

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap morfologi dan histologi hepar mencit betina (*Mus musculus*) yang diinduksi 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) secara in vivo menggunakan berbagai dosis yang berbeda supaya diketahui dosis yang optimal. Dosis yang digunakan adalah 0 mg/kg BB/ hari, 100 mg/ kg BB/ hari, 150 mg/ kg BB/ hari, 200 mg/ kg BB/ hari dan 250 mg/ kg BB/ hari dapat diuraikan sebagai berikut.

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Anatomi Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Pengamatan anatomi hepar mencit betina (*Mus musculus*) ini meliputi data tambahan yang berupa, berat badan mencit, morfologi eksternal tubuh mencit dan anatomi hepar mencit dengan mengamati warna dan permukaan hepar mencit. Berikut ini merupakan hasil dari pengamatan anatomi mencit betina (*Mus musculus*) yang diinduksi 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) secara in vivo:

4.1.1.1 Berat Badan Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Perlakuan pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) selama 2 minggu ini menghasilkan pertambahan berat badan mencit yang berbeda- beda

untuk setiap perlakuan. Rata-rata pertambahan berat badan mencit dari aklimatisasi sampai dengan pemberian ekstrak daun sirsak selama 2 minggu yaitu pada perlakuan kontrol negatif ini adalah 2,50 gram, dan untuk kontrol positif adalah 2,25 gram. Selanjutnya untuk rata-rata pertambahan berat badan mencit perlakuan dosis I adalah 2,00 gram, dosis II 4,25 gram, dosis III 1,50 gram, dan dosis IV adalah 2,25 gram (Lampiran 2).

Tabel 4.1 Ringkasan ANOVA Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L) Selama 2 Minggu Setelah Aklimatisasi Terhadap Pertambahan Berat Badan Mencit

| SK | db | JK | KT | F hit | Sig 5% |
|-----------|----|--------|-------|-------|--------|
| Perlakuan | 4 | 17,708 | 3,542 | 0,992 | 0,450 |
| Galat | 15 | 64,250 | 3,569 | | |
| Total | 19 | 81,958 | | | |

Berdasarkan hasil ANOVA diketahui bahwa nilai $F_{hitung} = 0,992$ dan $Sig = 0,450$ artinya $Sig < 0,05$ maka H_0 ditolak, pada taraf signifikansi 5% yaitu $0,450 > 0,05$. Dengan demikian H_0 diterima dan H_1 ditolak. Hasil ANOVA menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 2 minggu setelah aklimatisasi tidak berpengaruh terhadap pertambahan berat badan mencit (Tabel 4.1).

Rata-rata pertambahan berat badan mencit dari aklimatisasi sampai dengan pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 6 minggu dan pemberian 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) selama 4 minggu (semua data berat badan mencit masih lengkap) yaitu pada perlakuan kontrol negatif ini adalah 3,50 gram, dan untuk kontrol positif adalah 4,00 gram. Selanjutnya untuk rata-rata pertambahan berat badan mencit perlakuan dosis I adalah 2,00 gram, dosis II 5,25 gram, dosis III 1,00 gram, dan dosis IV adalah 0,25 gram (Lampiran 3).

Tabel 4.2 Ringkasan ANOVA Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L) selama 6 Minggu dan 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) selama 4 Minggu terhadap Pertambahan Berat Badan Mencit

| SK | db | JK | KT | F hit | Sig 5% |
|-----------|----|---------|--------|-------|--------|
| Perlakuan | 4 | 72,833 | 14,567 | 3,178 | 0,031 |
| Galat | 15 | 82,500 | 4,583 | | |
| Total | 19 | 155,333 | | | |

Berdasarkan hasil ANOVA diketahui bahwa nilai $F_{hitung} = 3,178$ dan $Sig = 0,031$ artinya $Sig < 0,05$ maka H_0 ditolak, pada taraf signifikansi 5% yaitu $0,031 < 0,05$. Dengan demikian H_0 ditolak dan H_1 diterima. Hasil ANOVA menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 6 minggu dan pemberian 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) secara in vivo selama 4 minggu setelah aklimatisasi ini berpengaruh terhadap pertambahan berat badan mencit (Tabel 4.3). Hasil uji lanjut Duncan 5% yang dikonfirmasi dengan nilai rata-rata selisih berat badan mencit antara aklimatisasi dengan pemberian ekstrak 6 minggu dan DMBA 4 minggu, maka didapatkan hasil pada tabel berikut:

Tabel 4.3 Ringkasan uji Duncan 5% dari penambahan berat badan mencit yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 6 minggu dan DMBA 4 Minggu

| Perlakuan | Rerata (ΔBB) | Notasi Duncan 5% |
|-----------|------------------------|------------------|
| Dosis 4 | 0,25 | a |
| Dosis 3 | 1,00 | ab |
| Dosis 1 | 2,00 | abc |
| Kontrol - | 3,50 | abc |
| Kontrol + | 4,00 | bc |
| Dosis 2 | 5,25 | c |

Berdasarkan hasil uji Duncan signifikansi 5% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata pada penambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi 7, 12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA). Pada perlakuan 2 (kontrol positif) yaitu tidak diberi ekstrak daun sirsak, tetapi diberi DMBA ini juga menunjukkan kenaikan berat badan dikarenakan adanya penumpukan cairan di rongga perut sehingga berat badan naik, akan tetapi antar perlakuan 1 (kontrol negatif), 3 (dosis 1), 5 (dosis 3) tidak menunjukkan perbedaan yang nyata. Hal ini berarti pada dosis 1 (100 mg/kgBB) dikatakan sudah bisa menaikkan berat badan mencit yang diinduksi DMBA, begitu juga dengan dosis 2 dan dosis 3, namun yang paling efektif menaikkan berat badan mencit adalah dosis 2. Sedangkan pada dosis 4 ini hanya menaikkan berat badan mencit dalam jumlah yang sangat sedikit dimungkinkan karena dosis 4 ini bersifat toksik (Tabel 4.4).

Tabel 4.4 Ringkasan ANOVA Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L) selama 8 Minggu dan 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Selama 6 Minggu Terhadap Pertambahan Berat Badan Mencit

| SK | db | JK | KT | F hit | Sig 5% |
|-----------|----|---------|--------|-------|--------|
| Perlakuan | 3 | 170,283 | 34,057 | 4,158 | 0,016 |
| Galat | 12 | 114,667 | 8,190 | | |
| Total | 15 | 284,950 | | | |

Berdasarkan hasil ANOVA diketahui bahwa nilai $F_{hitung} = 4,158$ dan $Sig = 0,016$ artinya $Sig < 0,05$ maka H_0 ditolak, pada taraf signifikansi 5% yaitu $0,016 < 0,05$. Dengan demikian H_0 ditolak dan H_1 diterima. Hasil ANOVA juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 8 minggu dan pemberian 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) secara in vivo selama 6 minggu setelah aklimatisasi ini berpengaruh terhadap pertambahan berat

badan mencit (Tabel 4.5). Dengan uji lanjut Duncan akan diketahui perbedaan pada tiap perlakuan. Berdasarkan hasil uji lanjut Duncan 5% yang dikonfirmasi dengan nilai rata-rata selisih berat badan mencit antara aklimatisasi dengan pemberian ekstrak 8 minggu dan DMBA 6 minggu (Sebelum pembedahan), maka didapatkan hasil pada tabel berikut:

Tabel 4.5 Ringkasan uji Duncan 5% dari penambahan berat badan mencit yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 8 minggu dan DMBA 6 minggu

| Perlakuan | Rerata (Δ BB) | Notasi Duncan 5% |
|-----------|-----------------------|------------------|
| Dosis 4 | -4,50 | a |
| Dosis 3 | 0,00 | ab |
| Dosis 1 | 3,00 | b |
| Kontrol + | 3,67 | b |
| Dosis 2 | 4,25 | b |
| Kontrol - | 5,25 | b |

Berdasarkan hasil uji Duncan signifikansi 5% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata pada penambahan berat badan mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA). Pada perlakuan 2 (kontrol positif) yaitu tidak diberi ekstrak daun sirsak, tetapi diberi DMBA ini juga menunjukkan kenaikan berat badan. Akan tetapi antar perlakuan 1 (kontrol negatif), 3 (dosis 1), 5 (dosis 2) dan tidak menunjukkan perbedaan yang nyata. Hal ini berarti pada dosis 1 (100 mg/kgBB) dikatakan sudah bisa menaikkan berat badan mencit yang diinduksi DMBA, namun yang paling efektif menaikkan berat badan mencit adalah dosis 2. Sedangkan pada dosis 3 ini tidak mengalami penambahan berat badan dan pada dosis 4 ini menunjukkan perbedaan yang nyata

dengan perlakuan yang lainnya justru menurunkan berat badan mencit dikarenakan pada dosis ini ekstrak bersifat toksik (Tabel 4.6).

4.1.1.2 Morfologi Eksternal Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Morfologi tubuh mencit pada awal perlakuan yaitu tubuh masih terlihat sehat, bulu masih seperti semula, tidak terjadi kerontokan bulu, dan tidak ada kecacatan pada tubuh mencit. Pengamatan morfologi eksternal tubuh mencit pada awal perlakuan yaitu tubuh terlihat sehat dengan ciri-ciri tidak terdapat kerontokan bulu pada bagian tubuhnya, dan perut juga masih terlihat normal, tidak mengalami kebuncitan (Lampiran 7).

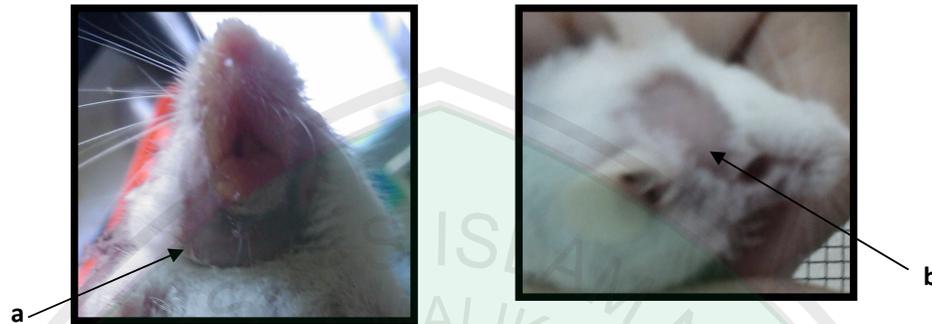
Mulai terlihat adanya perbedaan ketika pemberian ekstrak minggu ke 4 dan DMBA pada minggu ke 2, yaitu pada mencit perlakuan dosis 1 ini ada yang mengalami kecacatan pada bagian kakinya, kemudian mencit kontrol positif ini juga mulai terlihat adanya perbedaan bulu yaitu bulu mencit terlihat berdiri. Kemudian pada pemberian ekstrak minggu ke 6 dan DMBA minggu ke 4 ini mulai ada perbedaan yang cukup terlihat banyak, yaitu pada mencit kontrol positif menunjukkan adanya bulu mencit yang terlihat mulai tipis, perutnya membesar, dan bulu disekitar mulut mulai rontok. Perlakuan dosis 1 juga menunjukkan perbedaan yaitu terlihat adanya kerontokan bulu pada bagian kepala. Berikut ini merupakan tabel pengamatan morfologi tubuh mencit setelah perlakuan (Tabel 4.6).

Tabel 4.6 Pengamatan Morfologi Tubuh Mencit Setelah Perlakuan

| Mencit | | Keterangan |
|--------------------|---|--|
| Kontrol negarif | 1 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 2 | perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 3 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 4 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| Kontrol positif | 1 | Perut buncit, bulu di bagian mulut rontok |
| | 2 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 3 | Perut tidak buncit, bulu di bagian mulut rontok |
| | 4 | Perut buncit, bulu di bagian mulut rontok |
| Dosis 1 | 1 | Perut tidak buncit, bulu di bagian muka sedikit rontok |
| | 2 | Perut tidak buncit, bulu di bagian kepala rontok |
| | 3 | Perut tidak buncit, bulu di bagian kepala rontok |
| | 4 | Perut tidak buncit, bulu di bagian mulut rontok |
| Dosis 2 | 1 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 2 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 3 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 4 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| Dosis 3 | 1 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 2 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 3 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| | 4 | Perut tidak buncit, tidak ada kerontokan bulu |
| Dosis 4 | 1 | Perut tidak buncit, bulu di bagian mulut rontok |
| | 2 | Perut tidak buncit, bulu di bagian kepala rontok |
| | 3 | Perut tidak buncit, bulu di bagian kepala rontok |
| | 4 | Perut tidak buncit, bulu di bagian mulut rontok |

Pengamatan morfologi tubuh mencit yang mengalami perbedaan yaitu mencit mengalami kerontokan bulu pada bagian mulut, leher, dan juga mengalami

kebotakan pada bagian kepala. Berikut ini merupakan gambar dari perbedaan morfologi pada mencit adalah (Gambar 4.1).

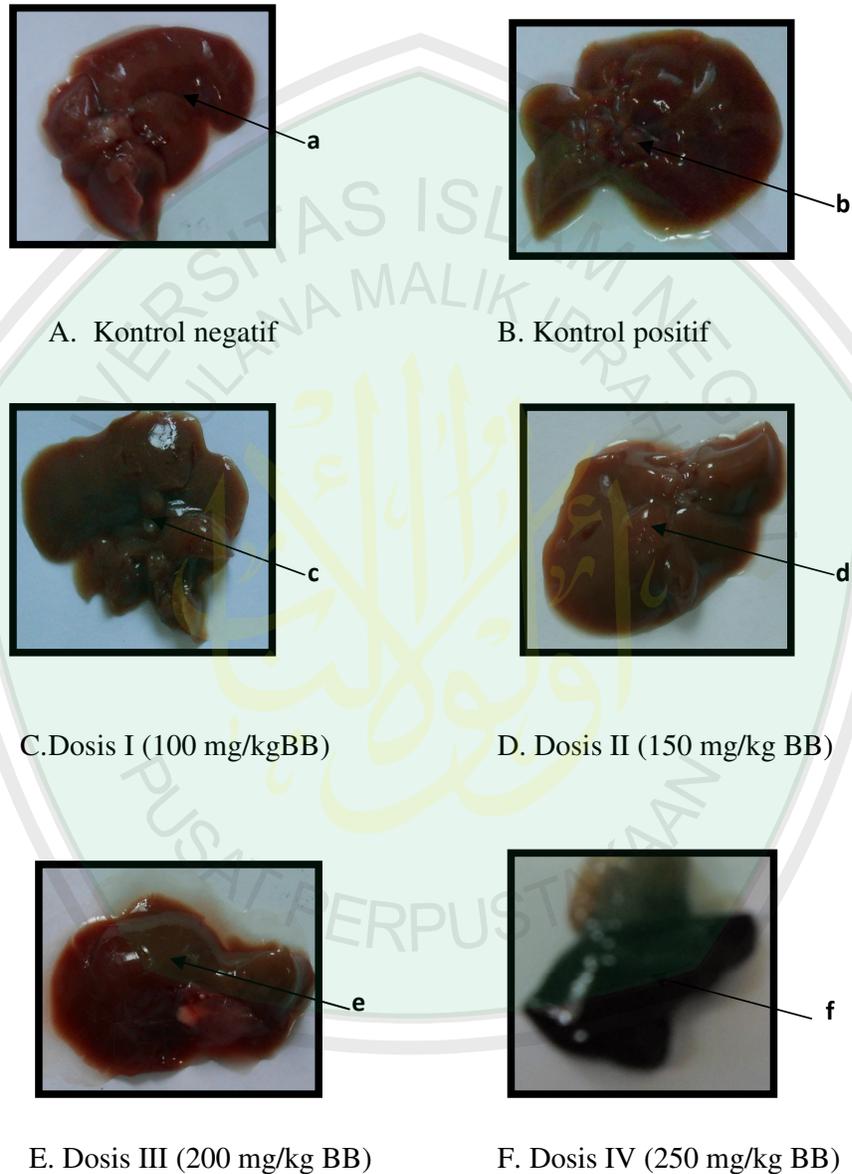


Gambar 4.1 Perbedaan morfologi tubuh mencit yang ditunjukkan dengan (a) adanya kerontokan bulu pada bagian leher, mulut dan (b) kebotakan pada bagian kepala

4.1.1.3 Anatomi Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang diinduksi 7, 12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) secara *in vivo*

Berdasarkan hasil pengamatan anatomi hepar mencit setelah dilakukan pembedahan, maka terlihat adanya perbedaan terhadap warna hepar mencit, yaitu pada mencit perlakuan kontrol negatif terlihat warna hepar mencit adalah normal (berwarna coklat kemerahan), kemudian pada perlakuan kontrol positif ini terdapat perbedaan warna hepar mencit yaitu berwarna merah agak pudar kemerahan. Selanjutnya pada perlakuan dosis I, warna hepar ini adalah berwarna kemerahan, dan pada hepar mencit perlakuan dosis II yaitu hepar normal berwarna coklat kemerahan. Mencit perlakuan dosis III ini, hepar berwarna normal yaitu seperti pada hepar mencit kontrol negatif, dan hepar mencit dosis II yaitu berwarna coklat kemerahan (Tabel 4.7). Mencit perlakuan dosis IV ini mempunyai warna hepar yang sangat berbeda dengan perlakuan lainnya yaitu hepar berwarna hitam, yang dikarenakan hepar ini teramati pada saat mencit sudah mati, jadi pigmen warna pada hepar ini sudah berubah (Gambar 4.2).

Berikut ini merupakan warna hepar mencit dari berbagai macam perlakuan adalah sebagai berikut:



Gambar 4.2 Foto anatomi hepar mencit setelah dilakukan pembedahan A: Kontrol negatif (rata, coklat kemerahan), B: Kontrol positif (fibrosis, merah pucat), C: Dosis 1 (fibrosis, kemerahan), D: Dosis 2 (rata, coklat kemerahan), E: Dosis 3 (rata, coklat kemerahan), F: Dosis 4 (hitam)

Tabel 4.7 Pengamatan Warna Hepar Mencit Setelah Perlakuan

| No | Perlakuan | Ulangan | Pengamatan | | Skor |
|-----|-----------|---------|------------------|-----------|------------|
| | | | Warna | Permukaan | Degenerasi |
| 1. | K- | 1 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 2. | K- | 2 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 3. | K- | 3 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 4. | K- | 4 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 5. | K+ | 1 | Merah pucat | Fibrosis | 3 |
| 6. | K+ | 2 | Merah pucat | Fibrosis | 3 |
| 7. | K+ | 3 | Merah pucat | Fibrosis | 3 |
| 8. | K+ | 4 | Merah pucat | Fibrosis | 3 |
| 9. | D1 | 1 | Kemerahan | Fibrosis | 2 |
| 10. | D1 | 2 | Kemerahan | Fibrosis | 2 |
| 11. | D1 | 3 | Kemerahan | Fibrosis | 2 |
| 12. | D1 | 4 | Kemerahan | Fibrosis | 2 |
| 13. | D2 | 1 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 14. | D2 | 2 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 15. | D2 | 3 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 16. | D2 | 4 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 17. | D3 | 1 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 18. | D3 | 2 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 19. | D3 | 3 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |
| 20. | D3 | 4 | Coklat kemerahan | Rata | 0 |

Keterangan Degenerasi Hepar (Tabel 4.8) (Ariadini, 2007):

0: Hepar tidak mengalami degenerasi dan fibrosis (normal)

1: Hepar mengalami degenerasi (warna pucat)

2: Hepar mengalami fibrosis

3: Hepar mengalami fibrosis dan degenerasi

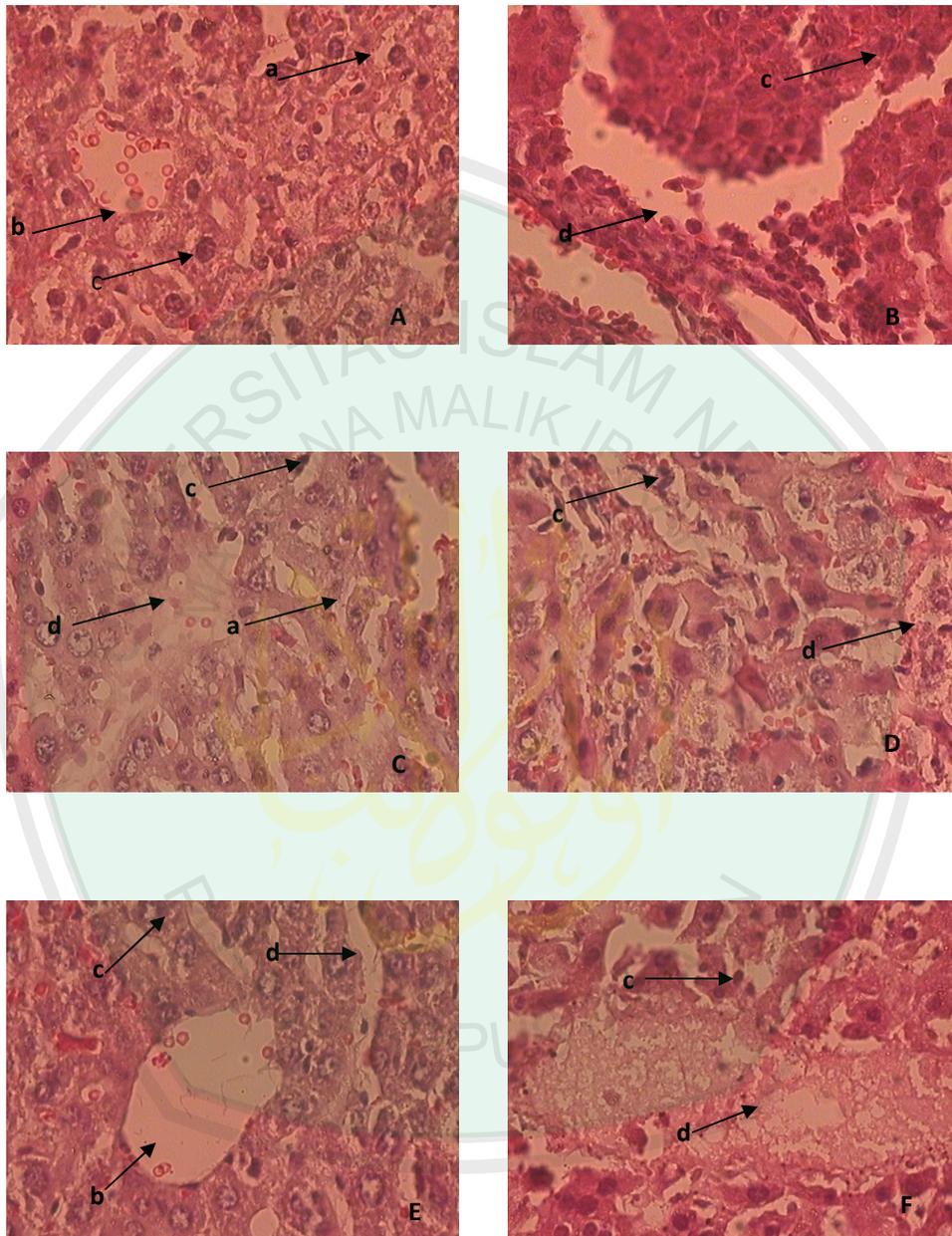
4.1.2 Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*)

Pengamatan histologi hepar mencit betina ini dilakukan setelah 8 minggu pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) dan 6 minggu diinduksi DMBA. Preparat histologi dibuat dengan metode blok paraffin dengan pewarnaan Hemotoxylen-Eosin untuk melihat tingkat kerusakan sel hepar mencit dan proliferasi sel hepar mencit.

4.1.2.1 Kerusakan Sel Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Berdasarkan hasil pengamatan histologi hepar, dapat diketahui bahwa kisaran rerata tingkat kerusakan sel hepar yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) pada kelompok perlakuan D1, D2 dan D3 masing-masing berbeda-beda. Perlakuan D1, D2, D3 adalah 14,07%, 3,76% dan 2,36%, dan pada D4 ini terjadi kerusakan yang cukup banyak karena organ diambil dalam keadaan mencit mati sedangkan rerata pada kelompok kontrol positif (tanpa pemberian ekstrak daun sirsak) sebesar 31,09% dan pada kontrol negatif adalah 0,54% (Lampiran 5).

Kerusakan berupa nekrosis sel pada setiap preparat ini dapat dilihat pada lampiran 4. Berikut ini adalah gambar histologi hepar tiap perlakuan yaitu perlakuan kontrol negatif, kontrol positif, dosis 1 (100 mg/kgBB), dosis 2 (150 mg/kgBB), dosis 3 (200 mg/kgBB), dosis 4 (250 mg/kgBB) adalah (Gambar 4.3):



Gambar 4.3 Foto Preparat Hepar dengan perbesaran 40X10, A: Kontrol negatif, B: Kontrol positif, C: Dosis 1, D: Dosis 2, E: Dosis 3, F: Dosis 4 a: sinusoid, b= vena sentralis; c= hepatosit (inti bulat) dan d= ruang kosong akibat nekrosis

Berdasarkan gambar di atas, gambar A kontrol negatif tidak terjadi nekrosis dan terlihat jelas sel hepatosit yang sangat padat, hal ini mengindikasikan bahwa sel hepatosit dalam keadaan normal (tidak terjadi kerusakan). Pada gambar C dan D nampak terjadi nekrosis dengan persentase relatif sedikit dan lebih sempit dibandingkan dengan kontrol positif (tanpa diberi ekstrak daun sirsak). Sedangkan pada E dapat dilihat bahwa terdapat perbaikan pada sel hepatosit (Gambar 4.3).

Tabel 4.8 Ringkasan ANOVA dari Transformasi Data Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L) Terhadap Histologi Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

| SK | db | JK | KT | F hit | Sig 1% |
|-----------|----|-------|-------|--------|--------|
| Perlakuan | 3 | 5,848 | 1.462 | 74,365 | 0,000 |
| Galat | 12 | 0,275 | 0,020 | | |
| Total | 15 | 6,123 | | | |

Berdasarkan hasil ANOVA dapat diketahui bahwa nilai $F_{hitung} = 74,365$ dan $Sig = 0,000$ artinya $Sig < 0,01$ pada taraf signifikansi 1% yaitu $0,000 < 0,01$. Dengan demikian H_0 ditolak dan H_1 diterima. Hasil ANOVA dengan taraf signifikansi 1% menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) memberikan pengaruh dalam memperbaiki sel hepatosit (Tabel 4.6). Berdasarkan hasil uji lanjut Duncan 1% yang dikonfirmasi dengan nilai rata-rata kerusakan, maka didapatkan hasil pada tabel berikut (Tabel 4.7):

Tabel 4.9 Ringkasan uji Duncan 1% dari sel hepatosit mencit yang mengalami nekrosis pada perlakuan diinduksi DMBA dan diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L)

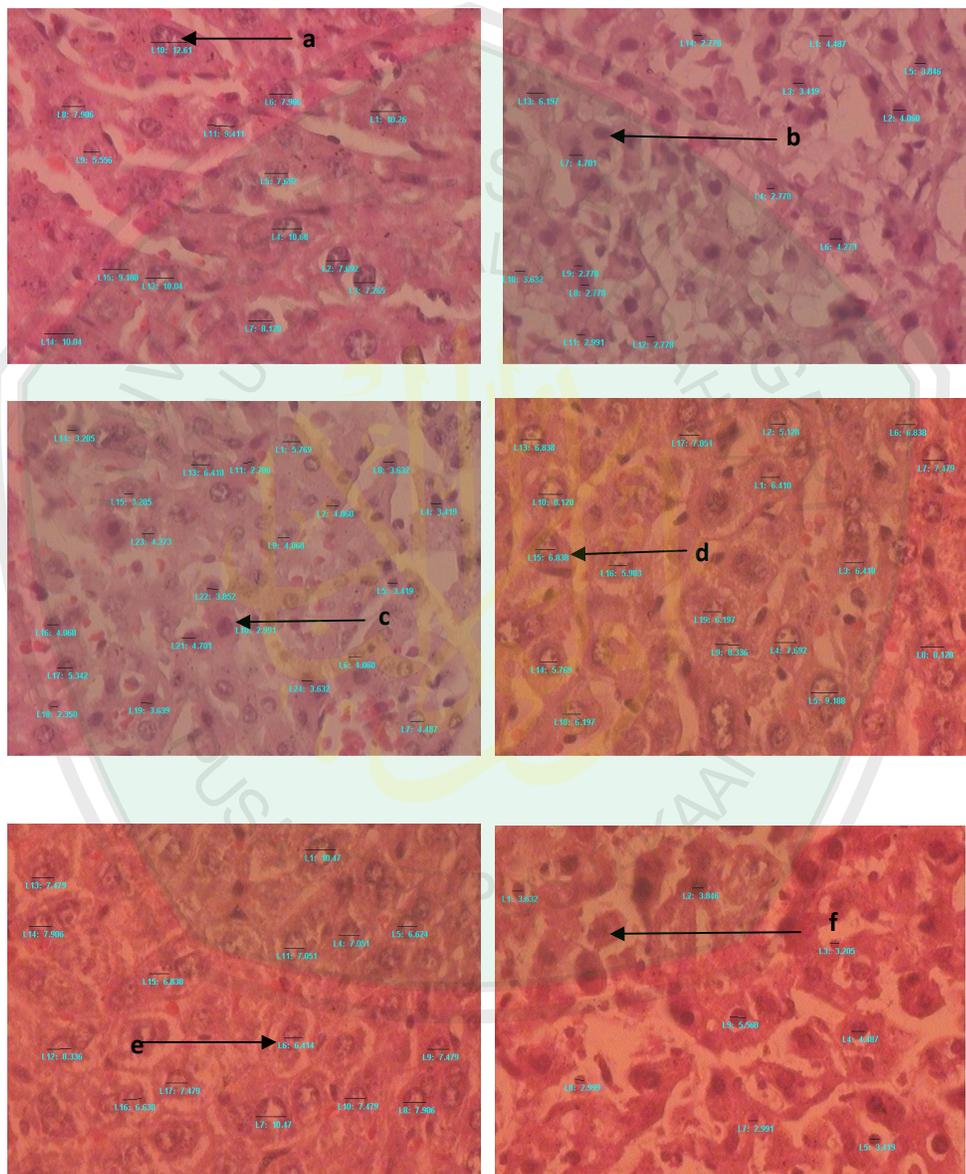
| Perlakuan | Rerata Nekrosis sel hepatosit / 3 luas bidang pandang (%) | Transformasi | Notasi Duncan 1% |
|-----------|---|--------------|------------------|
| Kontrol - | 0,54 | -0,14 | a |
| Dosis 3 | 2,36 | 0,37 | b |
| Dosis 2 | 3,76 | 0,53 | b |
| Dosis 1 | 14,07 | 1,13 | c |
| Kontrol + | 31,09 | 1,48 | d |

Berdasarkan hasil uji Duncan dengan signifikansi 1% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata pada tingkat kerusakan sel hepatosit mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA. Pada dosis 1, 2 dan 3 berbeda sangat nyata dengan kontrol positif (tanpa ekstrak daun sirsak), sedangkan dosis 1 berbeda sangat nyata dengan dosis 2 dan 3. Jadi dosis yang paling optimal untuk memperbaiki sel yang nekrosis adalah dosis 3 (250 mg/kgBB) (Tabel 4.9).

4.1.2.2 Diameter Inti Sel Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Pengamatan histologi hepar yang kedua adalah diameter inti sel hepar Mencit betina yang diinduksi DMBA dan diberi ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L). Preparat histologi dibuat dengan metode blok paraffin dengan pewarnaan Hemotoxylen-Eosin. Pengamatan diameter inti yaitu dengan cara menghitung panjang diameter inti sel hepatosit dengan kalibrasi mikroskop komputer dan membandingkan panjang diameter inti tiap perlakuan. Inti sel

hepatosit yang normal akan tampak bulat, berukuran besar sedangkan jika mengalami kanker akan terlihat bulat dan berukuran kecil. Berikut ini adalah gambar histologi sel hepar tiap perlakuan (Gambar 4.4).



Gambar 4.4 Foto Sel Hepar dengan perbesaran 40X10, A: Kontrol negatif, a (inti besar dan bulat), B: Kontrol positif, b (inti kecil dan bulat), C: Dosis 1, c (inti kecil dan bulat), D: Dosis 2, d (inti besar dan bulat), E: Dosis 3, e (inti besar dan bulat), F: Dosis 4, f (inti tidak beraturan).

Hasil pengamatan preparat hepar dapat diketahui bahwa kisaran rerata diameter inti sel hepar pada mencit kontrol negatif adalah 7,2950 dan yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) pada kelompok perlakuan D1, D2 dan D3 masing-masing adalah 4,4375, 6,5050 dan 7,0275 dan pada D4 ini terjadi inti berbentuk tidak beraturan karena organ diambil dalam keadaan mencit mati sedangkan rerata pada kelompok kontrol positif (tanpa pemberian ekstrak daun sirsak) sebesar 3,2375 (Lampiran 6).

Tabel 4.10 Ringkasan ANOVA Data Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L) Terhadap Diameter Inti Sel Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

| SK | db | JK | KT | F hit | Sig 1% |
|-----------|----|--------|--------|--------|--------|
| Perlakuan | 4 | 50.448 | 50.448 | 95,913 | 0,000 |
| Galat | 11 | 1.972 | 1.972 | | |
| Total | 15 | 52.421 | | | |

Berdasarkan hasil ANOVA dapat diketahui bahwa nilai $F_{hitung} = 95,913$ dan $Sig = 0,000$ artinya $Sig < 0,01$ pada taraf signifikansi 1% yaitu $0,000 < 0,01$. Dengan demikian H_0 ditolak dan H_1 diterima. Hasil ANOVA dengan taraf signifikansi 1% menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) memberikan hasil yang signifikan dalam menghambat pengecilan inti sel kanker (Tabel 4.8). Hasil uji lanjut Duncan 1% yang dikonfirmasi dengan nilai rata-rata diameter inti sel hepar, maka didapatkan hasil pada tabel berikut (Tabel 4.11):

Tabel 4.9 Ringkasan uji Duncan 1% dari diameter inti sel hepatosit mencit pada perlakuan diinduksi DMBA dan diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L)

| Perlakuan | Rerata diameter inti sel hepatosit / 3 luas bidang pandang (μm) | Notasi Duncan 1% |
|-----------|---|------------------|
| Kontrol + | 3,2375 \pm 0,2664 | a |
| Dosis 1 | 4,4375 \pm 0,2614 | b |
| Dosis 2 | 6,5050 \pm 0,2952 | c |
| Dosis3 | 7,0275 \pm 0,1552 | cd |
| Kontrol - | 7,2950 | d |

Berdasarkan hasil uji Duncan dengan signifikansi 1% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata pada ukuran diameter inti sel hepatosit mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi DMBA. Pada dosis 1, 2 dan 3 berbeda sangat nyata dengan kontrol positif (tanpa ekstrak daun sirsak), sedangkan dosis 1 berbeda sangat nyata dengan dosis 2 dan 3. Jadi dosis yang paling optimal untuk memperbaiki ukuran diameter inti sel hepar adalah dosis 2 (200 mg/kgBB) dan dosis 3 (250 mg/kgBB) (Tabel 4.9).

4.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap morfologi dan histologi hepar mencit betina yang diinduksi 7, 12 dimetilbenz (α) antrasen secara *in vivo*". Pengamatan dalam penelitian ini meliputi perubahan berat badan mencit, morfologi eksternal mencit, perubahan warna hepar dan pada preparat sel hepar ini diamati kerusakan sel yang ditunjukkan dengan adanya nekrosis. Selain itu juga proliferasi sel hepatositnya.

4.2.1 Perubahan Berat Badan Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Perlakuan pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) selama 2 minggu ini menghasilkan pertambahan berat badan mencit yang berbeda-beda untuk setiap perlakuan. Berikut ini merupakan diagram pertambahan berat badan mencit dari aklimatisasi sampai dengan pemberian ekstrak daun sirsak selama 2 minggu (Diagram 4.1):

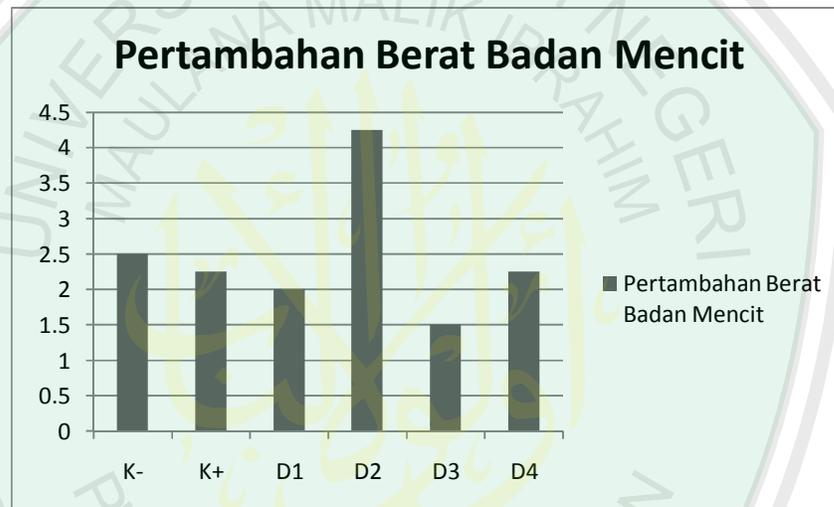


Diagram 4.1 Pertambahan berat badan mencit selama aklimatisasi sampai dengan pemberian ekstrak 2 minggu

Dari diagram di atas dapat diketahui bahwa mencit yang telah diberi ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) selama 2 minggu, berat badan mencit mengalami pertambahan. Rata-rata pertambahan berat badan mencit dari aklimatisasi sampai dengan pemberian ekstrak daun sirsak selama 2 minggu yaitu pada perlakuan kontrol negatif ini adalah 2,50 gram, dan untuk kontrol positif adalah 2,25 gram. Selanjutnya untuk rata-rata pertambahan berat badan mencit perlakuan dosis I adalah 2,00 gram, dosis II 4,25 gram, dosis III 1,50 gram, dan

dosis IV adalah 2,25 gram. Hasil ANOVA menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 2 minggu setelah aklimatisasi tidak berpengaruh terhadap penambahan berat badan mencit.

Perlakuan berikutnya setelah pemberian ekstrak daun sirsak selama 2 minggu adalah mencit diberi perlakuan pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) dan DMBA selama 6 minggu. Rata-rata penambahan berat badan mencit dari aklimatisasi sampai dengan pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 6 minggu dan pemberian 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) selama 4 minggu yaitu pada perlakuan kontrol negatif ini adalah 3,50 gram, dan untuk kontrol positif adalah 4,00 gram. Selanjutnya untuk rata-rata penambahan berat badan mencit perlakuan dosis I adalah 2,00 gram, dosis II 5,25 gram, dosis III 1,00 gram, dan dosis IV adalah 0,25 gram. Berikut ini merupakan diagram penambahan berat badan mencit dari aklimatisasi sampai dengan pemberian ekstrak daun sirsak selama 6 minggu dan DMBA selama 4 minggu selama (Diagram 4.2):

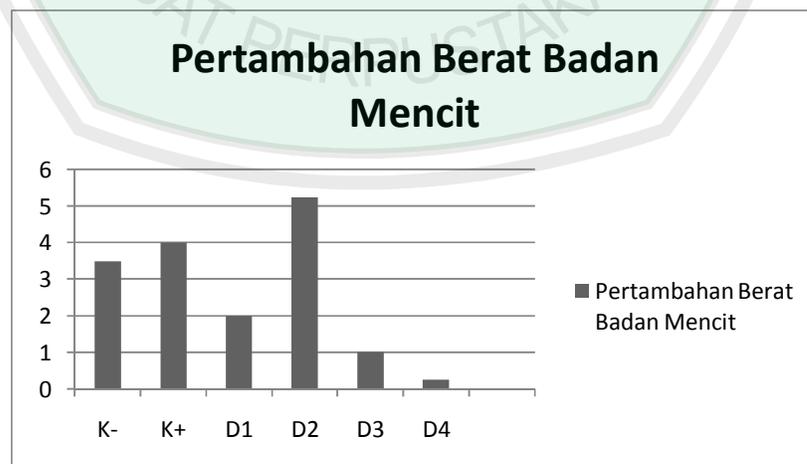


Diagram 4.2 Pertambahan berat badan mencit selama aklimatisasi sampai dengan pemberian ekstrak 4 minggu dan DMBA 4 minggu

Hasil ANOVA menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 6 minggu dan pemberian 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) secara in vivo selama 4 minggu setelah aklimatisasi ini berpengaruh terhadap penambahan berat badan mencit. Pada perlakuan 2 (kontrol positif) yaitu tidak diberi ekstrak daun sirsak, tetapi diberi DMBA ini juga menunjukkan kenaikan berat badan yang diduga karena adanya penumpukan cairan pada rongga perut (asites). Hal ini berarti pada dosis 1 (100 mg/kgBB) dikatakan sudah bisa menaikkan berat badan mencit yang diinduksi DMBA dan tidak terjadi asites, begitu juga dengan dosis 2 dan dosis 3 tidak mengalami asites, namun yang paling efektif menaikkan berat badan mencit adalah dosis 2. Sedangkan pada dosis 4 ini justru menurunkan berat badan mencit hal ini dimungkinkan karena dosis ini terlalu tinggi sehingga justru bersifat toksik.

Berdasarkan hasil pengamatan yaitu pada perlakuan kontrol positif ini mengalami kenaikan berat badan yang cukup banyak, namun belum dapat dipastikan bahwa penambahan berat badan pada mencit yang terkena kanker ini memang penambahan berat badan yang sehat, dan kemungkinan penambahan berat badan pada mencit kanker ini bisa dikarenakan terdapat cairan didalam tubuhnya. Hal ini dibuktikan ketika dilakukan pembedahan pada mencit kontrol positif yang telah mengalami kematian sebelum rongga perut yang terbukti dari ciri fisik sebelumnya adalah perutnya buncit (Gambar 4.4).

Penumpukan cairan pada rongga perut ini hanya terjadi pada mencit kontrol positif yaitu mencit yang terkena kanker, berat badan tinggi namun bukan berat yang sehat, tapi karena ada penumpukan cairan rongga perut yang diduga

karena kanker hepar sehingga hepar mengalami kerusakan. Menurut Sarjadi (1999) menyatakan bahwa kanker hepar ditandai dengan Nyeri akut karena pendarahan dari tumor, *acites* (penumpukan cairan di rongga perut), nafsu makan menurun dan muncul *ikterus* (kuningan).



Gambar 4.5 Pembedahan mencit yang mengalami penumpukan cairan pada bagian tubuhnya

Ascites atau asites adalah meningkatnya jumlah cairan intra peritoneal. Penyebab ascites ini adalah adanya gangguan hati yang paling kronis tetapi dapat juga disebabkan oleh penyakit lain. Asites akibat penyakit hati disebabkan oleh tekanan tinggi dalam pembuluh darah hati (hipertensi portal) dan tingkat albumin yang rendah (Dalimarhta, S., 2004).

Ketika hepar kehilangan kemampuannya membuat protein albumin, air menumpuk pada kaki (edema) dan abdomen (ascites). Faktor utama asites adalah peningkatan tekanan hidrostatis pada kapiler usus. Edema umumnya timbul setelah timbulnya asites sebagai akibat dari hipoalbuminemia dan resistensi garam dan air (Price, 2006).

4.2.2 Morfologi Eksternal Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Pengamatan morfologi tubuh mencit pada awal perlakuan yaitu tubuh masih terlihat sehat, bulu masih seperti semula, tidak terjadi kerontokan bulu, dan tidak ada kecacatan pada tubuh mencit. Mulai terlihat adanya perbedaan ketika pemberian ekstrak minggu ke 4 dan DMBA pada minggu ke 2, yaitu pada mencit perlakuan dosis 1 ini ada yang mengalami kecacatan pada bagian kakinya, kemudian mencit kontrol positif ini juga mulai terlihat adanya perbedaan bulu yaitu bulu mencit terlihat berdiri. Kemudian pada pemberian ekstrak minggu ke 6 dan DMBA minggu ke 4 ini mulai ada perbedaan yang cukup terlihat banyak, yaitu pada mencit kontrol positif menunjukkan adanya bulu mencit yang terlihat mulai tipis, perutnya membesar, dan bulu disekitar mulut mulai rontok. Perlakuan dosis 1 juga menunjukkan perbedaan yaitu terlihat adanya kerontokan bulu pada bagian kepala (Gambar 4.1).

Kerontokan bulu yang terjadi pada mencit ini diduga karena pemberian DMBA dosis 20 mg/kgBB tidak hanya menimbulkan kanker hepar saja, namun juga dapat menimbulkan kanker yang lain misalnya saja kanker kulit yang ditandai dengan adanya kerontokan bulu yang terjadi pada bagian kepala, mulut dan wajah mencit. Karsinogen DMBA ini banyak digunakan dalam penelitian mengenai kanker kulit dan kanker payudara. Senyawa ini tergolong *indirect acting carcinogen* atau prokarsinogen yang memerlukan aktivasi metabolik (Ranasasmita, 2008).

Hadist dibawah ini menjelaskan bahwasanya jika dalam hati itu terdapat

suatu penyakit, maka penyakit yang ada di hati itu akan mengakibatkan penyakit pada organ yang lainnya juga adalah sebagai berikut:

أَلَا وَإِنَّ فِي الْجَسَدِ مُضْعَةً إِذَا صَلَحَتْ صَلَحَ الْجَسَدُ كُلُّهُ ، وَإِذَا فَسَدَتْ فَسَدَ الْجَسَدُ كُلُّهُ . أَلَا وَهِيَ الْقَلْبُ

Artinya: “Ingatlah bahwa di dalam jasad itu ada segumpal daging. Jika ia baik, maka baik pula seluruh jasad. Jika ia rusak, maka rusak pula seluruh jasad. Ketahuilah bahwa ia adalah hati ” (HR. Bukhari no. 52 dan Muslim no. 1599).

Berdasarkan hasil penelitian telah diketahui bahwasanya selain kanker hepar, juga terdapat penyakit yang lainnya yaitu adanya kerontokan bulu. Hadist diatas telah dijelaskan bahwasanya jika hepar itu rusak maka akan rusak pula seluruh tubuhnya. Apabila hepar itu mengalami gangguan fungsinya, maka akan mempengaruhi terhadap organ yang ada didalam tubuh lainnya. Salah satu bahan yang menyebabkan kanker adalah 7,12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA).

4.2.3 Anatomi Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Pengamatan anatomi hepar mencit, maka terlihat adanya perbedaan terhadap warna hepar mencit, yaitu pada mencit perlakuan kontrol negatif terlihat warna hepar mencit adalah normal (berwarna merah hati), kemudian pada perlakuan kontrol positif ini terdapat perbedaan warna hepar mencit yaitu berwarna merah agak pudar kecoklatan. Selanjutnya pada perlakuan dosis I, warna hepar ini adalah berwarna merah agak coklat tua, dan pada hepar mencit perlakuan dosis II yaitu hepar normal berwarna merah hati. Mencit perlakuan dosis III ini, hepar berwarna normal yaitu seperti pada hepar mencit kontrol

negatif, dan hepar mencit dosis II yaitu berwarna merah hati. Mencit perlakuan dosis IV ini mempunyai warna hepar yang sangat berbeda dengan perlakuan lainnya yaitu hepar berwarna hitam, yang dikarenakan hepar ini teramati pada saat mencit sudah mati, jadi pigmen warna pada hepar ini sudah berubah.

Perbedaan yang juga terjadi pada anatomi hepar ini yaitu hepar kontrol positif dan dosis 1 ini mengalami fibrosis, yaitu munculnya lobus-lobus kecil sehingga tampak mempunyai banyak lobus kecil. Sedangkan pada hepar kontrol negatif dan dosis 2, dosis 3 ini mempunyai lobus yang normal (Gambar 4.2).

Pada sirosis hepatis, jaringan hati yang normal digantikan oleh jaringan parut (fibrosis) yang terbentuk melalui proses bertahap. Jaringan parut ini mempengaruhi struktur normal dan regenerasi sel-sel hati. Sel-sel hati menjadi rusak dan mati sehingga hati secara bertahap kehilangan fungsinya (Sease, 2008).

Permukaan warna hepar menjadi lebih pucat, dan penambahan jaringan fibrosis ini menunjukkan bahwa hepar mengalami degenerasi. Perbedaan warna hepar yang terjadi pada permukaan hati merupakan salah satu indikasi bahwa hati mengalami degenerasi, sehingga dapat menurunkan kemampuan hati dalam memperbaiki sel yang rusak (Ressang, 1984). Hal ini diduga karena pada kelompok kontrol positif ini hanya diberi pakan namun tidak diberi ekstrak daun sirsak dan pada dosis 1 ini mempunyai konsentrasi yang sedikit sehingga kurang cukup mendapat asupan nutrisi yang dapat membantu regenerasi.

Pengamatan anatomi hepar pada mencit yang diberi ekstrak daun sirsak pada dosis 2 dan 3 ini menunjukkan adanya perbaikan kerusakan hati yang bervariasi, warna yang ditunjukkan adalah coklat kemerahan dan tidak mengalami

fibrosis. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak sebagai pencegahan kanker pada kelompok ini dapat memberikan efek perbaikan pada hati yang telah diinduksi DMBA. Kandungan nutrisi pada ekstrak daun sirsak, yaitu vitamin, mineral, dan asam lemak dapat membantu proses regenerasi sel. Kamath (1996) menyatakan bahwa nutrisi yang baik, konsumsi yang seimbang antara kalori, protein, lemak, karbohidrat, vitamin, serta mineral dapat membantu hati yang rusak untuk meregenerasi.

Hepar adalah organ terbesar dan mempunyai fungsi metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan. Hepatosit merupakan sel utama yang bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak diantara sinusoid yang terisi darah dan empedu. Hepar mendapat darah dari vena porta dan arteri hepatica, kemudian disalurkan melalui vena sentralis dan vena hepatica kedalam vena cava (Lu, 1995).

Berdasarkan letaknya terhadap suplai darah dari arteri hepatic, maka parenkim asinus dibagi menjadi 3 zona yaitu zona 1 (periportal), zona 2 (midzonal) dan zona 3 (zona sentral). Zona 1 adalah daerah paling dekat dengan suplai darah dari arteri hepatic, sedangkan zona 3 adalah asinus hepar yang paling dekat dengan vena sentralis. Pembagian zona ini sangat berarti secara fungsional karena mempengaruhi gradient komponen didalam darah dan hepatosit, yang meliputi: kadar oksigen darah dan heterogenitas kadar protein di dalam hepatosit (Lu, 1995). Dengan demikian dapat diduga bahwa munculnya penambahan berat badan pada mencit perlakuan kanker yang mengalami asites, terjadi perubahan

warna hepar menjadi pucat, dan mengalami fibrosis ini ada kaitannya dengan suplai kadar oksigen darah.

4.2.4 Histologi Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang Diinduksi 7, 12 Dimetilbenz (α) Antrasen (DMBA) Secara In Vivo

Pengamatan histologi hepar mencit betina dilakukan dengan blok paraffin menggunakan metode pewarnaan Hematoxylen-Eosin. Pengamatan sel melalui pewarnaan HE dapat menunjukkan bagian sel hepar terlihat jelas (gambar 4.3). Pengamatan histologi hepar diatas dapat diketahui bahwa kisaran rerata tingkat kerusakan sel hepar yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) pada kelompok perlakuan D1, D2 dan D3 masing-masing adalah 14,07%, 3,76% dan 2,36%, dan pada D4 ini terjadi kerusakan yang cukup banyak karena organ diambil dalam keadaan mencit mati sedangkan rerata pada kelompok kontrol positif (tanpa pemberian ekstrak daun sirsak) sebesar 31,09% (Lampiran 5).

Hasil ANOVA (Tabel 4.6) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) memberikan hasil yang signifikan dalam memperbaiki sel hepatosit. Untuk membandingkan antar perlakuan (D2 dan D3) dengan mencit kontrol positif ini diuji dengan menggunakan uji Duncan (Tabel 4.7) dan didapatkan hasil yang tidak signifikan, artinya sel hepar pada mencit yang diinduksi DMBA sudah kembali normal. Hal ini menjelaskan bahwa pemberian ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada mencit yang diinduksi DMBA telah mampu menurunkan kerusakan sel hepar yang berupa nekrosis dan dapat mengembalikan kondisi struktur sel hepar pada keadaan normal.

Berdasarkan gambar 4.3 hasil histologi hepar, telah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan tingkat kerusakan sel hepar. Berikut ini merupakan diagram rerata tingkat kerusakan sel hepar yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 8 minggu dan DMBA selama 6 minggu yaitu (Diagram 4.3):

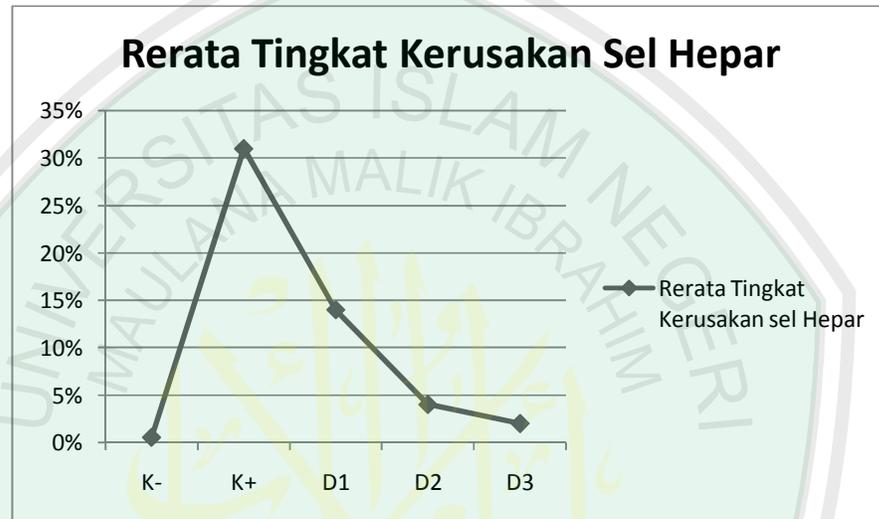


Diagram 4.3 Rerata tingkat kerusakan sel hepar yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) selama 8 minggu dan DMBA selama 6 minggu

Kondisi kanker pada hewan coba didapat dengan menginjeksi mencit dengan DMBA. Injeksi DMBA diberikan secara intravena dengan dosis tunggal 20 mg/kgBB sebanyak 0,1 ml. Dosis DMBA untuk penyebab kanker ini adalah dosis 20 mg/kgBB yang diberikan setiap 2 kali dalam 1 minggu dan diberikan selama 6 minggu.

Senyawa DMBA merupakan suatu karsinogen. DMBA memiliki 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. DMBA 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* (Kaipparettu *et al.* 2009). 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, kanker kulit dan kanker hepar (Dandekar *et al* 1986).

Pemeriksaan kerusakan sel hepar dapat dilihat dari hasil pemeriksaan histologis berupa terbentuknya degenerasi, nekrosis, karioreksis, dan kariolisis. Kanker hati ditandai dengan kerusakan pada sel hepar, dan biasanya jika sel kanker mengalami pertumbuhan sekunder, maka hepar akan membesar dan abnormal (Syahrizal,2008 dan Oktavianti, 2005). Abnormalitas sel biasanya ditandai dengan adanya nekrosis. Ciri-ciri dari sel yang mengalami nekrosis antara lain keluarnya isi sel (sel kosong). Proses nekrosis sel dapat muncul sebagai respon terhadap rangsangan spesifik misalnya stres oksidatif. Stres oksidatif adalah suatu gangguan keseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang menyebabkan rusaknya sel potensial (Moodie, 2004).

Nekrosis adalah kematian sel yang terjadi secara tidak alami. Pengaruh nekrosis terhadap sel antara lain, sel akan membengkak, kemudian sel menjadi rusak, sel yang mengalami kerusakan ini tidak dihancurkan oleh fagosit sehingga dapat merusak sel tetangga (inflamasi). Sedangkan apoptosis merupakan kerusakan sel yang terprogram jadi ukuran selnya tetap, sel yang rusak langsung

ditelan oleh fagosit karena adanya sinyal dan tidak mengganggu atau merusak sel tetangga (inflamasi) (Kresno, 2011).

Price (2005) menyatakan bahwa nekrosis mempunyai tingkatan, diantaranya: inti sel menyusut atau mengerut yang disebut *piknosis*, inti hancur yang dapat membentuk fragmen-fragmen materi kromatin yang tersebar di dalam sel yang disebut sebagai *karioeksis*, dan inti sel yang mati tidak dapat diwarnai lagi yang disebut *kariolisis*.

Sel hepar pada mencit kelompok normal terlihat terisi penuh oleh sel-sel hepatosit yang tersebar rata. Sedangkan pada kelompok kontrol positif (tidak diberi ekstrak daun sirsak) yaitu mencit kanker yang diinduksi DMBA dengan rata-rata persentase 31,09% (Gambar 4.1) terdapat ruang-ruang kosong (sedikitnya jumlah sel hepatosit). Ruang-ruang kosong ini disebabkan karena sel hepatosit mengalami lisis sehingga inti sel yang mati tidak bisa terwarnai atau kariolisis (Kanter, 2003). Jumlah sel hepatosit yang sedikit menunjukkan adanya gangguan metabolisme hepar sehingga menyebabkan terjadinya kanker hepar. Pada kelompok perlakuan pemberian ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) menunjukkan adanya perbaikan sel hepatosit dibandingkan dengan kelompok perlakuan mencit kanker (kontrol positif).

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Inti sel yang mati dapat terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Inti menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-segmen (karioreksis) dan kemudian sel menjadi eosinofilik (kariolisis). Sel hepar

yang mengalami nekrosis dapat meliputi daerah yang luas atau daerah yang kecil (Bhara, 2009).

Nekrosis yang terjadi pada pengamatan preparat hepar ini yaitu paling banyak banyak terjadi nekrosis adalah pada mencit kontrol positif yaitu mencapai 31,09%. Artinya nekrosis yang terjadi tidak sampai keseluruhan, sehingga nekrosis yang terjadi pada pada perlakuan ini adalah termasuk nekrosis fokal.

Pada kelompok perlakuan dosis 1 dengan rata-rata 14,01% lebih besar kerusakannya dibandingkan dengan kelompok dosis 2 dan kelompok dosis 3 yang masing-masing memiliki rata-rata 3,76% dan 2,36% dimungkinkan bahwa jumlah metabolit sekunder berupa acetogenin yang terkandung pada ekstrak daun sirsak dosis 1 belum cukup untuk menghasilkan antikanker yang dibutuhkan untuk mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas pada hewan coba yang diinjeksi DMBA, akan tetapi setelah diuji antara mencit kontrol dengan mencit perlakuan mendapatkan hasil yang signifikan. Jadi, dapat diambil kesimpulan bahwa dosis optimum yang mampu bertindak sebagai antikanker yaitu acetogenin yang terkandung pada ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada dosis 3 (200 mg/kgBB).

Kerusakan sel akibat pertumbuhan sel kanker, dapat dicegah dengan mengkonsumsi ekstrak daun sirsak yang mengandung senyawa *acetogenin*. Proses pencegahan ini termasuk jalan ikhtiar untuk mengantisipasi dampak dari peningkatan radikal bebas setelah pemberian DMBA. Rasulullah SAW memerintahkan kepada umatnya untuk berobat di saat tertimpa penyakit sebagai ikhtiar untuk menyembuhkan penyakitnya, seperti hadits shohih yang

diriwayatkan oleh Imam Ahmad, Ibn Hibban, dan Imam Al-Hakim dari Usamah bin Syarik At-Taghabi:

” تداووا يا عباد الله فان الله لم يضع داء الا وضع له شفاء الا داء واحدا: الهرم“

Artinya: *“Berobatlah kalian hai hamba Allah, sesungguhnya Allah SWT tidak menjadikan penyakit melainkan Dia menjadikan pula obat baginya kecuali penyakit yang satu: tua”* (HR. Ahmad dan Al-Bukhori).

Berdasarkan hadist diatas Rosulullah mensunnahkan kepada umatnya untuk senantiasa berikhtiar dengan cara berobat ketika ditimpa penyakit dan agar tidak hanya sebatas tawakkal kepada Allah atas apa yang dideritanya. Pengobatan penyakit yang diderita makhlukNya merupakan jalan ikhtiar, sedangkan penyembuhan penyakitnya adalah dari takdir Allah semata. Sejalan dengan pendapat ulama as sholeh *الانسان بالتخير والله بالتقدير* manusia adalah sebatas berusaha dan Allah-lah yang menentukannya (Al-Hanafi, 2006).

Perlakuan mencit dosis 4 yaitu dengan pemberian ekstrak daun sirsak 250 mg/kgBB ini menyebabkan mencit mati dengan indikasi adanya kerontokan bulu dibagian kepala dan mulut, dan juga menurunnya berat badan mencit sehingga pada mencit dosis 4 rata- rata berat badan mencit pada akhir perlakuan sebelum mencit mati adalah 11 gram. Penurunan berat badan mencit ini mulai terlihat setelah diberi perlakuan ekstrak daun sirsak minggu ke 3 dan DMBA minggu 1. Kematian pada mencit dosis 4 ini diduga karena dosis ekstrak daun sirsak 250 mg/kgBB ini konsentrasinya terlalu tinggi sehingga yang awalnya bertindak sebagai antioksidan maka akan berubah menjadi prooksidan.

Menurut Cotelle 2001 menyatakan bahwa besar konsentrasi antioksidan yang ditambahkan dapat berpengaruh pada laju oksidasi. Pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan grup fenolik sering lenyap bahkan antioksidan tersebut menjadi prooksidan. Pengaruh jumlah konsentrasi pada laju oksidasi tergantung pada struktur antioksidan, kondisi dan sampel yang akan diuji. Prooksidan adalah senyawa yang dapat mengoksidasi senyawa seperti lipid secara berlebih pada membran sel.

Dalam sebuah hadist telah disebutkan bahwasanya, Allah telah menciptakan segala penyakit itu sudah ada obatnya yaitu sebagai berikut:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنْ دَاءٍ إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “ Sesungguhnya Allah tidak menurunkan penyakit, melainkan telah pula menurunkan obatnya” (H. R Bukhori Muslim) (Al- Jauziyah, 2008).

Penelitian ini mencoba untuk memanfaatkan hasil alam khususnya untuk pencegahan penyakit kanker. Dalam hadist ini telah dijelaskan bahwasanya Allah itu menurunkan suatu penyakit pasti ada obatnya, sehingga tugas kita sebagai manusia adalah mencari alternatif obat yang dapat digunakan untuk menyembuhkan suatu penyakit. Diantaranya adalah meneliti berbagai tanaman yang ada di alam yang dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk mencegah dan menyembuhkan suatu penyakit.

Hadist senada juga diriwayatkan oleh imam Muslim dalam kitab shohihnya dari hadist Abu Zubair yang diriwayatkan dari Jabir bin Abdullah bahwa Nabi Muhammad SAW bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَاءٌ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: “ Setiap penyakit ada obatnya. Jika obat yang tepat diberikan, dengan izin Allah penyakit itu akan sembuh” (HR. Ahmad dan Hakim) (Al-Jauziyah, 2008).

Berdasarkan hasil penelitian bahwasanya pada dosis yang terlalu tinggi justru menyebabkan suatu penyakit. Dalam hadist diatas telah disebutkan bahwasanya obat itu akan dapat menyembuhkan suatu penyakit jika diberikan dengan tepat. Maksud dari kata “obat yang tepat diberikan” adalah obat yang sesuai dengan dosis akan menyembuhkan suatu penyakit. Oleh karena itu dalam penelitian ini kami mencari dosis pemberian ekstrak daun sirsak dapat menghambat pertumbuhan sel kanker sehingga efektif untuk mencegah terjadinya penyakit kanker.

Alam semesta dan isinya ini merupakan ciptaan Allah SWT sebagai salah satu tanda kebesarannya. Diantara tanda-tanda kebesaran Allah adalah diciptakannya aneka macam tumbuh-tumbuhan yang mempunyai banyak manfaat bagi kehidupan manusia salah satunya yaitu tanaman yang dipergunakan sebagai obat. Sebagaimana firman Allah dalam surat Asy-syu'ara ayat 7- 8 berikut ini:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾

Artinya:” Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah dan kebanyakan mereka tidak beriman” (QS. Asy- syu'ara: 7- 8).

Menurut Hasan (2008) menjelaskan ayat diatas yaitu yang dimaksud makanan yang baik adalah bukan hanya sekedar makanan untuk mengisi perut, tetapi yang penting apakah makanan itu dapat memelihara kesehatan tubuh.

Berdasarkan hasil penelitian bahwasanya ekstrak daun sirsak ini dapat digunakan sebagai antikanker. Ayat di atas menjelaskan kepada kita bahwasanya Allah telah menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang baik. Oleh karena itu manusia diharapkan untuk memperhatikan hal tersebut. Tumbuhan yang baik di atas bukanlah tumbuhan yang bagus dan enak rasanya, akan tetapi tumbuhan yang juga mengandung zat- zat yang bermanfaat untuk kesehatan manusia.

Allah menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan di muka bumi untuk memenuhi kebutuhan manusia baik digunakan sebagai makanan, minuman maupun sebagai obat. Terdapat banyak manfaat pada tumbuhan merupakan salah satu keagungan Allah dalam penciptaanya bagi orang-orang yang selalu berfikir, sebagaimana dijelaskan dalam surat Thaha ayat 53-54 :

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَّكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً
فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّنْ نَّبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾ كُلُوا وَارْعَوْا أَنْعَمَكُمُ إِنَّ فِي ذَلِكَ
لَآيَاتٍ لِّأُولِي النُّهَى ﴿٥٤﴾

Artinya: “Yang Telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang Telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam. Makanlah dan gembalakanlah binatang-binatangmu. Sesungguhnya pada yang demikian itu, terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah bagi orang-orang yang berakal” (Q.S Thaahaa: 53-54).

Menurut Rossidy (2008) menyatakan bahwasanya ayat diatas dengan jelas menerangkan bahwa tumbuhan diciptakan berjenis- jenis dan bermacam- macam. Keanekaragaman tumbuhan adalah fenomena alam yang harus dikaji dan dipelajari, untuk dimanfaatkan sepenuhnya bagi kesejahteraan manusia. Keanekaragaman tumbuhan juga fenomena alam yang merupakan bagian dari tanda- tanda kekuasaan Allah swt. Dan jelas bahwa tanda- tanda itu hanya dapat diketahui oleh orang- orang yang berakal.

Penelitian ini mencoba menggunakan tanaman yang baik dalam ayat diatas adalah ekstrak etanol daun sirsak untuk pencegahan penyakit kanker, karena dalam daun sirsak terdapat senyawa acetogenin yang dapat menghambat prolifersi sel kanker. Berdasarkan hasil penelitian ini telah diketahui bahwasanya daun sirsak mempunyai efek antikanker khususnya kanker hepar.

Acetogenin adalah senyawa *polyketides* dengan struktur 30–32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus *5-methyl-2-furanone*. Rantai *furanone* dalam gugus *hydrofuranone* pada C23 memiliki aktifitas sitotoksik, dan derivat *acetogenin* yang berfungsi sitotoksik adalah *asimicin*, *bulatacin*, dan *squamocin* (Zuhud, 2012).

Aktivasi inhibisi oleh *annonaceous acetogenin* ini member bukti bahwa *annonaceous acetogenin* bersifat sitotoksik dan ditemukan bersifat sitotoksik yang spesifik pada sel tumor tertentu sehingga dapat dikatakan bersifat antitumor. Lebih jauh lagi sifat inhibitorynya membuat *annonaceous acetogenin* juga bersifat sitotoksik pada sel kanker *multidrug resistant* (MDR). Sifat MDR disebabkan oleh peningkatan ekspresi P- gilkoprotein, sebuah transmembran 170 kDa yang

merupakan pompa obat yang dependen (bergantung) pada energy (Alali et al, 1999).

Acetogenins dapat menghambat ATP. Sel kanker membutuhkan banyak energi untuk pertumbuhan sehingga membutuhkan banyak ATP. Acetogenins masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria, dampaknya produksi energi di dalam sel kanker pun berhenti dan akhirnya sel kanker mati. Hebatnya acetogenins sangat selektif, hanya menyerang sel kanker yang memiliki kelebihan ATP. Senyawa itu tak menyerang sel-sel lain yang normal di dalam tubuh. Acetogenins mengganggu peredaran sel kanker dengan cara mengurangi jumlah ATP (Zuhud, 2012).

Annonaceous acetogenin merupakan inhibitor NADH pada enzim ubiquinone oxidoreductase. Enzim ini merupakan enzim esensial dalam sistem transport elektron yang memimpin ke proses selanjutnya yaitu fosforilasi oksidatif di dalam mitokondria. Sumber utamanya aktivitas biologi untuk aktivitas *annonaceous acetogenin* melibatkan interaksi dengan kompleks I mitokondrial (NADH: ubiquinone oxidoreductase) (Mc Laughlin *et al*, 2003).

4.2.5 Diameter Inti Sel Hepar Mencit Betina (*Mus musculus*) yang diinduksi 7, 12 dimetilbenz (α) antrasen (DMBA) secara *in vivo*

Pengamatan diameter inti sel hepar mencit betina dilakukan dengan blok paraffin menggunakan metode pewarnaan Hematoxylen-Eosin. Pengamatan sel melalui pewarnaan HE dapat menunjukkan bagian sel hepar dan intinya terlihat jelas (gambar 4.4).

Hasil pengamatan preparat hepar dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan diameter inti sel hepar pada tiap-tiap kelompok perlakuan yaitu antara perlakuan kontrol negatif, kontrol positif, D1, D2 dan D3 dan D4, masing-masing adalah memperlihatkan bentukan inti yang berbeda-beda dan pada D4 ini terjadi kerusakan yang cukup banyak karena organ diambil dalam keadaan mencit mati sehingga inti berbentuk tidak beraturan (Gambar 4.4). Berdasarkan gambar 4.4 hasil histologi sel hepar, telah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan diameter inti sel yang ditunjukkan dengan adanya bentukan inti yang berbeda yaitu pada kontrol negatif inti sel hepar terlihat berukuran besar dan berbentuk bulat. Sedangkan pada kontrol positif inti sel hepar terlihat berukuran kecil dan juga bulat.

Berdasarkan hasil pengamatan diameter sel hepar dapat diketahui bahwa kisaran rerata diameter inti sel hepar pada mencit kontrol negatif adalah 7,2950 dan yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) pada kelompok perlakuan D1, D2 dan D3 masing-masing adalah 4,4375, 6,5050 dan 7,0275 dan pada D4 ini terjadi inti berbentuk tidak beraturan karena organ diambil dalam keadaan mencit mati sedangkan rerata pada kelompok kontrol positif (tanpa pemberian ekstrak daun sirsak) sebesar 3,2375 (Diagram 4.4).

Hasil ANOVA menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) memberikan hasil yang signifikan dalam menghambat pengecilan inti sel hepatosit. Untuk membandingkan antar perlakuan (D2 dan D3) dengan mencit kontrol positif ini diuji dengan menggunakan uji Duncan dan didapatkan hasil yang tidak signifikan, artinya sel hepar pada mencit yang

diinduksi DMBA sudah kembali normal. Hal ini menjelaskan bahwa pemberian ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada mencit yang diinduksi DMBA telah mampu menghambat pengecilan inti sel hepar yang berupa ukuran inti normal dan dapat mengembalikan kondisi struktur sel hepar pada keadaan normal.

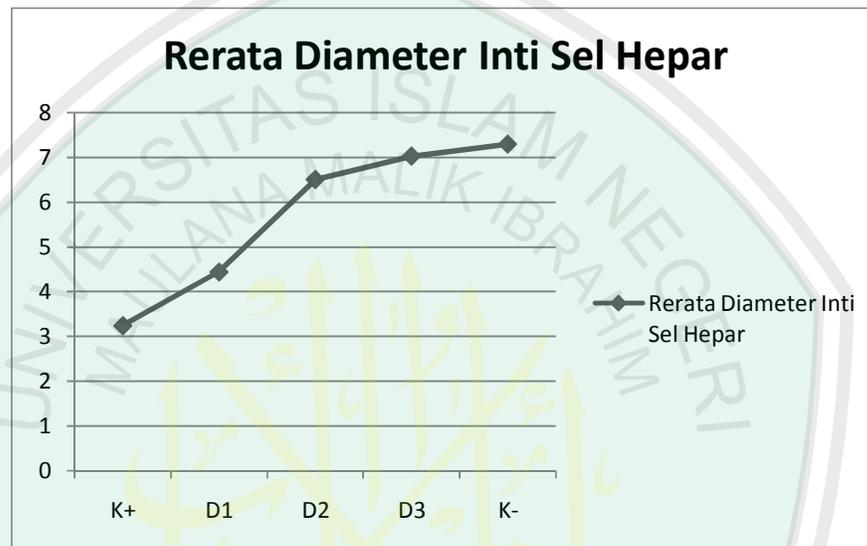


Diagram 4.4 Rerata diameter inti sel hepar yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) selama 8 minggu dan DMBA selama 6 minggu

Perlakuan dosis 1 juga menunjukkan adanya perbedaan yaitu inti berukuran kecil dan berbentuk bulat. Dosis 2 ini juga berbeda dengan perlakuan sebelumnya yaitu inti terlihat berukuran lebih besar dibandingkan dengan dosis 1 juga berbentuk bulat. Dosis 3 ini mempunyai tampilan preparat yang hampir sama dengan kontrol negatif yaitu, berukuran sedang (normal) dan berbentuk bulat.

Perbedaan bentukan inti ini disebabkan karena pada kontrol negatif inti lebih besar karena pada perlakuan ini sehat, yaitu tidak terkena kanker, sehingga diameter intinya normal, karena fungsi hepar yang sangat besar yaitu sebagai tempat metabolisme yang paling kompleks di dalam tubuh. Sedangkan pada

perlakuan kontrol positif inti terlihat lebih kecil karena mencit terkena kanker, sehingga diduga mengalami kerusakan berupa nekrosis tahap awal yaitu inti mengalami penyusutan (piknosis) maka diameter inti sel hepar terlihat kecil.

Price (2005) menyatakan bahwa nekrosis mempunyai tingkatan, diantaranya: inti sel menyusut atau mengkerut yang disebut *piknosis*, inti hancur yang dapat membentuk fragmen-fragmen materi kromatin yang tersebar di dalam sel yang disebut sebagai *karioeksis*, dan inti sel yang mati tidak dapat diwarnai lagi yang disebut *kariolisis*.

Sel mempunyai dua tugas utama yaitu bekerja dan berkembang biak. Bekerja bergantung kepada aktivitas sitoplasma sedangkan berkembang biak bergantung pada aktifitas intinya. Kematian sel yang terprogram (apoptosis) secara normal diperankan untuk menyediakan integritas jaringan dan organ (Tormo, 2003).

Pengaturan sel secara alamiah di dalam tubuh sudah diatur oleh Allah dalam keadaan seimbang, hal ini untuk memberikan kemaslahatan kepada umat manusia seperti yang tersirat dalam surat Al-Mulk ayat 3:

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا ۗ مَا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفَوتٍ ۗ فَارْجِعِ
الْبَصَرَ هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ﴿٣﴾

Artinya: Yang telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka Lihatlah berulang-ulang, Adakah kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang?(Q.S Al-Mulk: 3).

Berdasarkan penelitian ini telah diketahui bahwasanya sel kanker akan mengalami kerusakan pada tahap awal yaitu penyusutan inti. Ayat Allah di atas

menjelaskan bahwa segala sesuatu yang diciptakan oleh Allah dalam keadaan seimbang, namun sel kanker mempunyai bentukan inti yang tidak seimbang. Ayat Allah yang juga mengisyaratkan penciptaan makhluk-Nya dalam keadaan seimbang terdapat pada surat Al-Infithaar ayat 7-8. Dalam firman Allah swt. Telah disebutkan bahwasanya Allah telah menjadikan tubuh manusia dalam keadaan yang seimbang yaitu:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

Artinya: “Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang, dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu” (Al Infithar:7-8).

Menurut Syihab (2002) menyatakan bahwasanya Allah telah menciptakan manusia dan menyempurnakan pembentukan manusia yaitu menjadikan susunan tubuh yang seimbang, dan sesuai dengan apa yang telah dikehendaki oleh Allah swt. dalam menyusun tubuh manusia. Berdasarkan hasil penelitian, bahwasanya kanker terjadi karena pertumbuhan sel yang abnormal, cepat dan tidak terkedali ini sehingga merusak jaringan normal dan maksud dari ayat diatas adalah yaitu pada awalnya Allah swt. telah menjadikan susunan tubuh manusia dengan seimbang.

Perlakuan dosis 1 yaitu inti yang terlihat kecil, ini karena mengalami nekrosis tahap piknosis atau penyusutan inti sehingga sel berukuran kecil. Sedangkan pada dosis 2 ini juga berbeda dengan perlakuan sebelumnya yaitu inti terlihat lebih besar dibandingkan dosis 1 artinya sudah mulai ada perbaikan terhadap diameter inti sel hepar. Dosis 3 ini mempunyai tampilan preparat yang hampir sama dengan kontrol negatif yaitu inti berukuran normal dan berbentuk

bulat artinya pada dosis ini kerusakan sel sudah mampu dihambat sehingga inti sel terlihat normal.

Hepar adalah organ terbesar dan mempunyai fungsi metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan. Hepatosit merupakan sel utama yang bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak diantara sinusoid yang terisi darah dan empedu. Hepar mendapat darah dari vena porta dan arteri hepatica, kemudian disalurkan melalui vena sentralis dan vena hepatica kedalam vena cava (Lu, 1995).

Komponen struktur utama dari hepar adalah sel hepar atau hepatosit. Hepatosit tersusun berupa lempeng-lempeng yang saling berhubungan dan bercabang membentuk anyaman tiga dimensi. Hepatosit berbentuk polihedral, intinya bulat terletak ditengah berukuran besar, nukleolus dapat satu atau lebih dengan kromatin yang menyebar. Sering adanya dua inti, sebagai hasil pembagian yang tidak sempurna dari sitoplasma setelah terjadi pembelahan inti. Sitoplasmanya agak berbutir (Lu, 1995).

Bentuk inti sel hepar yang normal yaitu bulat dan berukuran besar, hal ini karena fungsi hepar sebagai tempat metabolisme yang berperan mengubah zat-zat makanan seperti: glukosa, asam amino, dan asam lemak menjadi senyawa-senyawa yang diperlukan untuk proses kehidupan seperti: sumber energi (ATP). Hepar adalah organ yang paling umum mengalami kerusakan. Hal ini disebabkan hepar menerima suplai darah dari vena porta sekitar 80%, yang mengalir dari saluran pencernaan. Bahan-bahan toksik dari saluran cerna seperti yang berasal

dari tumbuhan, fungi dan produk bakteri akan diabsorpsi kedalam pembuluh darah portal dan ditransfer ke hepar, karena hepar merupakan organ detoksikasi (MacLachlan dan Cullen 1995).

Acetogenin adalah anggota senyawa poliketida yang memiliki struktur C-34 atau C-37 rantai karbon tidak bercabang dan terikat pada gugus 2-propanol pada C-2 untuk membentuk suatu lakton. *Acetogenin* merupakan kumpulan senyawa aktif yang memiliki aktivitas sitotoksik di dalam tubuh dengan cara menghambat transpor ATP atau energi yang digunakan oleh sel kanker untuk berkembang biak. Senyawa sitotoksik sendiri adalah senyawa yang dapat bersifat toksik maupun sebagai obat untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker dan sel tumor yang ada di dalam tubuh (Zuhud, 2012).

ACGs merupakan zat sitotoksik poten dengan aktivitas antitumor, *insecticidal*, antifungi, antiparasit dan antibakteri. Target kerja senyawa ini adalah transport elektron mitokondria dengan kerja spesifik pada *NADH ubiquinone oxidoreductase (NADH-dehydrogenase atau complex I)*. Efek inhibisi ACGs lebih poten dibandingkan dengan inhibitor respiratori klasik seperti *rotenone* atau *piericidin A.12*. ACGs bertanggung jawab terhadap konversi NADH menjadi NAD⁺ dan membentuk adanya *proton gradient* pada bagian atas membrane dalam mitokondria. Hal ini mengakibatkan ketidakmampuan untuk menghasilkan ATP (Tormo, 2003).

Berdasarkan hasil pengamatan morfologi dan histologi hepar, maka dapat diketahui dosis yang optimal sebagai antikanker adalah dosis 3 yaitu 200 mg/kgBB ini mampu mempertahankan morfologi hepar normal (tidak terjadi

degenerasi dan fibrosis), mengurangi adanya nekrosis sel, dan menghambat terjadinya penyusutan inti sel. Namun, pada dosis 2 yaitu 150 mg/kgBB ini juga sudah bisa menaikkan berat badan, mempertahankan morfologi hepar, mengurangi adanya nekrosis, dan menghambat terjadinya penyusutan inti sel hepar, sehingga sebaiknya digunakan dosis rendah dulu yaitu 150 mg/kgBB karena pada dosis 3 yaitu 200 mg/kg BB ini terjadi penurunan berat badan.

Kesehatan sangatlah penting dalam kehidupan. Tanpa adanya kesehatan maka kita tidak dapat melakukan aktifitas sehari-hari dengan baik bahkan bisa juga tidak terlaksana sama sekali. Dibawah ini adalah hadits yang menerangkan tentang jaga lima sebelum datang yang lima:

اَعْتَنِمُ خَمْسًا قَبْلَ خَمْسٍ، حَيَاتِكَ قَبْلَ مَوْتِكَ، وَصِحَّتِكَ قَبْلَ سَقَمِكَ، وَفَرَاغَكَ قَبْلَ شُغْلِكَ،
وَسَبَابِكَ قَبْلَ هَرَمِكَ، وَغِنَاكَ قَبْلَ فُقْرِكَ. (رواه البيهقي عن ابن عباس)

Artinya: “Jagalah lima perkara sebelum datang lima perkara, hidupmu sebelum datang matimu, sehatmu sebelum datang sakitmu, waktu luangmu sebelum datang waktu sibukmu, masa mudamu sebelum datang masa tuamu, dan waktu kayamu sebelum datang waktu miskin” (H.R Baihaqi dari Ibnu ‘Abbas).

Waktu sehat sebelum jatuh sakit, yakni kita melakukan amal shaleh ketika dalam kondisi sehat, sebelum datang sakit yang membuat kita jadi tidak bisa optimal dalam melakukan kesalehan. Dalam hadist diatas telah dijelaskan bahwasanya Allah telah memerintahkan untuk menjaga kesehatan yaitu salah satunya dengan melakukan pencegahan kanker sebelum terkena kanker. Salah satu upaya yang dapat digunakan untuk pencegahan kanker adalah dengan menggunakan ekstrak daun sirsak sesuai dengan dosis yang tepat.