

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Sirsak (*Annona muricata* Linn).

Sirsak (*Annona muricata* Linn.) adalah tanaman yang berasal dari daratan Amerika Selatan, di daerah Amazon, Brasil. Berbagai negara di dunia, mengenal sirsak dengan nama soursop, guanabana, carosel, thurian-thet, dan graviola. Di Indonesia, nama sirsak berasal dari bahasa Belanda yaitu zuursak. Buah sirsak tidak mengenal musim dan selalu berbuah sepanjang tahun. Karena rasa buahnya yang lezat, sirsak banyak dikonsumsi sebagai minuman jus maupun diolah menjadi makanan seperti dodol sirsak atau bahan tambahan makanan lainnya (Adi, 2011).

Pohon sirsak juga telah menyebar ke berbagai negara. Tanaman ini dibawa oleh orang Spanyol ke Filipina dan terbukti dapat tumbuh di sebagian besar negara tropis, diantaranya Benin, Cambodia, Cina, Cote d'Ivoire, Eritrea, Ethiopia, Ghana, Guinea, India, Laos, Liberia, Mauritania, Nigeria, Tanzania, Thailand, Togo, Uganda, Vietnam, Reunion, Senegal, Sierra Leone, dan termasuk Negara Indonesia (Zuhud, 2011).

Daun sirsak memiliki panjang 6-18 cm, lebar 3-7 cm, bertekstur kasar, berbentuk bulat telur, ujungnya lancip pendek, daun bagian atas mengkilap hijau dan pucat kusam di bagian bawah daun, berbentuk lateral. Daun sirsak memiliki bau tajam menyengat dengan tangkai daun pendek sekitar 3-10 mm (Radi, 2001).

Sirsak (*Annona muricata* Linn) merupakan tumbuhan yang berbentuk pohon dengan tinggi ± 7 meter. Daun berwarna hijau agak pucat, berbentuk elip, dan bagian tepi tidak bergerigi. Bunga besar, warna kuning atau hijau kekuningan. Buah membujur dengan panjang ± 30 cm, warna hijau, rasa asam, dan daging buah berwarna putih (WHO, 2009).



Gambar 2.1 (a) Buah sirsak, (b) Bunga sirsak, dan (c) Daun sirsak (Botanical Garden, 2007)

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

Kingdom Plantae
 Divisi Spermatophyta
 Kelas Dikotil
 Ordo Ranales
 Family Annonaceae
 Genus Annona
 Spesies *Annona muricata* Linn

Tanaman sirsak (*Annona muricata* Linn) dapat tumbuh di sembarang tempat di daerah tropis, tetapi untuk memperoleh hasil buah yang banyak dan berukuran besar sebaiknya sirsak ditanam di daerah yang tanahnya cukup mengandung air.

Di Indonesia, sirsak tumbuh dengan baik pada daerah yang mempunyai ketinggian kurang dari 1000 meter di atas permukaan laut (Adi, 2009).

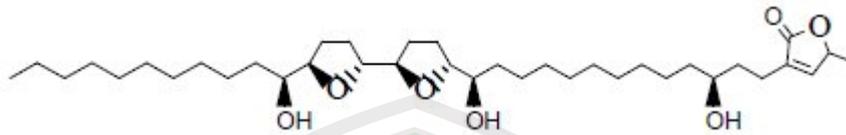
2.2 Kandungan Senyawa Daun Sirsak

Daun sirsak mengandung senyawa *acetogenin*, *annonatacin*, *annonacatalin*, *annonahexocin*, *annonacin*, *annomuricin*, *annomurin*, *anonol*, *caclourin*, *genticid acid*, *gegantronin*, *linoleic acid* dan *muricapentocin*. Daun sirsak secara tradisional biasa digunakan untuk mencegah dan mengobati abses, arthritis, asthenia, bronkitis, kolik, batuk, diuretik, disentri, demam, gangguan empedu, infeksi, cacangan, kurap, kejang, tumor, borok, obat penenang, reumatik, malaria, gangguan hepar (Adi, 2009).

Annonaceous acetogenins yang hanya ditemukan dalam keluarga *Annonaceae*. *Annonaceous acetogenins* yang ditemukan dalam tanaman sirsak antara lain *annocatalin*, *annohexocin*, *annomonacin*, *annomontacin* dan masih banyak lainnya. Tanaman sirsak menghasilkan senyawa alami ini dalam daun, batang, kulit kayu, buah, dan biji. *Annonaceous acetogenins* secara umum telah dicatat memiliki sifat antitumor, antiparasit, insektisida, dan aktivitas antimikroba. *Annonaceous acetogenins* telah menunjukkan toksisitas selektif untuk sel tumor pada dosis yang sangat rendah (Zuhud, 2011).

Annonaceous acetogenins merupakan senyawa yang tersusun atas 35 – 37 karbon. Secara umum strukturnya terdiri atas rantai *alkyl* panjang yang pada bagian ujung terdapat γ -lacton serta terdapat rantai *tetrahydrofuran*. Rantai *furanone* dalam gugus *hydrofuranone* pada C23 memiliki aktivitas sitotoksik. *Acetogenin* dapat mengurangi produksi ATP dengan cara menghambat NADH

mitokondria, ubiquinon oxireduktase dan NADH oksidase pada membran plasma (Cunha, dkk. 2009).



Gambar 2.2 Senyawa *Acetogenin* secara umum (Souza, 2008)

Kim (1997), menyatakan bahwa potensi bioaktif *Acetogenin* telah ditunjukkan dalam menghambat produksi ATP. *Acetogenin* masuk dan menempel pada reseptor dinding sel dan merusak produksi ATP di dinding mitokondria yaitu dengan menghambat enzim NADH ubiquinone oxidoreduktase (complex 1) secara terus menerus pada sistem transport electron mitokondria (ETS) dan ubiquinone yang berhubungan dengan NADH oksidase pada membran plasma sel tumor, mereka secara selektif menghambat sel tumor.

Acetogenin dalam daun sirsak mampu mengendalikan mitokondria yang berlebihan dalam melakukan kerja. Mitokondria merupakan organ sel penghasil energi berupa adenosin trifosfat (ATP) yang dibutuhkan sel kanker untuk berkembang. Jika mitokondria normal, maka pertumbuhan sel kanker dapat terkendali. *Acetogenin* menyerang sel kanker secara selektif (Adi, 2009).

Annona muricata Linn. juga mengandung berbagai macam senyawa kimia lainnya, seperti alkaloid, asam lemak, minyak esensial, flavonoid, saponin, triterpenoid, fitosterol dan senyawa polifenol yang kemungkinan besar memiliki efek antikarsinogenik (Adewolo, 2009).

2.3 Tinjauan Tentang Hepar

Hepar adalah sebuah organ besar, padat, yang terletak berdempetan dengan sekat rongga badan di dalam perut sebelah atas kanan dan dilindungi seluruhnya oleh rangka iga (Wim, 2001). Hepar pada umumnya mengalami kerusakan dan pembesaran pada pembuluh-pembuluh darahnya. Pada penampakan makroskopis, hepar menjadi lunak, berwarna coklat gelap atau bahkan abu-abu sampai hitam (Priyadi, 1994).

Secara mikroskopis, hepar mengalami kerusakan pada sinusoid dan vena sentralis, terjadi pembengkakan sel-sel parenkim dan struktur struktur lobuler. Pada sel-sel hepar di sekitar vena sentralis kadang-kadang mengalami atropi atau nekrosis, tetapi hal ini jarang terjadi. Kerusakan sel-sel parenkimal jarang terjadi kecuali terdapat anemia yang hebat dan malnutrisi. Bila terjadi nekrosis, maka terlihat isolated hepatosit dengan akumulasi makrofag dan sel-sel inflamasi yang lain terutama limfosit (Harijanto, 2000).

Hepar dibagi menjadi empat belahan (kiri, kanan, kaudata dan kwadrata). Setiap belahan atau lobus terdiri atas lobulus. Lobulus ini berbentuk polihedral (segibanyak) dan terdiri atas sel hepar berbentuk kubus dan cabang-cabang pembuluh darah diikat bersama oleh jaringan hepar. Hepar memiliki dua jenis persediaan darah, yaitu yang datang melalui arteri hepatica dan yang melalui vena porta (Pearce, 2009).

Arteri hepatica merupakan pembuluh yang keluar dari aorta dan memberikan seperlima darahnya kepada hepar, darah ini memiliki kejenuhan oksigen 95 sampai 100%. Vena porta terbentuk dari vena lienalis dan vena mesentrika superior, mengantarkan empat perlima darahnya ke hepar. Darah ini

hanya memiliki kejenuhan oksigen 70% sebab beberapa oksigen telah diambil limpha dan usus. Darah vena porta ini yang membawa kepada hepar zat makanan yang telah diserap oleh usus halus (Pearce, 2009).

Ada empat sistem percabangan di seluruh hepar. Pertama, kedua pembuluh darah masuk, yaitu pembuluh hepar nadi yang berisi bahan makanan yang bercabang ke seluruh hepar. Kemudian dua sistem yang keluar, saluran-saluran kecil empedu dari saluran hepar yang bergabung menjadi sistem saluran empedu ke usus dan pembuluh balik hepar (Wim, 2001).

Komponen struktur yang paling utama dari hepar adalah sel hepar atau hepatosit. Hepatosit berbentuk polihedral, intinya berbentuk bulat dan terletak di tengah, nukleus satu atau lebih dengan kromatin menyebar. Permukaan setiap sel hepar berhubungan dengan dinding sinusoid melalui celah subendotel dan dengan permukaan hepatosit lain. Tempat dua hepatosit terbentuk celah tubula, yang dikenal sebagai kanalikuli biliaris (Pearce, 2009).

Hepar memiliki sel-sel yang termasuk dalam sistem retikuloendotelial (RES) yaitu sel kupfer. Sel ini berperan dalam mengeliminasi parasit melalui fagositosis (Waler, 1990). Peranan hepar sangatlah penting bagi tubuh, karena dapat berfungsi sebagai alat detoksifikasi dalam tubuh sehingga dapat dikatakan sebagai penyeimbang fungsi alat tubuh.

Fungsi hepar bersangkutan dengan metabolisme tubuh, khususnya mengenai pengaruhnya terhadap makanan dan darah. Hepar mengubah zat makanan yang diabsorpsi dari usus dan disimpan dalam tubuh untuk digunakan sesuai kebutuhan tubuh. Hepar juga mengubah zat buangan dan bahan racun untuk dibuat mudah

untuk ekskresi ke dalam empedu dan urin. Fungsi glikogenik karena hepar menghasilkan glikogen (zat tepung hewani) dari konsentrasi glukosa dalam makanan, karena fungsi ini maka hepar membantu kadar gula darah selalu normal, yaitu 80-100 mg glukosa setiap 100 cc darah. Akan tetapi fungsi dikendalikan oleh sekresi dari pankreas yaitu insulin (Pearce, 2009).

Wim (2001), hepar memiliki kemampuan yang istimewa untuk beregenerasi sesudah kehilangan jaringan atau terluka. Peradangan yang cukup lama, jaringan radang akan berubah menjadi jaringan ikat kaku yang mengkisut sehingga mengakibatkan hilangnya fungsi yang serius. Keadaan ini yang disebut sirosis yang merupakan salah satu dasar penyebab kanker hepar. Hepar mempunyai fungsi ganda, pertama memproduksi dan mengalirkan empedu ke usus untuk pencernaan lemak, kedua untuk mengolah makanan yang datang dari usus lewat vena porta sampai ke bagian-bagian penting bagi metabolisme, di semua jaringan dan organ tubuh.

2.4 Kajian Keislaman Tentang Penyakit Hepar (Hati)

Peran aktif hepar dalam metabolisme tubuh khususnya dalam detoksifikasi racun menyebabkan hepar rentan terhadap berbagai penyakit, diantaranya adalah perlemakan pada hepar, kanker hepar, dan sirosis hepar. Penyakit-penyakit tersebut merupakan penyakit jasmani (fisik) yang dapat menyebabkan gangguan aktifitas terhadap penderitanya, akan tetapi islam memaknai penyakit hepar (hati) tidak hanya sebatas penyakit fisik. Penyakit hepar (hati) juga dimaknai sebagai penyakit yang bersifat *majazi*, yaitu sakit yang dapat mengakibatkan

berkurangnya faedah manusia untuk mencapai keutamaan hidup. Allah S.W.T berfirman dalam Al-Qur'an surat Al-Baqarah ayat 10

فِي قُلُوبِهِمْ مَّرَضٌ فَزَادَهُمُ اللَّهُ مَرَضًا وَلَهُمْ عَذَابٌ أَلِيمٌ بِمَا كَانُوا يَكْذِبُونَ ﴿١٠﴾

Artinya: *Dalam hati mereka ada penyakit, lalu ditambah Allah penyakitnya; dan bagi mereka siksa yang pedih, disebabkan mereka berdusta* (QS. Al-Baqarah:10).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa penyebab orang-orang termasuk golongan munafik karena di dalam hati (قلوبهم) mereka terdapat penyakit (مرض) prasangka dan iri hati. Sakit terbagi dalam dua macam, yaitu sakit fisik dan sakit psikis. Secara denotatif (hakiki), sakit fisik terdapat di anggota badan yang mengakibatkan seseorang tidak mampu melakukan berbagai hal dalam kehidupan sehari-harinya. Sedangkan secara konotatif (majazi), sakit psikis terdapat di hati seseorang akan mengurangi kesempurnaan perbuatannya, seperti dengki, pemaarah, jeleknya aqidah, dan lain-lain. Penyakit-penyakit tersebut mencegah manusia untuk bisa meraih keutamaan hidup. Ayat di atas mengandung pengertian sakit baik sakit secara psikis sekaligus fisik (Hafiduddin, 1990).

Menurut Burhani (2002), kesehatan bukan hanya terkait dengan badan, tetapi juga mental. Kartono (1989), menyatakan bahwa mental yang sehat adalah kemampuan seseorang dalam memecahkan *keruwetan* batin yang ditimbulkan oleh berbagai kesulitan hidup serta berusaha mendapatkan kebersihan jiwa, dalam arti tidak terganggu oleh ketegangan, ketakutan, dan konflik batin.

Hepar (hati) menjadi esensi perilaku manusia, jika hatinya baik maka perilaku seseorang akan baik, tetapi jika hati buruk maka akan berakibat negatif bagi perilaku manusia. Hepar (hati) yang buruk inilah yang disebut hepar (hati)

yang berpenyakit. Taimiyah (1998) berpendapat bahwa penyakit hepar (hati) akan merusak pandangan hidup dan keinginan hati sehingga seseorang menempuh jalan *syubhat* (samar-samar) sehingga kebatilan merupakan jalan yang benar dan membenci kebenaran. Penyakit hepar (hati) lebih berkaitan dengan nafsu syahwat yang termanifestasikan dalam bentuk iri, dengki, sombong, khasut, serakah. Tidak syukur nikmat.

Mu'thi (1994), tiga istilah penyakit hepar (hati) yang sering terjadi pada manusia adalah hasud, riya, dan aniaya. Hasud, iri, dengki adalah sikap tidak senang terhadap kehormatan (kenikmatan) yang diperoleh orang lain dan berusaha untuk menghilangkannya. Riya adalah sikap memperlihatkan suatu ibadah dan amal shaleh kepada orang lain bukan karena Allah, sedangkan aniaya adalah perilaku tidak adil dan bertentangan dengan hak sesama manusia. Allah berfirman dalam surah An-Nisa ayat 32 sebagai berikut:

وَلَا تَتَمَنَّوْا مَا فَضَّلَ اللَّهُ بِهِ بَعْضَكُمْ عَلَى بَعْضٍ لِّلرِّجَالِ نَصِيبٌ مِّمَّا أَكْتَسَبُوا وَلِلنِّسَاءِ
 نَصِيبٌ مِّمَّا أَكْتَسَبْنَ وَسَأَلُوا اللَّهَ مِنْ فَضْلِهِ ۗ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمًا ﴿٣٢﴾

Artinya: Dan janganlah kamu iri hati terhadap apa yang dikaruniakan Allah kepada sebahagian kamu lebih banyak dari sebahagian yang lain. (karena) bagi orang laki-laki ada bahagian dari pada apa yang mereka usahakan, dan bagi para wanita (pun) ada bahagian dari apa yang mereka usahakan, dan mohonlah kepada Allah sebagian dari karunia-Nya. Sesungguhnya Allah Maha mengetahui segala sesuatu.

Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah melarang kita bersifat iri hati (تتمن) karena hal tersebut dapat menjadikan kita kurang bersyukur dan dan menjadi manusia yang berpenyakit hati. Pada dasarnya, jika seseorang mengalami penyakit hati baik yang bersifat psikis ataupun fisik akan sama-sama

menimbulkan sesuatu yang kurang mendatangkan manfaat baik bagi dirinya ataupun orang lain, sehingga akan menimbulkan kerugian bagi diri sendiri dan orang lain.

Taimiyah 1998 menyatakan bahwa ada tiga hal yang dapat digunakan sebagai obat penyakit hati, yaitu al-Qur'an, amal shaleh dan meninggalkan maksiyat. Al-Qur'an merupakan obat bagi penyakit hati, karena di dalamnya terdapat keterangan-keterangan, hikmah serta nasehat yang dapat mendorong untuk berbuat baik dan menghilangkan kebatilan, sehingga hepar (hati) menjadi cinta kepada hal yang bermanfaat dan benci terhadap kemunkaran. Amal shaleh dapat sebagai obat penyakit hati, dengan amal shaleh dan perbuatan baik dapat mensucikan diri dari dosa. Meninggalkan maksiyat bisa dijadikan sebagai obat penyakit hati, karena apabila hati bertaubat dari dosa maka dan meninggalkan maksiyat, maka akan kembali kekuatan hati dan siap untuk menjalankan amal baik dan meninggalkan segala hal yang bersifat buruk.

2.5 Perkembangan Sel Hepar In Vitro

Perkembangan sel hepar *in vitro* memerlukan adanya suplai faktor perangsang dan pemacu proliferasi sel agar dapat berkembang sesuai dengan kondisi *in vivo*, karena kultur sel dilakukan untuk mengembangbiakkan sel di bawah kondisi terkontrol pada lingkungan buatan yang kondusif untuk pertumbuhannya (Freshney, 2000).

Media cair yang digunakan dalam kultur sel mengandung sejumlah molekul seperti garam, glukosa, asam amino dan vitamin. Banyak media yang mengandung campuran makromolekul dalam bentuk *horse serum*, *fetal calf serum*

atau ekstrak kasar dari embrio ayam. Sebagai tambahan molekul, media kultur juga mengandung satu atau lebih protein khusus yang dibutuhkan sel untuk hidup berproliferasi dalam kultur. Medium tersebut mengandung growth factor, yang akan merangsang proliferasi sel (Alberts *et al.*, 1994).

Allah S.W.T berfirman dalam surah Al-Waaqi'ah ayat 64 sebagai berikut:

﴿٦٤﴾ **ءَأَنْتُمْ تَزْرَعُونَهُ أَمْ نَحْنُ الزَّارِعُونَ**

Artinya: Kamukah yang menumbuhkannya atau kamukah yang menumbuhkannya?
(QS. Al-Waaqi'ah: 64).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa segala kehidupan yang ada akan mengalami pertumbuhan (تزرعو). Makhhluk hidup membutuhkan berbagai faktor yang mendukung untuk mengalami pertumbuhan. Sebagaimana dengan kultur sel yang peneliti lakukan juga membutuhkan medium sebagai sumber faktor pendukung kehidupan sel. Medium pertumbuhan harus cukup nutrisi guna mendukung pertumbuhan sel. Medium kultur merupakan sumber nutrisi dan respirasi agar sel yang dibiakkan dapat tumbuh dan berkembang baik secara optimal.

Fase pertumbuhan sel hasil kultur ada tiga, yaitu (Trenggono, 2009):

1. Fase awal atau lambat

Merupakan waktu setelah subkultur atau penanaman, selama fase ini sedikit sekali kenaikan jumlah sel. Fase ini merupakan fase adaptasi yang lambat karena sel perlu melakukan penggantian-penggantian unsur yang hilang sewaktu tripsinasi.

2. Fase Logaritmik

Merupakan fase terjadinya kenaikan jumlah sel yang tinggi setelah fase permulaan dan berakhir dengan satu atau dua kali penggandaan populasi sel setelah sel mencapai konfluen. Pada fase ini adalah waktu terbaik untuk mengambil hasil kultur.

3. Fase Plateu

Merupakan menurunnya kecepatan tumbuh sel hasil kultur setelah terjadinya konfluen.

2.6 Konfluenitas Sel Hasil Kultur

Sel dikatakan konfluen apabila sel tersebut sudah menempel dan berkembang memenuhi wadah kultur (Djati, 2006). Tingkat konfluenitas dapat diketahui hasilnya dengan mengetahui lama waktu setelah kultur primer sampai sel menempel pada dasar dan menutupi luas pada permukaan *cover glass*. Waktu konfluen ditunjukkan dengan ditemukannya jumlah sel yang paling banyak diantara hari-hari yang ditentukan saat pengamatan (Juwita, 2005).

Persentase konfluen sel dilihat berdasarkan banyaknya sel yang tumbuh dan melekat satu dengan yang lain pada *well/Tc disk*, karena bentuk *well/Tc disk* bulat, maka dibagi menjadi 4 kuadran agar perhitungan lebih mudah, ketentuannya adalah sebagai berikut (Freshney, 2000):

- a. Konfluen 100%, jika menempel dan berkembang memenuhi keseluruhan *attachmen site*.
- b. Konfluen 75%, jika sel menempel dan berkembang memenuhi $\frac{3}{4}$ *attachmen site*.

- c. Konfluen 50%, jika sel menempel dan berkembang memenuhi $\frac{1}{2}$ *attachmen site*.
- d. Konfluen 25%, jika sel menempel dan berkembang memenuhi $\frac{1}{4}$ *attachmen site*.

2.7 Sitotoksitas Sel Hasil Kultur

Sitotoksitas sel dapat diukur dengan menggunakan viabilitas sel. Viabilitas sel menunjukkan respon sel jangka pendek seperti perubahan permeabilitas membran atau adanya gangguan pada jalur metabolisme tertentu dalam sel. Viabilitas sel sering digunakan sebagai penanda sitotoksitas suatu material karena digunakan untuk mengetahui sifat biologis suatu bahan apakah bersifat toksik terhadap sel tertentu atau tidak. Salah satu yang mengindikasikan sitotoksitas suatu bahan adalah adanya penurunan proliferasi sel dan penurunan viabilitas sel (Freshney, 2000).

Secara *in vitro*, respon toksik dapat diukur dengan parameter perubahan kemampuan hidup sel atau metabolisme sel. Pada umumnya uji viabilitas sel didasarkan pada kerusakan-kerusakan membran, karena membran sel yang rusak dan sel mati akan menyerap zat warna, sedangkan sel normal bersifat impermeabel terhadap zat warna. Contoh zat warna yang digunakan untuk uji viabilitas adalah *tripan blue* (Trenggono, 2009).

Uji sitotoksitas dengan perhitungan langsung dilakukan dengan menambahkan larutan tripan biru pada setiap sumuran hemacytometer agar dapat membedakan sel hidup dengan yang mati. Sel yang mati akan terlihat berwarna

biru, karena mengalami lisis sehingga protein dalam plasmanya akan berikatan dengan tripan biru sehingga sel berwarna biru. Presentase kematian dihitung dari data jumlah sel yang hidup kemudian ditransformasi ke tabel probit untuk menetapkan LC_{50} (Ira, 2009).

2.8 Tinjauan Tentang Kanker

Kanker adalah tumor yang sifatnya ganas, yang mengganggu sel-sel tubuh. Tumor disebut jinak jika sel-selnya tumbuh di dalam jaringan kelompoknya sendiri dan tidak merusak jaringan sel lain sehingga tidak berbahaya. Sedangkan tumor ganas atau kanker adalah sel yang tumbuh cepat, tidak terkendali serta menyerang jaringan-jaringan lain di sekitarnya (Sulistia, 1981)

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri. Sel-sel tersebut akan masuk ke jaringan sekitarnya dan menyebar melalui jaringan ikat, darah, serta menyerang organ-organ penting lainnya. Sel kanker terus-menerus membelah meskipun tubuh tidak memerlukannya, sehingga terjadi penumpukan sel baru. Penumpukan sel tersebut mendesak dan merusak jaringan normal sehingga mengganggu organ yang ditempatinya (Sabrina, 2009).

Penyakit kanker ditandai dengan pertumbuhan sel-sel penyusun jaringan atau organ tidak terkendali, sel-sel mempunyai kemampuan untuk menginvasi jaringan setempat dan mengalami metastase ke jaringan lain. Sel kanker merupakan sel yang memiliki aktifitas hidup secara berlebihan, sehingga

melampaui batas normal perkembangan sel. Firman Allah S.W.T dalam Al-Qur'an surat Al-Infithar ayat 7 sebagai berikut:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾

Artinya: Yang Telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh) mu seimbang (QS. Al-Infithar:7).

Kata “فعدلك” berasal dari kata “عدل” yang antara lain berarti seimbang, Kata tersebut dapat berarti menjadikan anggota tubuh manusia seimbang, serasi, sehingga tampak harmonis, dapat juga berarti menjadikanmu memiliki kecenderungan untuk bersikap adil. Jika dikaitkan pembentukan fisik manusia, yakni Allah membentuk manusia dalam bentuk apa saja yang Ia kehendaki antara lain dalam bentuk cantik atau buruk, gagah dan jelek, pria atau wanita, tinggi atau pendek (Sihab, 2003).

Ayat di atas menerangkan bahwa Allah menciptakan dan menyempurnakan segala sesuatu dalam kondisi seimbang (فعدلك) dan berfungsi sesuai dengan fungsinya. Akan tetapi, sel kanker merupakan sel yang dalam pertumbuhannya selalu berlebih, tidak memiliki sistem keseimbangan dalam pertumbuhannya sehingga merupakan sel yang abnormal. Hal tersebut dikarenakan dalam pertumbuhannya sel kanker akan tumbuh terus-menerus meskipun tanpa adanya faktor pertumbuhan sel, melampaui batas normal pertumbuhan sel dan sangat berbeda dengan sel normal. Sel kanker akan tumbuh terus-menerus hingga merusak jaringan.

Azhar (2008), menyatakan bahwa kanker merupakan perubahan selular yang melibatkan banyak aspek biologis. Akan tetapi, perubahan yang terjadi

merupakan implikasi perubahan yang diawali oleh adanya perubahan di tingkat molekuler.

Selama masa hidupnya, sel normal senantiasa mengalami tekanan (stress) endogen dan eksogen yang dapat merubah karakter normalnya yang melibatkan perubahan genetik. Perubahan genetik yang dapat menyebabkan mutasi sangat membahayakan sel karena dapat diwariskan ke sel keturunannya dan mengarah pada pembentukan neoplasma (kanker) (Syarifudin, 2007).

Kanker terjadi melalui beberapa tingkat, yaitu (Mashinta 2005):

1. Fase inisiasi yaitu DNA dirusak akibat radiasi atau karsinogen. Zat-zat inisiator ini mengganggu metabolisme secara normal, sehingga terjadi mutasi DNA dengan kelainan pada kromosomnya.
2. Fase promosi yaitu zat karsinogen tambahan diperlukan sebagai promotor untuk mencetuskan proliferasi sel. Dengan demikian sel rusak-rusak.
3. Fase progresi yaitu gen-gen pertumbuhan yang diaktivasi oleh kerusakan DNA mengakibatkan mitosis dipercepat dan pertumbuhan cepat dari sel-sel ganas.

Azhar (2008), menyatakan kanker merupakan perubahan di tingkat molekuler yang disertai berbagai manifestasi perubahan seluler. Perubahan di tingkat molekuler bisa bersifat keturunan ataupun karena faktor lain, misalkan karsinogen. Secara fenotip terjadi perubahan yang sangat penting pada saat sel mengalami perubahan menjadi neoplasma. Secara fisis pada sel terkait terjadi pembesaran nukleoli yang disertai modifikasi struktur nukleus, hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan aktifitas replikasi.

Sulistia (1981), menyatakan bahwa sifat umum dari kanker adalah memiliki pertumbuhan berlebihan umumnya berbentuk tumor, gangguan diferensiasi dari sel dan jaringan, bersifat invasif yaitu mampu tumbuh di jaringan sekitarnya, bersifat metastasis, menyebar ke tempat lain dan menyebabkan pertumbuhan baru, serta memiliki hereditas bawaan yaitu turunan sel kanker juga dapat menimbulkan kanker.

Mangan dan Herba (2003), menyatakan bahwa bahan-bahan yang diduga pemicu terjadinya kanker bersifat karsinogenik. Beberapa karsinogen tersebut antara lain:

1. Senyawa kimia, seperti aflatoksin B1, asbestos, nikel, krom, arsen, arang dan asap rokok.
2. Radiasi yang berlebihan terutama radiasi matahari, sinar X, nuklir dan elektromagnetik.
3. Makanan tertentu, seperti makanan yang diawetkan, mengandung zat pewarna dan penyedap, serta diolah dengan cara diasap atau dipanggang.
4. Virus, seperti RNA virus (fam-retrovirus), DNA virus (papiloma virus, adeno virus dan herpes virus).
5. Kelemahan genetic sel-sel tubuh.

Perubahan pada materi genetik disebut juga mutasi gen yang dapat terjadi melalui berbagai mekanisme. Penyebab pertama adalah kesalahan replikasi yang terjadi pada saat sel-sel yang harus digantikan oleh sel-sel baru. Tubuh memiliki sistem untuk mengatasi kesalahan replikasi DNA melalui mekanisme reparasi

DNA (DNA repair), yang apabila gagal dapat berpotensi besar menyebabkan sel termutasi (Zakaria, 2001).

Penyebab kedua adalah mutasi pada alur sel germinasi yang merupakan kesalahan genetika yang diturunkan dari gen orang tua. Namun demikian, sel termutasi yang dibawa sejak lahir tidak langsung berubah menjadi neoplasma, akan tetapi perubahan menjadi neoplasma terjadi karena adanya kerusakan genetika lanjut yang disebabkan oleh faktor eksternal. Penyebab kerusakan materi genetika sel ketiga adalah adanya faktor eksternal yang dapat mengubah struktur DNA, diantaranya adalah virus, infeksi berkelanjutan, polusi, radiasi dan bahan-bahan kimia yang tidak diperlukan tubuh (Zakaria, 2001).

2.9 Pertumbuhan Sel Kanker Secara In Vitro

Kanker merupakan penyakit tidak menular yang berawal dari kerusakan materi genetik. Satu sel saja yang mengalami kerusakan genetik sudah cukup untuk menghasilkan jaringan kanker atau neoplasma, sehingga kanker disebut juga penyakit selular. Mekanisme kerusakan sel ini disebabkan beberapa faktor, diantaranya adalah mutasi gen dan faktor eksternal yang dapat mengubah struktur DNA, infeksi berkelanjutan, polusi udara, radiasi bahan-bahan kimia yang tidak diperlukan tubuh, dan lain sebagainya (Zakaria, 2001).

Secara in vitro, sel kanker tidak memperlihatkan inhibisi tergantung densitas apabila ditumbuhkan dalam cawan kultur. Sel tidak berhenti membelah apabila faktor pertumbuhan telah habis, sehingga dapat dikatakan bahwa sel kanker tidak membutuhkan faktor pertumbuhan dalam medium kultur. Sel kanker membuat

faktor pertumbuhannya sendiri dengan cara memproduksi hormon pertumbuhan serta mengalami abnormalitas pada penghantaran sinyal pertumbuhan ke sistem pengontrolan siklus sel. Sel kanker dapat mentolerir kepadatan sel dan biasanya terus membelah melebihi satu lapisan tunggal dan membentuk lapisan sel yang tumpang tindih (Campbel, 2002).

2.10 Kanker Hepar

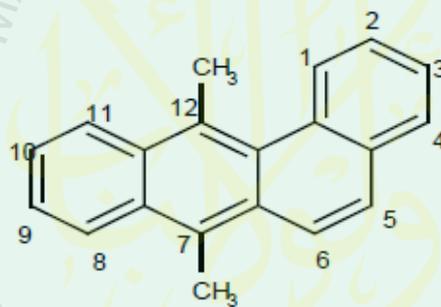
Kanker hepar adalah suatu kanker yang timbul dari hepar. Kanker hepar dikenal juga sebagai kanker hepar primer atau hepatoma. Hepar terbentuk dari tipe-tipe sel yang berbeda, misalnya pembuluh-pembuluh empedu, pembuluh-pembuluh darah, dan sel-sel penyimpan lemak. Sel-sel hepar membentuk hingga 80% dari jaringan hepar, sehingga kanker hepar mayoritas muncul dari sel-sel hepar tersebut. Kanker hepar seringkali dipahami sebagai kanker yang menyebar ke hepar, dan berasal dari organ-organ lain, seperti lambung, pankreas, payudara dan paru-paru (Sabrina, 2009).

2.11 Karsinogenesis DMBA (7,12-*a*Dimetilbenz(*a*)antrasena)

DMBA (7,12-*a*Dimetilbenz(*a*)antrasena) merupakan bahan kimia yang bersifat karsinogenik. DMBA ditetapkan sebagai bahan kimia yang berpotensi tinggi sebagai bahan karsinogen yang digunakan dalam penelitian. DMBA (7,12-*a*Dimetilbenz(*a*)antrasena) dapat terserap melalui kulit, sistem pernafasan, pencernaan, dan pembuluh darah. DMBA bersifat karsinogenik dan merusak jaringan. DMBA merupakan bahan kimia yang seringkali digunakan sebagai

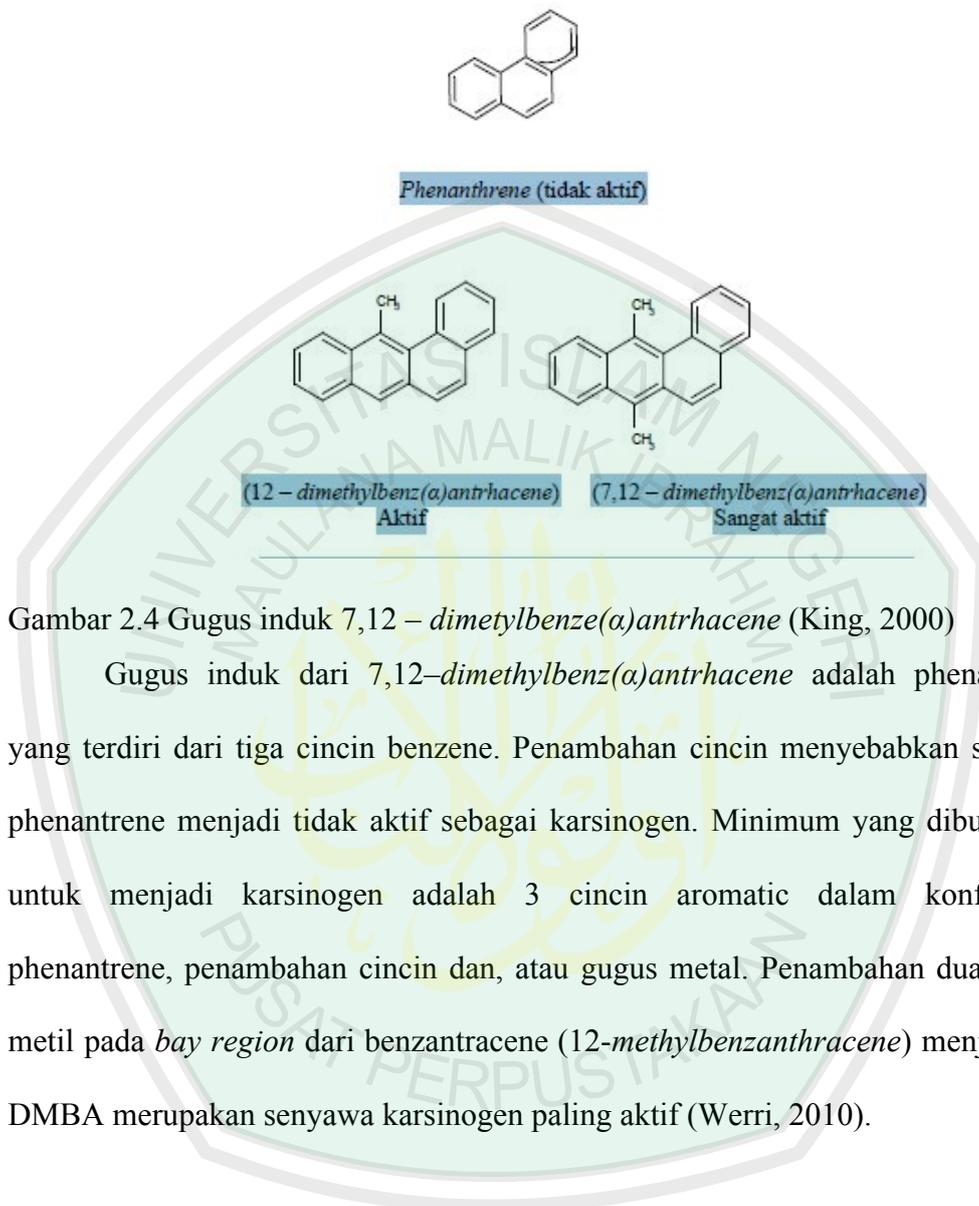
bahan karsinogen untuk menginduksi kanker payudara pada tikus. Rantai polisiklik aromatic hydrocarbon (PAH) pada DMBA (*7,12-Dimetilbenz(a)antrasena*) yang menyebabkan sifat karsinogenik pada bahan tersebut (Cordeiro, 2011).

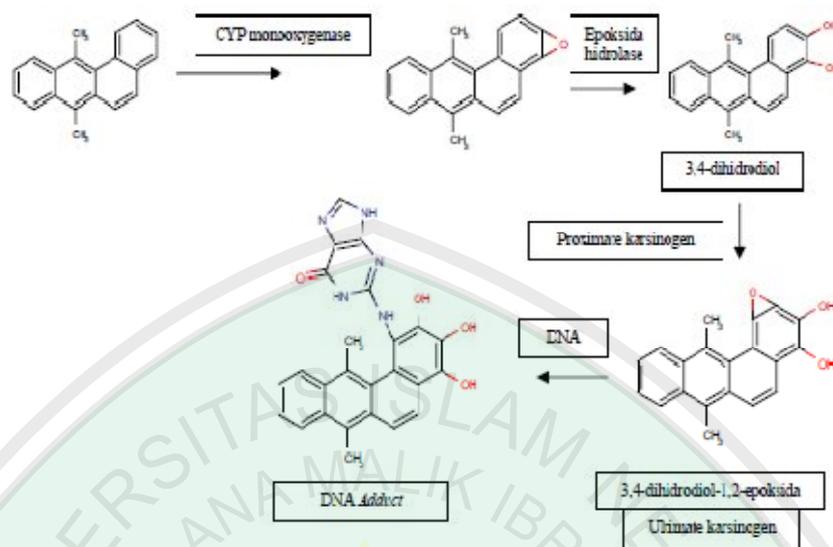
Senyawa DMBA (*7,12-Dimetilbenz(a)antrasena*) merupakan suatu karsinogen dengan rumus empiris $C_{20}H_{16}$ dengan berat molekul 256.34 g/mol dan titik leleh 122-123°C. Senyawa ini dalam metabolisme akan bereaksi dengan sitokrom p-450 untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA pada sel yang aktif membelah sehingga menyebabkan DNA adduct (Sigma-Aldrich, 2007).



Gambar 2.3 Senyawa *7,12-Dimetilbenz(a)antracene* (King, 2000).

Iwan (2009), salah satu senyawa karsinogenik penyebab kanker adalah golongan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH). Salah satu senyawa PAH adalah *7,12-Dimetilbenz(a)antrasena* (DMBA). DMBA sudah banyak digunakan sebagai senyawa karsinogen dalam berbagai penelitian untuk menginduksi kanker payudara tikus.





Gambar 2.5 Mekanisme karsinogenik DMBA (King, 2000).

Mekanisme aktivasi DMBA melibatkan enzim sitokrom P-450 dan atau peroksidase menjadi intermediet reaktif yang dapat merusak DNA yaitu terbentuknya epoksid dihidrodiol (Iwan, 2009). Weimer *et al* (2000), secara *in vivo* membuktikan bahwa DMBA mampu menginduksi terjadinya tumor pada kelenjar mammae betina. DMBA akan diubah oleh enzim fase I, sitokrom P-450 (CYP) menjadi pelopor karsinogen berupa senyawa epoksida elektrofil yang merupakan metabolit aktifnya. Metabolit epoksida dapat membentuk kerusakan DNA dan menyebabkan mutasi sehingga terbentuk kanker.

DMBA memerlukan aktivasi melalui enzim sitokrom P-450 yang akan membentuk proximate carcinogen (suatu metabolit intermediet yang akan mengalami metabolisme menjadi *ultimate carcinogen*). *Ultimate carcinogen* merupakan metabolit akhir dari karsinogen induk yang akan merusak DNA melalui pembentukan *epoksida dihidrodiol* dan kation radikal (King, 2000).

DMBA mampu berikatan secara cepat dengan sel. DMBA mengalami oksidasi dalam tubuh hingga menjadi *ultimate carcinogen* yang diaktivasi oleh enzim sitokrom P-450. Selanjutnya akan berikatan dengan guanin pada DNA sehingga menimbulkan kerusakan DNA. Kerusakan struktur DNA dapat menyebabkan terganggunya replikasi sehingga dapat menyebabkan mutasi gen (Halliwell, 1998).

