdarahan (Baradero *et al.*, 2008).

Keadaan normal sel hepar akan membelah diri jika ada penggantian sel-sel hepar yang telah mati dan rusak. Sebaliknya sel kanker akan membelah terus sehingga terjadi penumpukan sel baru yang menimbulkan desakan dan merusak jaringan normal pada hepar. Kanker hepar primer yaitu karsinoma hepatoseluler merupakan kanker hepar yang sering dijumpai dan salah satu kanker yang paling banyak di dunia. Penemuan dini kanker hepar sukar dilakukan karena awalnya tidak menimbulkan gejala. Akibatnya, sebagian besar penderita kanker hepar terdeteksi dalam stadium lanjut (Dalimarhta, 2004).

Umumnya pria lebih banyak menderita kanker hepar daripada wanita, dengan perbandingan masing-masing negara yang berbeda-beda. Di negara-negara maju rasio penderita kanker hati pria : wanita yaitu 3,3 : 1 sedangkan di negara-negara berkembang 2,5 : 1. Kejadian kanker hepar lebih tinggi pada pria, bisa disebabkan karena laki-laki lebih banyak terpajan oleh faktor risiko kanker hati seperti virus hepatitis dan alkohol (Budihusodo, 2006).

Pemeriksaan hepar secara mikroskopis dapat terlihat adanya inflamasi pada area porta, degenerasi hidropik, vakuolisasi, inti menjadi karioreksis dan akhirnya menjadi kariolisis. Pada tahap lanjut akan dapat ditemukan adanya nodul dan abses. Biasanya abses ini berdiameter 1-3 cm dan multipel. Robekan melalui kapsul dapat menyebabkan abses subhepatik atau subdiafragmatik dan peritonitis. Abses hepar dapat berjalan tanpa gejala bila kecil dan jumlahnya sedikit (Permata, 2009).

2.3 Stres Oksidatif

2.3.1 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki satu atau lebih atom elektron yang tak berpasangan pada orbit terluarnya. Kekurangan tersebut akan dipenuhi dengan mengambil elektron dari molekul lain sehingga senyawa ini bersifat sangat reaktif. Molekul yang terambil elektronnya akan mewarisi sifat reaktifnya, oleh karena itu dapat timbul reaksi rantai yang tidak terputus, kecuali oleh penetralisir radikal bebas yang disebut antioksidan (Starkov dan Wallace, 2006).

Jenis radikal bebas yang utama berasal dari senyawa oksigen, sering disebut *radical oxygen species* (ROS) dan senyawa nitrogen (*radical nitrogen species/RNS*). Termasuk dalam kelompok ROS adalah radikal superoksida (O_2^{\bullet}) yang terbentuk secara enzimatik oleh *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NAD(P)H) *oxidase* atau *xanthine oxidase* dan nonenzimatik oleh senyawa *semiquinone* pada transpor elektron mitokondria. Radikal ini mengalami konversi secara enzimatik oleh *superoxide dismutase* (SOD) menjadi senyawa non radikal hidrogen peroksida (H_2O_2) atau secara nonenzimatik menjadi H_2O_2 dan *singlet oxygen* (1O_2). Senyawa-senyawa ini akan dirubah menjadi radikal hidroksil ($\bullet OH$) yang memiliki reaktivitas tinggi dengan adanya ion metal (Fe/Cu) tereduksi. Sedangkan radikal *nitric oxide* ($\bullet NO$) terbentuk melalui oksidasi atom nitrogen terminal dari L-arginin oleh enzim *nitric oxide synthase*. *Nitric oxide* (NO) dapat diubah menjadi berbagai RNS seperti *kation nitrosonium* (NO^+), *anion nitroksil* (NO^-) atau *peroksinitrit* ($ONOO^-$). Beberapa efek fisiologisnya diperantarai oleh pembentukan *S-nitroso-cysteine* atau *S-nitroso-glutathione* (Dröge, 2002).

Radikal bebas dapat diproduksi secara alami oleh tubuh sebagai konsekuensi proses aerobik dan metabolisme. Produksi radikal bebas dapat meningkat bila terdapat keadaan-keadaan patologis akibat stres fisik maupun psikologis. Paparan radiasi, sinar ultraviolet, bahan toksik, herbisida/insektisida, xenobiotik dan kondisi seperti dislipidemia dan infeksi juga dapat meningkatkan produksi radikal bebas (Rui-Li *et al.*, 2008 dalam Ratnayanti, 2011). Sumber radikal bebas yang utama tubuh antara lain transpor elektron mitokondria,

metabolisme asam lemak peroksisom, reaksi sitokrom P-450 dan sel fagosit (*respiratory burst*) (Dröge, 2002).

Pada transpor elektron terjadi reduksi tak sempurna oksigen sehingga menghasilkan $O_2^{\cdot-}$. Produksi radikal bebas ini terutama terjadi pada kompleks I dan III. Pada kompleks I radikal bebas berpotensi terbentuk antara flavin dan area *rotenone-sensitive*. Kompleks III memproduksi $O_2^{\cdot-}$ pada Q_0 *inner membrane* melalui oksidasi *Coenzyme Q* (CoQ) quinol. Pada mitokondria $O_2^{\cdot-}$ akan dieliminasi oleh enzim MnSOD menjadi H_2O_2 . Selanjutnya H_2O_2 akan dinetralkan oleh sistem antioksidan lain, yaitu katalase dan GPx. Pada mitokondria substrat lain yang mampu membersihkan radikal ini adalah sitokrom c yang menetralkan $O_2^{\cdot-}$ menjadi air (Starkov dan Wallace, 2006).

Pada peroksisom akan terbentuk radikal H_2O_2 sebagai produk antara β -oksidasi asam lemak. Radikal ini akan dinetralkan oleh katalase yang banyak terdapat pada peroksisom sehingga pada keadaan biasa kemungkinan tidak terjadi kebocoran. Produksi radikal peroksisom dapat menyebabkan stres oksidatif, terutama pada keadaan proliferasi aktif. Sitokrom P-450 dapat memediasi produksi radikal bebas dengan cara mengkatalisis reaksi oksidasi atau reduksi substrat xenobiotik. Proses detoksifikasi oleh P-450 tersebut akan menghasilkan radikal superoksida secara langsung mengubah O_2 menjadi $O_2^{\cdot-}$ ataupun transfer elektron oleh substrat dari sitokrom ke molekul oksigen. Reaksi ini dengan sendirinya akan berlangsung terus-menerus dan merupakan konsekuensi atas proses detoksifikasi toksin dalam tubuh (Dröge, 2002).

Sumber radikal bebas lain adalah sel-sel imun. Sel fagosit menggunakan radikal bebas, seperti: $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , NO^{\cdot} , dan hipoklorit, untuk membunuh patogen. Oleh karena itu proses yang melibatkan respon imun ini, seperti inflamasi kronis, merupakan sumber potensial radikal bebas (Dröge, 2002).

Produksi radikal bebas yang meningkat dan melebihi kemampuan sistem antioksidan endogen untuk mempertahankan homeostasis redoks, maka terjadi keadaan yang disebut dengan stres oksidatif. Oleh karena itu diperlukan kadar antioksidan yang cukup untuk mencegah kerusakan yang dapat ditimbulkan oleh radikal bebas. Antioksidan yang bekerja secara non enzimatis atau pemutus rantai

radikal bebas terdiri dari askorbat, urat, *glutathione*, tokoferol, flavonoid, karotenoid, ubiquinol dan pigmen atau zat warna alam dalam tumbuh-tumbuhan (Tilak dan Devasagayam, 2006).

Keadaan stres oksidatif dapat menimbulkan kerusakan pada tubuh. Radikal bebas yang meningkat dapat mengganggu proses fisiologis normal. Ini terjadi karena senyawa radikal bereaksi dengan makromolekul intraseluler maupun ekstraseluler seperti protein, lipid dan asam nukleat. Perubahan struktur kimia makromolekul akan menyebabkan gangguan fungsi fisiologis molekul-molekul tersebut (Dröge, 2002).

2.3.2 Peroksidasi Lipid

Lipid merupakan salah satu target utama dari radikal bebas. Peroksidasi lipid adalah degradasi oksidatif asam lemak yang merupakan proses autokatalitik kompleks. Proses ini berlangsung dalam beberapa tahap, yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Inisiasi peroksidasi lipid dapat dipicu oleh senyawa kimia yang mampu mengekstraksi atom hidrogen. Radikal bebas reaktif seperti radikal $\bullet\text{OH}$ dan *singlet oxygen* dapat memulai peroksidasi lipid. Inisiasi menyebabkan ekstraksi molekul hidrogen dari grup metilen lipid menghasilkan radikal lipid ($\text{L}\bullet$). Radikal lipid bereaksi dengan O_2 dan selanjutnya membentuk *radikal lipid peroksil* ($\text{LOO}\bullet$) yang bertindak sebagai inisiator selanjutnya. Radikal ini dapat bereaksi dengan asam lemak lainnya sehingga memicu reaksi rantai. Hidrogen peroksida lipid yang terbentuk (LOOH) merupakan senyawa yang tidak stabil. Adanya logam katalisator seperti Fe dapat melanjutkan reaksi propagasi membentuk radikal lain yang lebih aktif. Reaksi propagasi dapat terhenti oleh keberadaan antioksidan pemutus rantai (Winarsi, 2007).

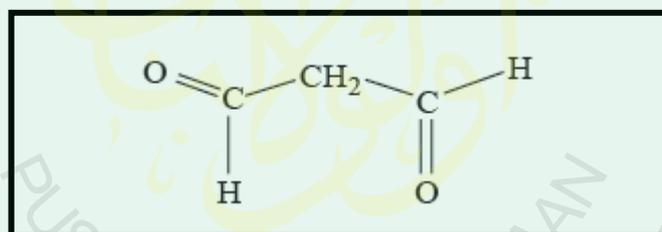
Peroksidasi lipid menghasilkan berbagai produk akhir yang bersifat radikal dan juga merusak makromolekul lain disekitarnya. Produk tersebut antara lain lipid hidroperoksida, *4-hydroxy-2-alkenal* (*4-hydroxy-noneal/HNE*, *acrolein* dan *crotonaldehyde*) dan *dicarbonyls* (MDA dan *glyoxal*) (Evans dan Cooke, 2006).

Umumnya produk peroksidasi lipid ini diukur melalui kadar MDA dan etana (Winarsi, 2007). Adapun penjelasan mengenai MDA adalah sebagai berikut:

a. Malondialdehida (MDA)

Oksidasi lipid lebih mudah untuk diukur, turunan dari peroksidasi lemak merupakan marker yang paling populer untuk mendiagnosa adanya oksidan. Hasil dari peroksidasi lipid yang berupa asam lemak radikal distabilkan dengan merubah bentuk kembali menjadi hidroperoksida, alkohol, aldehida, dan alkaline. Aldehida memiliki produk yang bervariasi termasuk hexanal, MDA, 5-hydroxynonenal, dan lain sebagainya. MDA dipakai secara luas sebagai indikator adanya zat oksidan (Setijowati, 1998).

Malondialdehyde (MDA) adalah senyawa toksik yang merupakan salah satu hasil akhir dari terputusnya rantai karbon asam lemak pada proses peroksidasi lipid. Lipid hidroperoksida yang terbentuk pada proses propagasi peroksidasi lipid bersifat stabil, tetapi jika ada transisi metal misalnya Fe, maka substitusi tersebut akan dikatalisa menjadi radikal peroksi (L-O*) yang pada akhirnya membentuk produk akhir yaitu malondialdehyde (MDA). Kadar MDA yang terbentuk dianggap identik dengan kadar peroksidasi lipid (Aylindania, 2007).



Gambar 2. Struktur MDA (Yomes, 2006).

2.4 Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi atau suatu zat yang dapat menetralkan atau menangkap radikal bebas dan melindungi jaringan biologis dari kerusakan akibat radikal bebas (Algameta, 2009). Antioksidan dalam makanan menjadi tengik ataupun rusak dan mengalami perubahan warna. Molekul-molekul antioksidan di dalam tubuh bertugas untuk melindungi sel-sel tubuh dan komponen tubuh lainnya dari radikal bebas, baik yang berasal dari metabolisme tubuh ataupun yang berasal dari lingkungan. Antioksidan diduga juga dapat mencegah terjadinya kanker karena kemampuannya dalam

menangkal radikal bebas yang merupakan salah satu penyebab kanker (Kumar & Kumar, 2009).

Antioksidan terbagi menjadi antioksidan enzimatik (enzim) dan antioksidan non enzimatik (ekstraseluler). Antioksidan enzim antara lain *superoksida dismutase* (SOD), *glutation peroksidase* (GSH-Px), dan katalase. Sedangkan antioksidan nonenzimatik (ekstraseluler) diantaranya adalah vitamin E, vitamin C, beta-karoten, glutathion, ceruloplasmin, albumin, asam urat dan selenium (Kumalaningsih, 2007).

Antioksidan alami dapat ditemukan dalam berbagai tumbuh-tumbuhan. Baik berupa tanaman berkayu, sayur-sayuran, atau buah-buahan. Pada tumbuhan berkayu diketahui banyak senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan seperti: flavonoid, alkaloid, senyawa fenol, terpenoid, dan masih banyak lagi lainnya. Sedangkan pada sayuran atau buah-buahan diketahui banyak mengandung vitamin A, vitamin B, vitamin C, vitamin E, dan karotenoid (β -karoten). Vitamin-vitamin tersebut diyakini dapat berperan sebagai antioksidan, sehingga mampu melindungi tubuh dari penyakit kanker (Atmosukarto, 2003).

2.4.1 Penggolongan Antioksidan

2.4.1.1 Berdasarkan Reaksinya

Berdasarkan reaksinya dengan radikal bebas atau oksidan dalam sistem pertahanan tubuh, antioksidan dikelompokkan menjadi antioksidan primer, antioksidan sekunder, dan antioksidan tersier (Christyaningsih *et al.*, 2003).

1. Antioksidan primer

Antioksidan primer merupakan antioksidan yang bekerja dengan cara mencegah terbentuknya radikal bebas baru karena dapat merubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum sempat bereaksi (Winarsi, 2007). Tubuh dapat menghasilkan antioksidan berupa enzim yang aktif bila didukung oleh nutrisi pendukung atau mineral yang disebut juga ko-faktor. Antioksidan primer yang berperan sebagai kofaktor yaitu:

a). Superoksida dismutase (SOD)

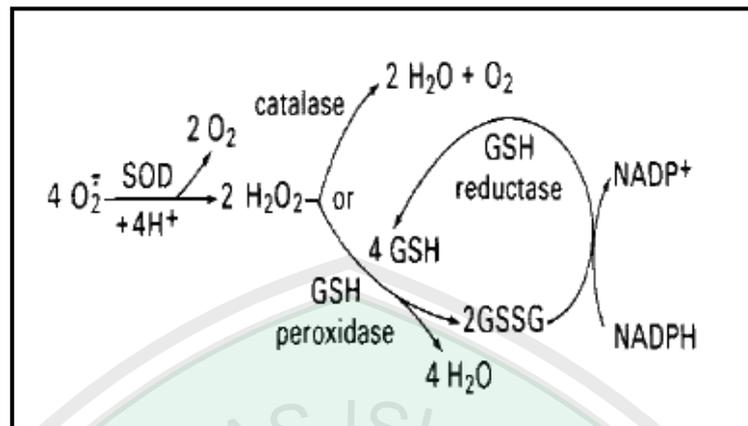
Superoksida dismutase (SOD) merupakan metaloenzim yang mengkatalisis dismutase anion superoksida yang sangat reaktif menjadi oksigen

(O₂) dan senyawa yang tidak terlalu reaktif seperti hydrogen peroksida (H₂O₂). Sedikitnya terdapat empat jenis logam yang umumnya menjadi atom pusat pada enzim ini, yaitu tembaga (Cu) dan seng (Zn) pada Cu, Zn-SOD, mangan (Mn) pada Mn-SOD, dan besi (Fe) pada Fe-SOD (Ariadini, 2007).

Pada manusia ditemukan tiga bentuk SOD, yaitu *cytocolic* Cu, Zn-SOD, *mitochondrial* Mn-SOD, dan *extracellular* SOD (Nurwati, 2002), sedangkan Fe-SOD umumnya ditemukan pada organisme prokariot. Enzim SOD tidak selalu bekerja bersama-sama, terkadang satu jenis enzim SOD berperan lebih dominan dibandingkan yang lainnya. Cu, Zn-SOD terdapat di dalam sitosol berperan sebagai faktor pertahanan utama yang bertugas melindungi sel dari radikal superoksida. Mn-SOD lebih berperan dalam pertahanan sel dalam menghadapi stress etanol (Ariadini, 2007).

Dalam melawan radikal bebas, kerja enzim SOD dibantu oleh dua enzim lain, yaitu katalase dan glutathion (GSH) peroksidase. Enzim SOD secara spontan merubah radikal O²⁻ menjadi H₂O₂ dan oksigen dengan kecepatan reaksi sekitar 10⁵ M⁻¹ s⁻¹ pada pH 7, reaksinya sebagai berikut : $O^{2-} + 2H^+ \longrightarrow O_2 + H_2O_2$. Reaksi tersebut berlangsung sangat cepat dan hanya dibatasi oleh frekuensi tumbukan SOD dengan superoksida. Hidrogen peroksida yang dihasilkan masih cukup berbahaya sehingga perlu pengubahan lebih lanjut oleh katalase menjadi air dan oksigen (Ariadini, 2007).

Enzim SOD memegang peranan penting sebagai antioksidan endogen. Berdasarkan mekanismenya, enzim ini digolongkan sebagai antioksidan primer yang berperan mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Aktivitas SOD bervariasi pada beberapa organ tikus, terdapat dalam jumlah tertinggi dalam hati, kemudian berturut-turut dalam kelenjar adrenal, ginjal, darah, limpa, pankreas, otak, paru-paru, lambung, usus, ovarium, timus, dan lemak (Gambar 3) (Nurawati, 2002).



Gambar 3. Cara kerja enzim pertahanan tubuh terhadap radikal bebas (Nurawati, 2002)

Enzim SOD melindungi sel-sel tubuh dan mencegah terjadinya proses peradangan yang diakibatkan oleh radikal bebas. Sebenarnya enzim ini telah ada dalam tubuh, namun memerlukan bantuan zat-zat gizi mineral seperti mangan (Mn), seng (Zn), dan tembaga (Cu) agar bisa bekerja. Oleh sebab itu, jika ingin menghambat timbulnya gejala penyakit degeneratif, mineral-mineral tersebut harus tersedia dalam jumlah yang cukup (Winarsi, 2007).

Enzim SOD terdapat dalam semua organisme aerob, dan sebagian besar berada dalam tingkat subseluler (intraseluler). Organisme aerob selalu membutuhkan oksigen untuk hidupnya, namun dalam setiap aktivitasnya dapat menimbulkan senyawa oksigen reaktif atau radikal bebas (Winarsi, 2007).

Aktivitas SOD dapat ditetapkan dengan beberapa cara, namun sebagian besar pengukurannya dilakukan secara tidak langsung. Salah satu cara adalah dengan menggunakan sistem yang menghasilkan superoksida dan indikator. Selanjutnya, indikator akan bereaksi dengan anion superoksida. Warna yang terbentuk diukur menggunakan spektrofotometer (Winarsi, 2007).

Penurunan kadar SOD berimplikasi pada beberapa kondisi dan penyakit seperti reumatid arthritis, anemia Fanconi, infeksi saluran pernafasan, katarak dan infertile. Peningkatan kadar SOD juga berkaitan dengan penyakit. Jadi, pengukuran SOD dapat dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit seperti kanker, jantung koroner, hepatitis, diabetes, distrofi muscular,

abnormalitas hemoglobin, schizophrenia, depresi dan *down syndrome* (Winarsi, 2007).

b). Glutathione Peroksida

Enzim tersebut mendukung aktivitas enzim SOD bersama-sama dengan enzim katalase dan menjaga konsentrasi oksigen akhir agar stabil dan tidak berubah menjadi pro-oksidan. *Glutathione* sangat penting sekali melindungi selaput-selaput sel (Algameta, 2009).

c). Katalase

Enzim katalase di samping mendukung aktivitas enzim SOD juga dapat mengkatalisa perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan radikal bebas menjadi oksigen serta air (Algameta, 2009).

2. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder merupakan senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar. Contoh antioksidan sekunder adalah vitamin E, vitamin C, dan betakaroten yang dapat diperoleh dari buah-buahan (Winarsi, 2007).

3 Antioksidan tersier

Antioksidan tersier merupakan senyawa yang memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Antioksidan tersier juga berperan dalam membangun berbagai molekul yang telah rusak akibat teroksidasi sebelum molekul-molekul tersebut terakumulasi dalam tubuh dan mengganggu berbagai proses di dalam sel tubuh. Biasanya yang termasuk kelompok ini adalah jenis enzim metionin sulfoksidan reduktase yang dapat memperbaiki DNA dalam inti sel. Enzim tersebut bermanfaat untuk perbaikan DNA pada penderita kanker (Winarsi, 2007).

2.4.1.2 Berdasarkan Sumbernya

Berdasarkan sumbernya, antioksidan dalam tubuh manusia dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen (Kumalaningsih, 2006).

a. Antioksidan Endogen

Antioksidan endogen merupakan antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh, berupa enzim yang dapat mengubah radikal bebas menjadi radikal bebas lain atau senyawa lainnya yang lebih tidak berbahaya bagi tubuh. Beberapa contoh enzim antioksidan endogen adalah *superoksida dismutase* (SOD), katalase, dan *glutation peroksidase* (GSH Px) (Kumalaningsih, 2006).

b. Antioksidan Eksogen

Antioksidan eksogen adalah senyawa-senyawa yang memiliki daya antioksidan yang berasal dari luar tubuh, contohnya adalah vitamin A, asam askorbat, tokoferol, dan beberapa polifenol. Senyawa-senyawa ini dapat diperoleh dari tanaman atau hewan yang kita konsumsi. Antioksidan eksogen berfungsi sebagai pemecah rantai (antioksidan non enzimatik). Antioksidan dalam kelompok ini juga disebut sistem pertahanan preventif. Dalam sistem pertahanan ini, terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara pengkelatan metal, atau dirusak pembentukannya. Antioksidan non enzimatis ini dapat berupa komponen non-nutrisi dan komponen nutrisi dari sayuran dan buah-buahan. Kerja sistem antioksidan non-enzimatik yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya (Winarsi, 2007).

2.4.3 Mekanisme Kerja Antioksidan

Oksidasi dapat dihambat oleh berbagai macam cara diantaranya mencegah masuknya oksigen, penggunaan temperatur yang rendah, inaktivasi enzim yang mengkatalisis oksidasi, mengurangi tekanan oksigen dan penggunaan pengemas yang sesuai. Cara lain untuk melindungi terhadap oksigen adalah dengan menggunakan bahan tambahan spesifik yang dapat menghambat oksidasi yang secara tepat disebut dengan penghambat oksidasi (oxidation inhibitor), tetapi baru-baru ini lebih sering disebut antioksidan (Indrayana, 2008).

Antioksidan bekerja melalui salah satu dari mekanisme berikut. Pertama, antioksidan menekan pembentukan spesies oksigen relatif baik dengan cara menghambat kerja enzim maupun dengan menginaktifkan logam kelumit yang terlibat dalam produksi radikal bebas. Kedua, antioksidan bekerja melalui

pemadaman spesies oksigen reaktif. Dan ketiga, dengan cara melindungi antioksidan tubuh (Simamora, 2009).

Mekanisme yang paling penting adalah reaksi antara antioksidan dengan radikal bebas. Biasanya antioksidan bereaksi dengan radikal bebas peroksil atau hidroksil yang terbentuk dari hidroperoksida yang berasal dari lipid. Senyawa antioksidan lain dapat menstabilkan hidroperoksida menjadi senyawa nonradikal. Peruraian hidroperoksida dapat dikatalisis oleh logam berat akibatnya senyawa-senyawa dapat mengkelat logam juga termasuk antioksidan (Indrayana, 2008).

Enzim *superoksida dismutase* (SOD), *glutation peroksidase* (GSH-Px), dan katalase merupakan enzim endogen yang berfungsi sebagai pertahanan pertama dalam fungsinya mengeliminasi radikal bebas. Enzim-enzim antioksidan ini terdapat di dalam sel bekerja dengan cara membersihkan radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dihasilkan oleh proses oksidatif dengan cara reaksi enzimatik dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil (Newsholme *et al.*, 2007).

Menurut Halliwell (2006), enzim superoksida dismutase berperan penting dalam mengkatalisis reaksi dismutase radikal bebas anion superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen, enzim katalase, dan GSH-Px merupakan enzim antioksidan yang bekerja mendetoksifikasi hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen.

2.5 Tumbuhan Sirsak

2.5.1. Deskripsi Tumbuhan Sirsak

Nama sirsak berasal dari bahasa Belanda, Zuurzak yang berarti kantung yang asam. Di Amazon buah sirsak dikenal sebagai buah graviola. Sirsak dalam bahasa Indonesia disebut nangka sabrang, nangka landa atau nangka walanda (Jawa), sirsak (Sunda), nangka buris (Madura), srikaya jawa (Bali), deureuyen belanda (Aceh), durio ulondro (Nias), durian bawawi (Minangkabau), jambu landa (Lampung), langelo walanda (Gorontalo), sirikaya balanda (Bugis dan Ujungpandang), wakano (Nusa Laut), naka walanda (Ternate), naka (Flores), Ai ata malai (Timor) (Mangan, 2009).



Gambar 4. Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) (Purwatresna, 2012)

Sirsak merupakan pohon yang tinggi dapat mencapai sekitar 3-8 meter. Daun memanjang, bentuk lanset atau bulat telur terbalik, ujung meruncing pendek, seperti kulit, panjang 6-18 cm, tepi rata. Bunga berdiri sendiri berhadapan dengan daun dan baunya tidak enak. Daun kelopak kecil, daun mahkota berdaging, 3 yang terluar hijau, kemudian kuning, panjang 3.5-5 cm, 3 yang terdalam bulat telur, kuning muda. Daun kelopak dan daun mahkota yang terluar pada kuncup tersusun seperti katup, daun mahkota terdalam secara genting. Dasar bunga cekung sekali. Benang sari banyak penghubung ruas sari di atas ruang sari melebar, menutup ruangnya, putih. Bakal buah banyak, bakal biji 1. Tangkai putik langsing, berambut kepala silindris. Buah majemuk tidak beraturan, bentuk telur miring atau bengkok, 15-35 kali, diameter 10-15 cm. Biji hitam dan daging buah putih (Gambar 4 dan Gambar 5) (Steenis, 2003).



Gambar 5. Tumbuhan Sirsak (Sunarjono, 2004)

Sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tumbuhan berguna yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan khususnya di Amazon, juga ditemukan di Polinesia. Masyarakat adat dari hutan Amazon menyebutnya sebagai pohon keajaiban. Penduduk setempat telah menggunakan kulit kayu, daun akar, buah, biji, dan bunga sirsak selama ribuan tahun untuk mengobati segala penyakit, mulai dari artritis sampai ke masalah hati. Sebagai contoh, buah dan biji-bijian dapat digunakan untuk kesehatan usus dan membasmi parasit. Kaum wanita memakan akar untuk meningkatkan laktasi; teh yang terbuat dari akar dan kulit sirsak dapat sebagai obat penenang atau tonik saraf, seperti di Polinesia yang digunakan untuk meningkatkan suasana hati dan mengurangi depresi, selain itu sirsak juga dapat mempertahankan kadar glukosa (Sunarjono, 2004).

Menurut Tjitrosoepomo (1991), sistematika dari sirsak (*Annona muricata* Linn.) adalah sebagai berikut :

Kingdom: Plantae

Divisio: Spermatophyta

Sub Divisio: Angiospermae

Class: Dicotyledonae

Ordo: Polycarpiceae

Famili: Annonaceae

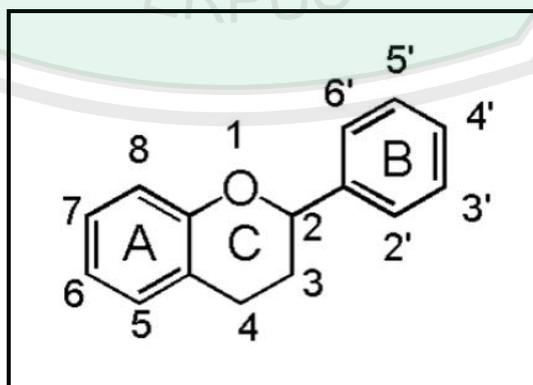
Genus: *Annona*

Species: *Annona muricata* Linn

2.5.2. Kandungan Senyawa Daun Sirsak

Menurut Zuhud (2011), tanaman sirsak telah digunakan dalam medis untuk pengobatan karena kandungan senyawa kimia yang antara lain adalah senyawa tanin, alkaloid dan flavonoid yang ditemukan di bagian akar, daun, buah dan bijinya. Daun sirsak mengandung bahan aktif annonain, saponin, flavonoid, tanin. Senyawa yang berperan sebagai antioksidan adalah flavonoid.

Flavonoid adalah senyawa fenolik yang diisolasi dari berbagai bagian dari tanaman. Sampai saat ini, telah berhasil diisolasi lebih dari 8.000 jenis senyawaan flavonoid. Pada tanaman, flavonoid memiliki beragam fungsi. Di antaranya dapat berfungsi sebagai antioksidan, antimikrobal, fotoreseptor, dan skrining cahaya (Simamora, 2009).



Gambar 6. Struktur Flavonoid (Simamora, 2009)

Flavonoid dibentuk dari asam amino aromatik yaitu Fenilalanin, Tirosin dan Malonat. Struktur dasar terlihat pada gambar 6. Inti flavan terdiri atas 15 atom karbon dalam 3 cincin (C₆-C₃-C₆) yang diberi label A, B, dan C. Klasifikasi flavonoid didasarkan pada tingkat oksidasi struktur dan pola substitusi pada cincin C. Sedangkan flavonoid dalam satu kelas berbeda satu dengan yang lainnya pada cincin A dan B. Klasifikasi utama flavonoid adalah: flavon, flavanon, isoflavon, flavonol, flavanonol, dan antosianidin (Simamora, 2009).

2.5.3. Mekanisme Kerja Flavonoid

Flavonoid memenuhi kriteria sebagai antioksidan. Mekanisme aksi flavonoid adalah sebagai berikut (Simamora, 2009):

1. Flavonoid menghambat kerja enzim yang terlibat dalam reaksi produksi anion superoksida, misalnya xantin oksidase dan protein kinase. Selain itu, flavonoid juga mengikat logam kelumit yang terlibat dalam reaksi yang menghasilkan radikal bebas. Logam kelumit seperti ion besi bebas dan tembaga bebas meningkatkan terjadinya oksidasi seperti yang ditunjukkan pada pembentukan radikal OH dalam reaksi di bawah ini:



2. Flavonoid mempunyai nilai potensial reduksi yang rendah sehingga mudah mereduksi radikal superoksida, peroksil, alkoksil dan hidroksil. Mekanisme dijalankan melalui donasi atom H



Radikal aroksil (F1-O•) dapat bereaksi dengan radikal kedua menghasilkan struktur quinon yang stabil. Namun demikian radikal aroksil juga dapat bereaksi oksigen menghasilkan quinon dan anion superoksida (Simamora, 2009).

Kapasitas flavonoid sebagai antioksidan tidak hanya bergantung pada potensial reduksi F1-OH, tapi juga kemungkinan terjadinya reaksi samping pada radikal aroksil. Selain dengan cara memadamkan radikal, flavonoid dapat menstabilkan radikal-radikal bebas yang terlibat dalam proses oksidasi dengan cara berikatan kompleks dengan senyawa flavonoid (Simamora, 2009).

Flavonoid melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif, sehingga struktur membran sel dapat berfungsi dengan baik. Mekanisme flavonoid sebagai

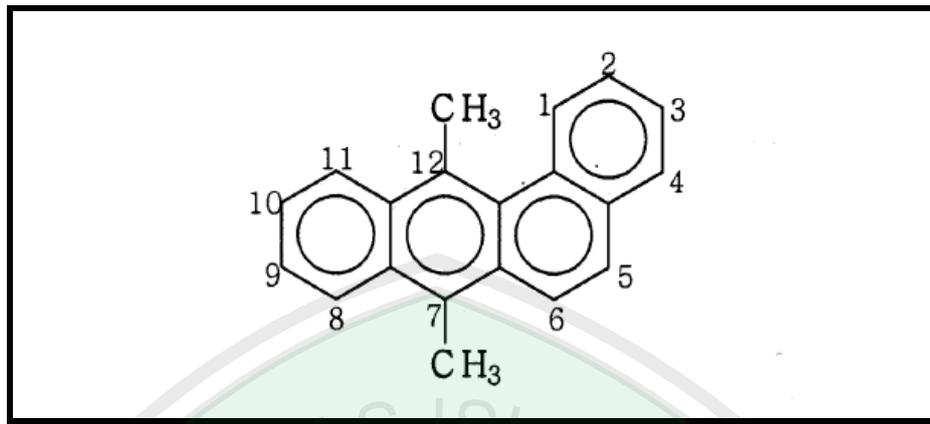
antioksidan adalah dengan menangkap radikal bebas secara langsung. Awalnya flavonoid teroksidasi dengan radikal kemudian berubah menjadi lebih stabil sebagai radikal yang kurang reaktif (Ardiani, 2011).

2.6. Senyawa Pemicu Kanker

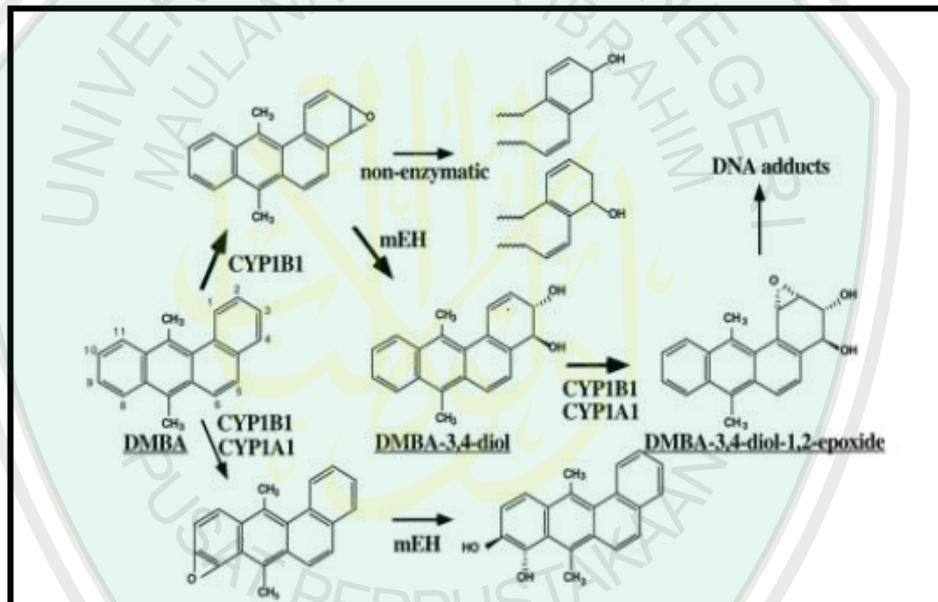
Senyawa DMBA merupakan suatu karsinogen dengan rumus empiris $C_{20}H_{16}$, berat molekul 256.34 g/mol, dan titik leleh 122-123°C. Warna bubuk hidrokarbon poliaromatik (*polyaromatic hydrocarbon* disingkat PAH) ini adalah kuning hingga kuning agak kecokelatan dengan sedikit kandungan warna hijau. Senyawa ini dalam metabolisme hewan pengerat akan bereaksi dengan sitokrom p-450 untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA pada sel yang aktif membelah sehingga menyebabkan *DNA adduct* (Kaiparettu *et al.*, 2009).

Keberadaan karsinogen ini umumnya mengakibatkan mutasi gen *ras* dan meningkatkan ekspresi Ras dan fos. Senyawa DMBA juga bersifat sitotoksik dengan menyebabkan apoptosis pada sel limfoma *A21.1 murine B*. Karsinogen ini banyak digunakan dalam penelitian mengenai kanker kulit dan kanker payudara. Senyawa ini tergolong *indirect acting carcinogen* atau prokarsinogen yang memerlukan aktivasi metabolik. Alternatif karsinogen selain DMBA yang biasa digunakan untuk penelitian tentang kanker adalah N-metil-N-nitrosurea (MNU) yang tergolong *direct acting carcinogen*. Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan DMBA merupakan karsinogen poten yang target utamanya pada hewan pengerat adalah kulit dan kelenjar mammae, serta secara luas telah digunakan terutama untuk menginduksi terjadinya kanker mammae (Constantinou *et al.*, 2003).

DMBA dikenal sebagai senyawa karsinogenik spesifik untuk eksperimental kanker payudara dan kanker kulit pada hewan percobaan. Aktivitas karsinogenik dari DMBA terjadi karena kemampuannya (metabolit DMBA, *ultimate carcinogen*) berikatan dengan DNA dan menyebabkan mutasi somatik. Struktur kimia DMBA memiliki 4 cincin aromatik yang berikatan, khas struktur PAH dengan tiga atau lebih cincin aromatik, dan 2 substituen metal (Gambar 7) (Kumar *et al.*, 2005).



Gambar 7. Struktur DMBA (Kumar *et al.*, 2005)



Gambar 8. Jalur Metabolisme DMBA (Smith *et al.*, 2000).

Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom p-450 menjadi intermediate reaktif yang dapat merusak DNA, yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. 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-*epoxide* yang diikuti dengan hidrolisis *epoxide* oleh mEH membentuk metabolit *proximate carcinogenic* dan DMBA-3,4-diol. Metabolit ini nantinya

dioksidasi oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi metabolit *ultimate carcinogenic* (Hatim, 2012).

Metabolit aktif DMBA adalah 3,4-diol-1,2 *epoxide* 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 inisiasi metabolit. 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).

2.7. Kajian Al-Quran Tentang Pemanfaatan Tumbuhan Sirsak

Allah SWT menciptakan manusia dengan berbagai kelebihan dibandingkan dengan makhluk ciptaannya yang lain. Dalam surat Al-Baqarah ayat 30, disebutkan bahwasanya Allah SWT juga menjadikan manusia sebagai pemimpin (Khalifah) di muka bumi, ayat tersebut berbunyi :

وَإِذْ قَالَ رَبُّكَ لِلْمَلَائِكَةِ إِنِّي جَاعِلٌ فِي الْأَرْضِ خَلِيفَةً ۗ قَالُوا أَتَجْعَلُ فِيهَا مَنْ يُفْسِدُ فِيهَا وَيَسْفِكُ الدِّمَاءَ وَنَحْنُ نُسَبِّحُ بِحَمْدِكَ وَنُقَدِّسُ لَكَ ۗ قَالَ إِنِّي أَعْلَمُ مَا

لَا تَعْلَمُونَ ﴿٣٠﴾

“Ingatlah ketika Tuhanmu berfirman kepada Para Malaikat: "Sesungguhnya aku hendak menjadikan seorang khalifah di muka bumi." mereka berkata: "Mengapa Engkau hendak menjadikan (khalifah) di bumi itu orang yang akan membuat kerusakan padanya dan menumpahkan darah, Padahal Kami Senantiasa bertasbih dengan memuji Engkau dan mensucikan Engkau?" Tuhan berfirman: "Sesungguhnya aku mengetahui apa yang tidak kamu ketahui."

Oleh karena itu, kita sebagai manusia mempunyai amanah yang besar, yaitu sebagai pemimpin di muka bumi. Sebelum manusia memenuhi

kewajibannya sebagai seorang pemimpin, terlebih dahulu ia harus memenuhi hak-hak orang lain dan menjaga lingkungannya dengan baik, dan hal yang paling penting adalah manusia mendahulukan untuk menjaga hak-hak tubuh diri sendiri. Yang dimaksud hak tubuh adalah hak untuk makan ketika lapar, istirahat apabila lelah, membersihkan ketika kotor dan mengobatinya ketika sakit (Qardhawi, 1998).

Salah satu cara untuk menunaikan hak tubuh adalah mencegah agar tubuh tidak sakit yaitu dengan mengobatinya. Akan tetapi pada kenyataannya, ada sebagian dari hal itu yang hanya merupakan keahlian suatu kaum atau suku tertentu dan merupakan penemuan baru yang dihasilkan oleh kaum tertentu. Penemuan tersebut sesuai dengan kondisi suatu lingkungan tertentu dalam hal suhunya, iklimnya dan keadaannya (Qardhawi, 1998).

Apabila ada suatu penyakit, manusia hendaknya berobat atau mencegah agar penyakit tersebut tidak semakin parah. Apabila penyakit tersebut belum ada obatnya, maka manusia hendaknya mencari sesuatu yang bisa mengobati penyakitnya. Manusia haruslah yakin bahwa semua penyakit pasti ada obatnya.

Saat ini, banyak ilmuwan yang meneliti berbagai macam bahan alam untuk dijadikan sebagai obat suatu penyakit, salah satu bahan alam yang digunakan tersebut adalah tumbuhan. Tanaman obat banyak digunakan oleh masyarakat menengah ke bawah terutama dalam upaya pencegahan dan pengobatan suatu penyakit. Hal ini dikarenakan banyak orang beranggapan bahwa penggunaan tanaman obat relatif lebih aman dan lebih murah dibandingkan obat sintesis (Maheswari, 2002).

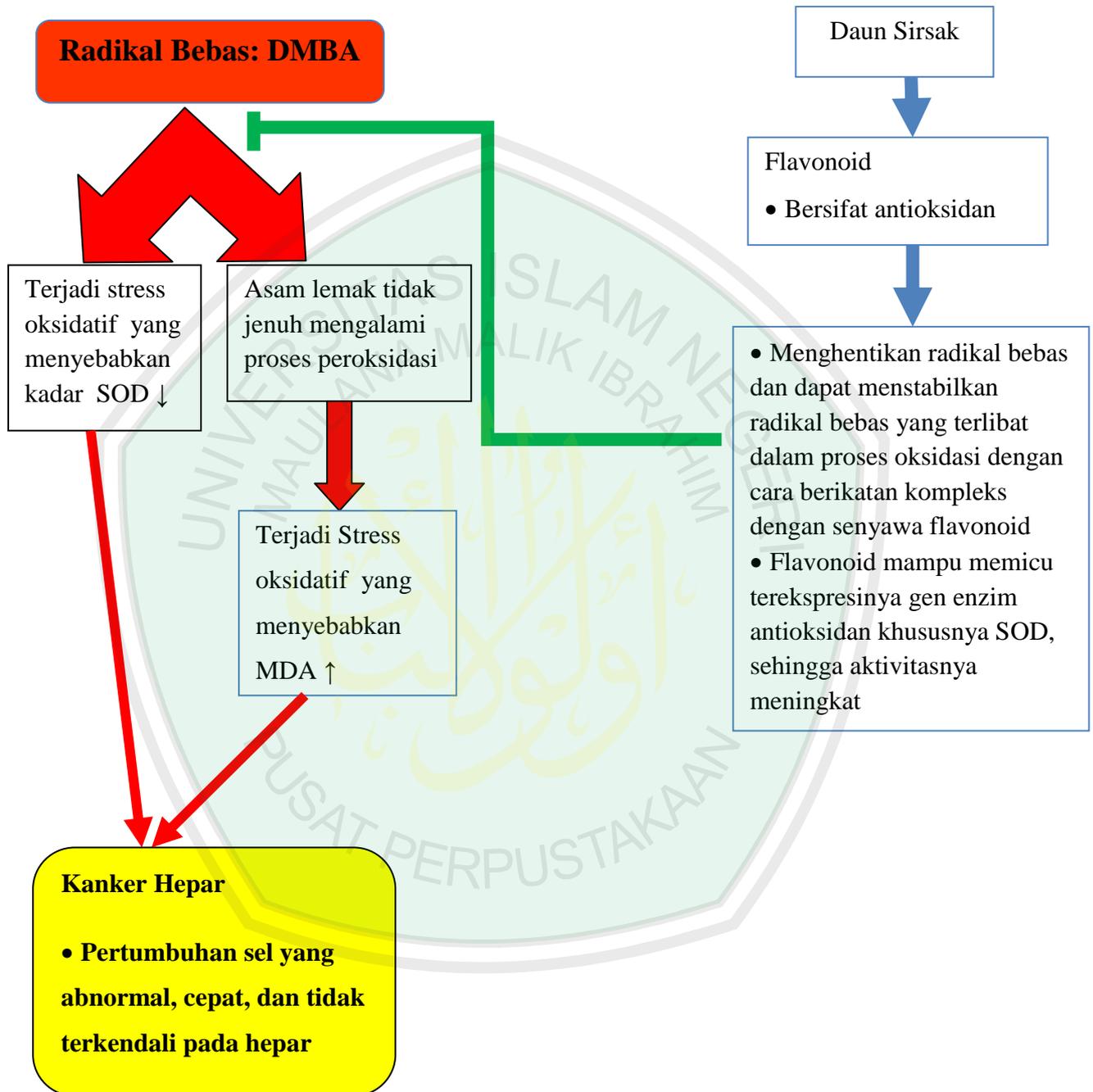
Selain itu, antara tumbuhan yang satu dengan yang lainnya tidak mempunyai manfaat yang sama (Jauhari, 1984). Hal ini sebagaimana firman Allah yang terdapat dalam surat Ar-Ra'd ayat 4 yang berbunyi :

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُتَجَاوِرَاتٌ وَجَنَّاتٌ مِّنْ أَعْنَابٍ وَزُرْعٌ وَنَخِيلٌ وَسِنَوَانٌ مُّغْتَابٌ
 وَسِنَوَانٌ يُسْقَى بِمَاءٍ وَاحِدٍ وَنُفِضَ لِبَعْضِهَا عَلَىٰ بَعْضٍ فِي الْأَكْلِ إِنَّ فِي
 ذَٰلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ ﴿٤٠﴾

“Dan di bumi ini terdapat bagian-bagian yang berdampingan, dan kebun-kebun anggur, tanaman-tanaman dan pohon korma yang bercabang dan yang tidak bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebahagian tanam-tanaman itu atas sebahagian yang lain tentang rasanya. Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berfikir”.

Salah satu tumbuhan yang telah terbukti banyak mengandung senyawa kimia yang bermanfaat adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.). Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan daun sirsak sebagai bahan alam yang tujuannya adalah sebagai obat pencegahan penyakit kanker khususnya kanker hepar dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan enzimatis *Superoksida Dismutase* (SOD) dan menurunkan aktivitas radikal bebas.

2.8. Kerangka Konsep Berpikir



Gambar 9. Peta Konsep Berpikir