

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Tanaman Obat

Tanaman obat merupakan tanaman yang memiliki kandungan kimia yang dapat digunakan untuk pengobatan. Tanaman obat adalah sumber obat baru dan banyak dari obat-obatan modern diproduksi secara tidak langsung dari tanaman. Tanaman obat telah digunakan sebagai pengobatan tradisional oleh banyak kalangan di seluruh dunia. Tanaman obat ini dianggap sebagai sumber bahan pengembangan untuk dijadikan obat sintetik. Obat yang bersumber dari bahan alam (fitofarmaka) telah memainkan peran penting dalam pengembangan dunia pengobatan baik secara tradisional maupun modern (fitofarmako). Pentingnya obat tradisional telah diakui oleh *World Health Organization* (WHO) dan telah menciptakan standar untuk obat-obatan botani.<sup>11</sup>

##### 2.1.1.1 Tanaman Dewa

Tanaman dewa (*Gynura divaricata*) merupakan salah satu ramuan obat herbal yang terkenal dan biasanya dipergunakan dalam pengobatan bronkiitis, tuberkulosis paru, diabetes, sakit gigi, batuk berkepanjangan, dan rematik. Daun dewa adalah tanaman yang dapat dikonsumsi sebagai tanaman obat herbal.<sup>10</sup>

**Tabel 2.1 Taksonomi Tanaman Dewa**

<b>Taksonomi</b>	<b>Nama Latin</b>
Kingdom	<i>Plantae</i>
Family	<i>Asteraceae</i>
Subfamily	<i>Asteroideae</i>
Tribus	<i>Senecioneae</i>
Subtribus	<i>Senecioninae</i>
Genus	<i>Gynura</i>
Species	<i>Gynura divaricata</i>
Sinonim	<i>Gynura segetum</i> (Lour.) Merr
Nama umum	Daun Dewa, Beluntas Cina, dan Samsit
Bagian digunakan	Akar, batang, dan daun.

Keterangan: Taksonomi Tanaman Dewa (*Gynura divaricata*).<sup>7, 10</sup>

#### 2.1.1.1.1 Morfologi Daun Dewa

Daun dewa memiliki nama latin *Gynura divaricata*. Daun dewa adalah tanaman yang dapat dikonsumsi sebagai tanaman obat herbal.<sup>10</sup> Daun dewa disebut *Bai Bei San Qi* yang merupakan tanaman obat dan sumber makan baru di Cina serta dapat digunakan untuk pengobatan diabetes.<sup>12</sup> Tanaman ini merupakan salah satu ramuan obat herbal yang terkenal dan biasanya dipergunakan dalam pengobatan bronkiitis, tuberkulosis paru, diabetes, sakit gigi, batuk berkepanjangan, dan rematik. *Gynura divaricata* dapat tumbuh subur dan bertahan selama 15 hari pada kondisi tanah yang gembur. Suhu optimal untuk pertumbuhan *G. divaricata* berkisar 20-30°C. Tanaman ini dapat tumbuh baik dalam kondisi cahaya yang cerah serta tanah yang gembur kaya akan bahan organik. *G. divaricata* memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi daunnya yang sangat baik sehingga daun tanaman ini dapat dipetik beberapa kali setelah pemetikan pertama.<sup>10, 12</sup> Berikut merupakan ciri-ciri umum tanaman dewa:<sup>10</sup>

1. Secara umum, tanaman dewa yang berukuran panjang 15 cm memiliki batang yang kuat sehingga dapat digunakan sebagai stek.
2. Tanaman dewa memiliki 5 hingga 10 daun, dan berwarna hijau muda.

Batang dan daun tanaman dewa dapat digunakan sebagai teh untuk pengobatan diabetes. Daun dan pucuk daun *G. divaricata* dapat diolah sebagai makanan sup.<sup>10, 12</sup>



**Gambar 2.1** *Gynura divaricata*

Dikutip dari: Bioactive Components Of *Gynura Divaricata* And Its Potential Use In Health<sup>10</sup>

Senyawa kimia pada *G. divaricata* yaitu alkaloid, flavonoid, asam fenolat, terpenoid, polisakarida, serebrosida, asam lemak, dan sterol.<sup>9, 10, 12</sup> Selain itu, *G. divaricata* mengandung senyawa alkana, diterpen, diterpenoid, dan aldehyd. Senyawa kimia flavonoid dan asam fenolat pada *G. divaricata* lebih tinggi dibanding genus *Gynura* lainnya yang memiliki sifat antioksidan sehingga dapat menghambat proses karsinogenesis dengan cara menghambat pembentukan DNA.<sup>7</sup>

#### 2.1.1.1.2 Bioaktivitas dan Fungsi Farmakologis Daun Dewa

*G. divaricata* dapat menghambat aktivitas  $\alpha$ -amilase, glukosidase, dan dapat memiliki efek antihipertensi dengan mengurangi kadar endotelin serum dan selanjutnya meningkatkan nitrat oksida (NO) dan aktivitas superoksida dismutase (SOD). Selain itu, *G. divaricata* memiliki efek perlindungan pada kerusakan organ utama yang disebabkan oleh hipertensi serta memperlihatkan aktivitas hepatoprotektif dengan menurunkan aktivitas transaminase alanin glutamat oksaloasetat dalam serum, mengurangi degenerasi, dan nekrosis sel-sel hati.<sup>13</sup>

Bioaktivitas dan fungsi farmakologis pada *G. divaricata* sebagai berikut:<sup>10</sup>

##### 1. Aktifitas hipoglikemi

Kandungan senyawa polisakarida yang terdapat dalam *G. divaricata* memberikan efek anti-diabetes dengan cara menghambat peningkatan aktivitas disakarida. Asam fenolik dalam *G. divaricata* bertanggung jawab atas aktivitas hipoglikemi. Jumlah gugus caffeoyl yang melekat pada inti asam klorogenat penting untuk aktivitas penghambatan  $\alpha$ -glukosidase. Selain itu, ester metil dari isolat selalu menunjukkan efek penghambatan lebih signifikan pada  $\alpha$ -glukosidase. Flavonoid juga terbukti menunjukkan aktivitas penghambatan yang kuat pada PTP1B (*Protein Tyrosine Phosphatase 1B*).<sup>10</sup>

##### 2. Antioksidan

Radikal bebas reaktif menghasilkan degradasi protein, peroksidasi lipid yang produk akhirnya berupa malondialdehid (MDA), dan oksidasi DNA yang terkait penyebab penyakit kronis seperti diabetea, kanker, dan aterosklerosis.<sup>2, 10</sup> Senyawa polifenol dan flavonoid berperan penting sebagai antioksidan utama yang diisolasi dari *G. divaricata*. Flavonoid berfungsi sebagai antioksidan alami berdasarkan

jumlah dan pengaturan gugus hidroksil fenoliknya yang melekat pada struktur cincin aromatik. Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan adalah mengaktifkan enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) untuk menghambat radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel hati. Selain itu, asam fenolat juga ditemukan pada *G. divaricata* sebagai antioksidan alami. Senyawa lain yang terdapat pada *G. divaricata* yaitu asam klorogenat, asam 3,4-*dicafeoylquinic*, asam 3,5-*dicafeoylquinic*, dan asam 4,5-*dicafeoylquinic* yang memiliki aktivitas penghancuran radikal bebas.<sup>10</sup>

### 3. Antikanker

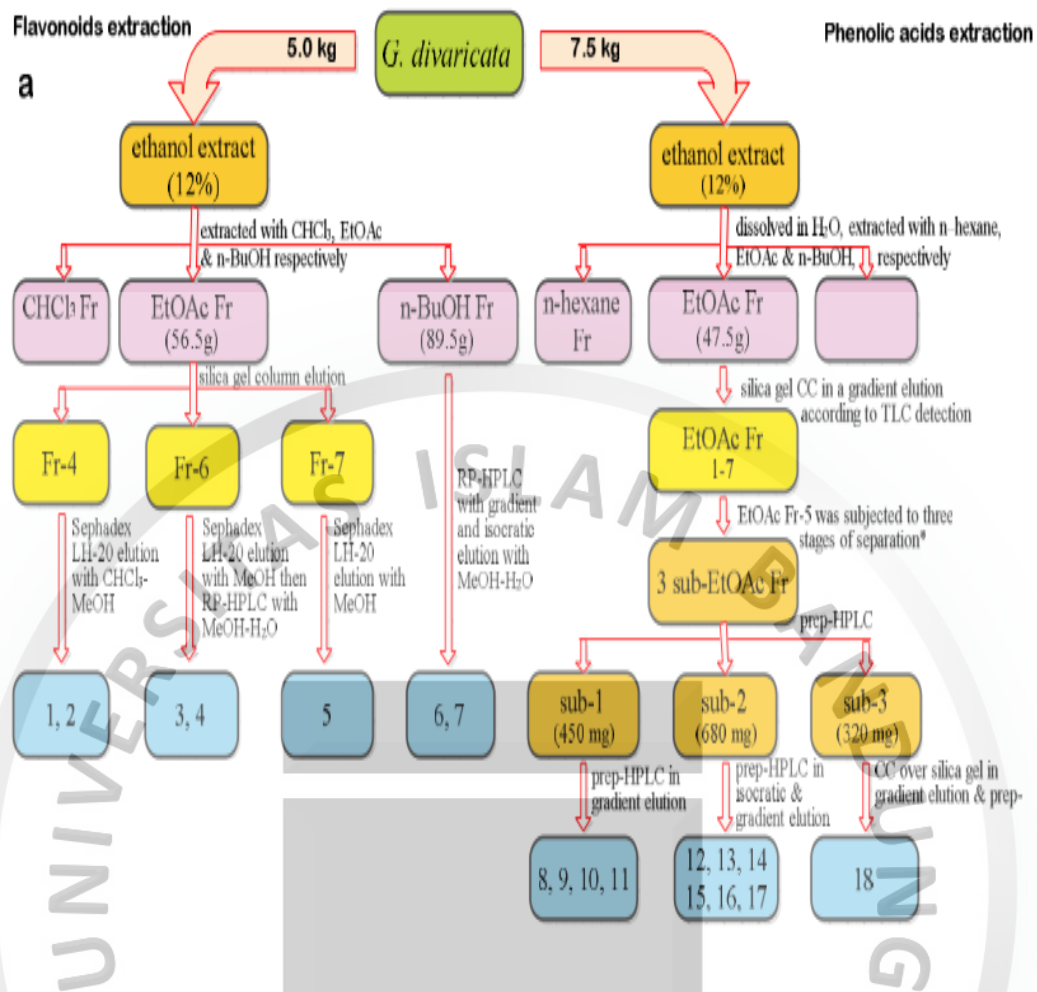
Polifenol memiliki karakteristik khas dengan cincin benzena yang mengandung satu atau lebih kelompok hidroksil. Adanya struktur ini dikatakan sebagai antioksidan yang dapat kita temukan dalam makanan sehari-hari. Polifenol diklasifikasikan menjadi dua kategori utama yaitu flavonoid dan non-flavonoid. Polifenol dapat mencegah kanker melalui berbagai mekanisme, diantaranya menghalangi aktivitas enzim yang mengubah mutasi gen.<sup>14</sup>

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder pada tanaman tingkat tinggi yang memiliki aktivitas antioksidan, antikanker dan antibakteri. Flavonoid bermanfaat untuk mengurangi resiko atau timbulnya beberapa kanker.<sup>10</sup> Senyawa flavonoid memiliki kemampuan proteksi terhadap kerusakan hati, antioksidan, antikanker, anti-inflamasi, dan aktivitas antibakteri.<sup>15</sup> Flavonoid terbagi menjadi quercetin, kaempferol, dan turunannya termasuk quercetin-3-O- $\beta$ -D-rutinoside, quercetin-3-O- $\beta$ -D-glukosida, kaempferol-3-O- $\beta$ -D-rutinoside, kaempferol-3,7-di-O- $\beta$ -D-glukosida dan sebagainya.<sup>10</sup>

Mekanisme penting flavonoid adalah menghambat aktivasi metabolisme karsinogen melalui interaksi enzim metabolisme fase I (sitokrom P450) di retikulum endoplasma halus dalam hati yang secara metabolis dapat mengaktifasi sebagian besar prokarsinogen yang dapat memicu karsinogenesis.<sup>3, 16</sup> Mekanisme lain dari flavonoid adalah menginduksi enzim metabolisme fase II seperti Superoksida dismutase (SOD), Glutathione S-Transferase (GST), Quinone Reductase (QR), dan Uridine Diphosphate-Glukoronosyl Transferase (UDP-GT), enzim ini berfungsi untuk mengurangi dan menghilangkan zat yang menyebabkan kanker dalam tubuh. Pembentukan radikal bebas dapat menyebabkan peningkatan ROS secara berlebihan yang menyebabkan kerusakan sel hati serta penurunan enzim SOD dalam tubuh. Dimana flavonoid ini dapat melibatkan proses detoksifikasi menggunakan enzim salah satunya SOD yang dapat menghambat pembentukan produk akhir dari peroksidasi lipid berupa malondialdehid (MDA) dan menekan kerusakan jaringan hati oleh radikal bebas.<sup>2, 9, 14, 16</sup>

Alkaloid merupakan kelompok pyrrolizidine yang terbagi menjadi integerrimine dan usaramine. Kandungan pada alkaloid diantaranya analgesik narkotik, morfin, kodein, apomorfin, agen anti mikroba seperti *sanguinarine*, *barberine* dan antikanker yang dapat mencegah pembentukan DNA.<sup>10</sup>

Senyawa kimia flavonoid dan asam fenolat pada *G. divaricata* lebih tinggi dibanding genus *Gynura* lainnya.<sup>9</sup> Senyawa flavonoid dan asam fenolat dapat diekstraksi dengan pelarut air maupun etanol sebagai berikut:<sup>10</sup>



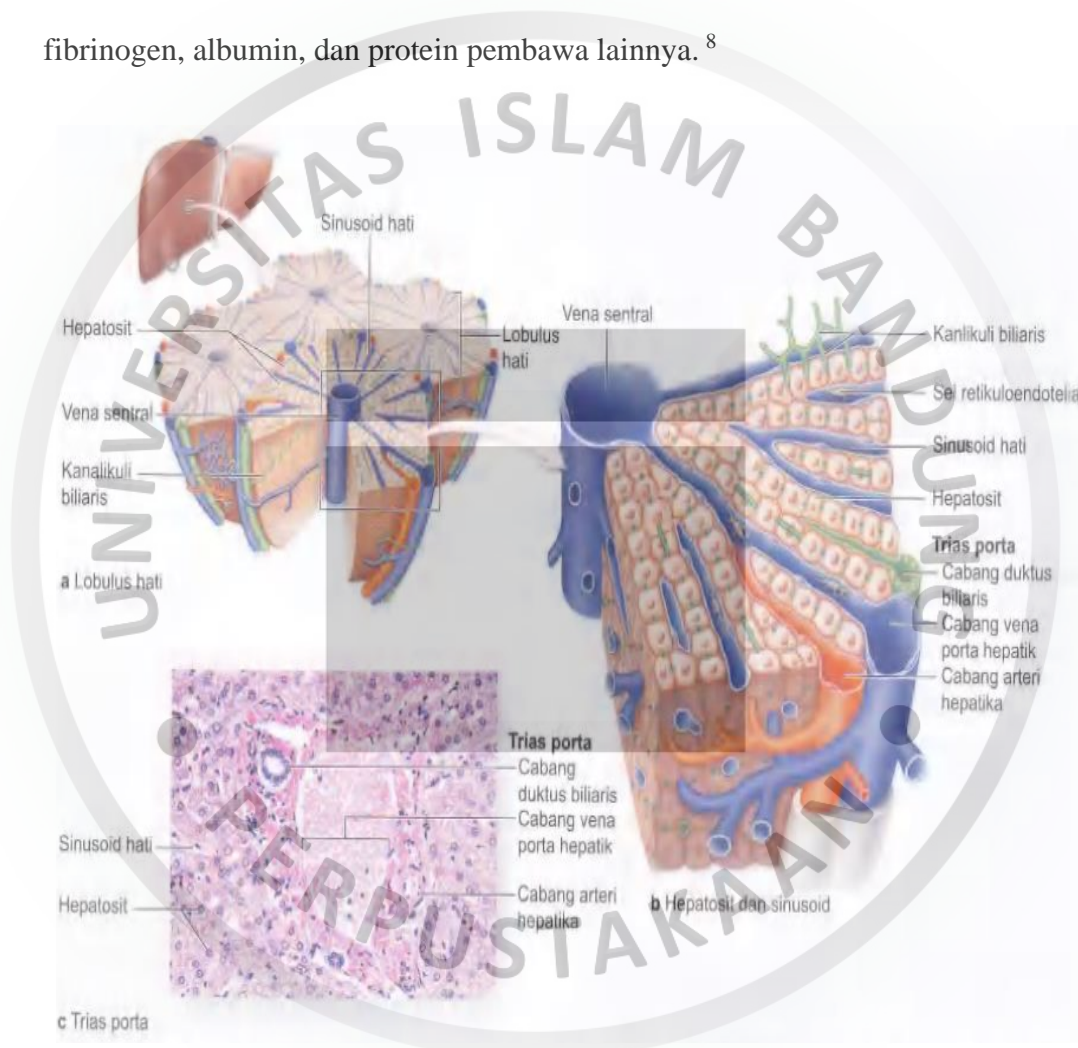
**Gambar 2.2** Langkah Ekstraksi dan Isolasi Flavonoid dan Asam Fenolat pada *Gynura divaricata*

Dikutip dari: Bioactive Components Of *Gynura Divaricata* And Its Potential Use In Health<sup>10</sup>

### 2.1.2 Organ Hati

Hati adalah organ sistem pencernaan dan organ dalam tubuh yang terbesar, menempati 2% bagian tubuh orang dewasa dengan berat 1,5 kg. Mikrostruktur hati terdiri 2 lobus dengan lobus kanan lebih besar dibandingkan lobus kiri.<sup>8</sup> Hati pada orang dewasa beratnya mencapai 1.400-1.600 gram dan memiliki suplai darah dari

beberapa pembuluh darah yaitu vena porta yang memberikan suplai darah 60-70% dan sisanya berasal dari arteri hepatic 30-40%. Vena porta, arteri hepatic, dan duktus biliaris merupakan bagian dari triad porta.<sup>17</sup> Hati memiliki peran penting dalam regulasi homeostasis tubuh yang terdiri dari biotransformasi, sintesis, respon imun, penyimpanan, dan metabolisme.<sup>18</sup> Hati memproduksi protein plasma seperti fibrinogen, albumin, dan protein pembawa lainnya.<sup>8</sup>

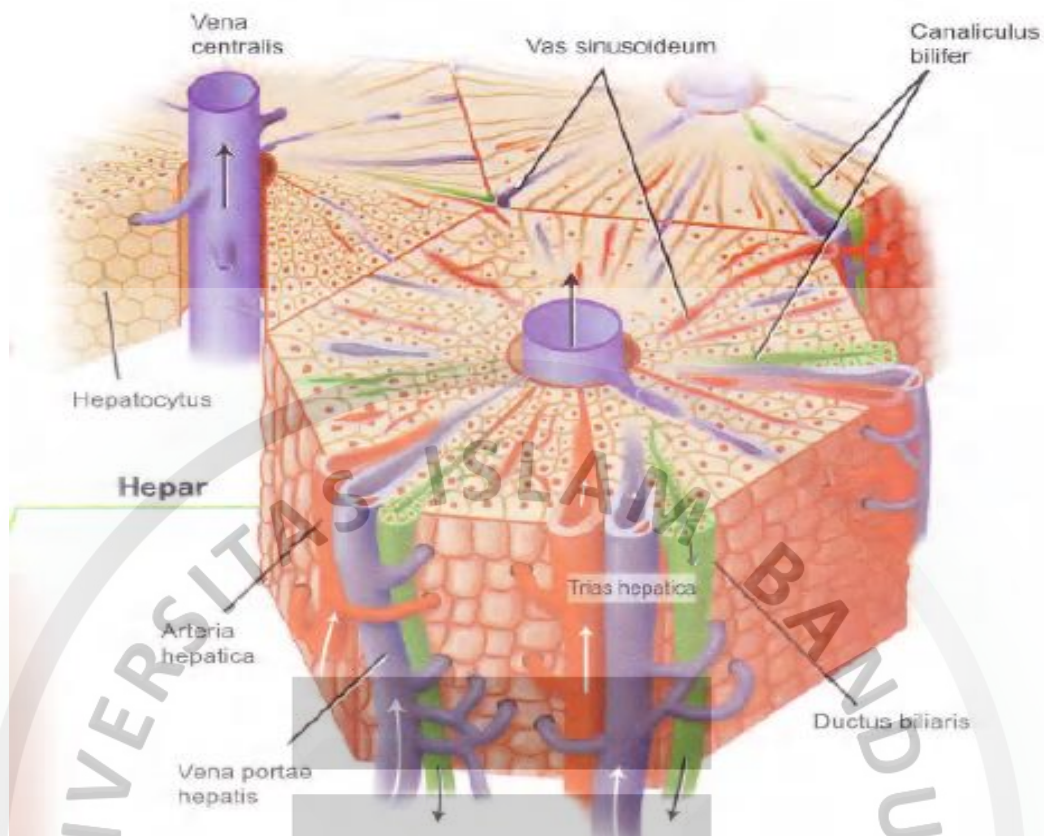


**Gambar 2.3 Mikrostuktur Hati**

(a) Diagram memperlihatkan sebuah vena sentral kecil yang menonjol melalui pusat setiap lobules hati dan sejumlah pembuluh darah di setiap tepi. Pembuluh perifer berkelompok membentuk saluran portal yang biasanya terdiri arteri hepatica, vena porta, dan duktus biliaris. Ketiga struktur ini disebut trias porta. (b) Kedua pembuluh darah di setiap lobulus membentuk sinusoid yang bermuara di vena sentralis. (c) Mikrograf komponen trias porta

Dikutip dari : Histological Dasar Junqueira Teks & Atlas <sup>8</sup>





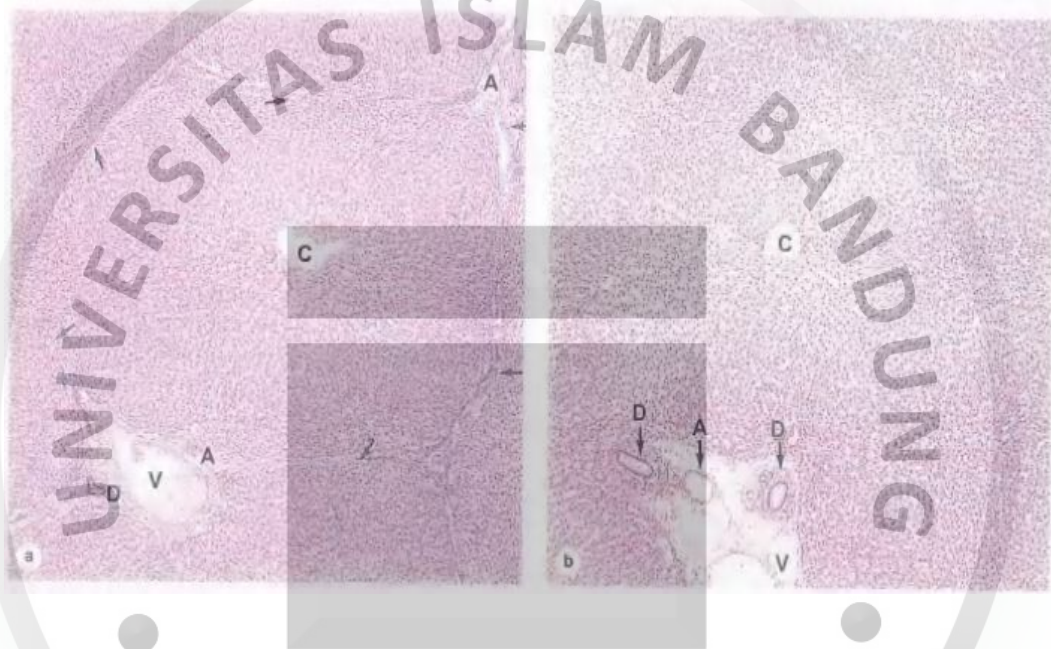
**Gambar 2.4 Sediaan Hati**

Dikutip dari : Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional<sup>19</sup>

### 2.1.2.1 Vena Sentral

Hati memiliki sel-sel hati disebut hepatosit yang tersusun radier sehingga akan membentuk lobulus hati. Pada lobulus hati terdapat 3-6 trias porta di bagian perifer dan suatu venula yaitu vena sentral di bagian pusatnya. Tria porta merupakan jaringan ikat yang membentuk suatu kanal dan terdiri atas cabang vena porta hepatic, cabang duktus biliaris, dan cabang arteri hepatica. Hepatosit akan membentuk lempeng yang saling berhubungan, dibagian lempengan tersebut akan membentuk suatu saluran melebar dan berkelok-kelok yang mengandung unsur

mikrovaskular yang disebut sinusoid hati.<sup>8, 19</sup> Sinusoid hati terdiri dari atas lapisan diskontinu sel endotel berfenestra sehingga lamina basalis terlihat berpori dan diskontinu.<sup>19</sup> Sel-sel endotel tersebut terpisah oleh hepatosit di bawahnya oleh lamina basal tipis yang diskontinu dan spatium perisinusoid.<sup>8, 19</sup> Di dalam celah akan terdapat mikrovili yang berfungsi untuk pertukaran antar sel dan plasma secara fisiologis.<sup>19</sup>



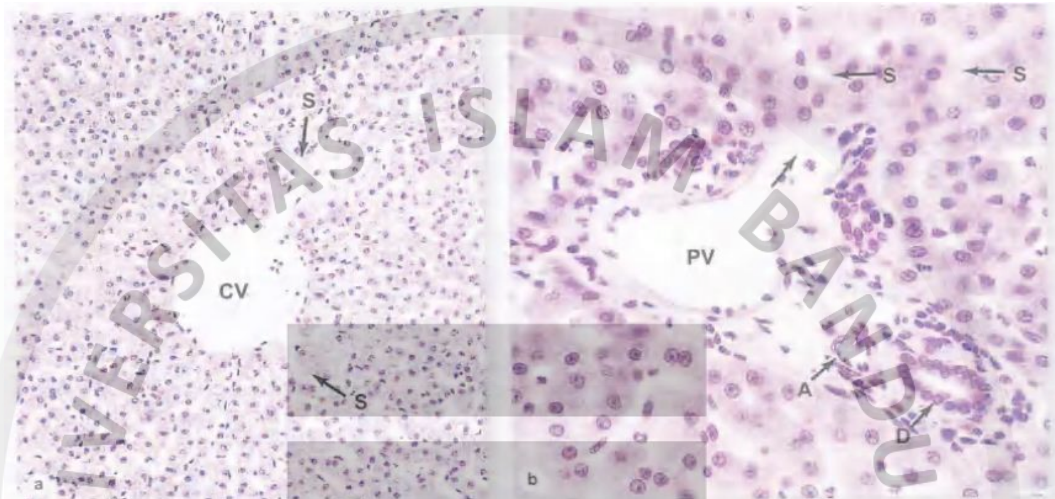
**Gambar 2.5 Lobulus Hati.**

(a): Lobulus hati sejumlah mamalia terpotong transversal, berbentuk unit poligonal dengan lempeng sel epitel yang disebut hepatosit yang menjalar dari vena sentral (C), dibatasi disemua sisinya oleh jaringan ikat. (b): Jaringan ikat perifer area porta dengan mikrovaskular dan cabang duktus biliaris kecil (D). Pembuluh darah di dekat cabang duktus biliaris adalah venula (V) dari vena porta dan arteriol (A) dari arteri hepatica.

Dikutip dari : Histological Dasar Junqueira Teks & Atlas<sup>8</sup>

Hati sebagian besar diperdarahi oleh vena porta yang kaya akan nutrisi dan sedikit oksigen sehingga suplai oksigen untuk hati berasal dari arteri hepatica. Vena porta akan bercabang lalu membentuk venula porta kecil dan bercabang kembali sehingga membentuk vena pendistribusi kecil lalu menuju celah portal dan

bermuara ke sinusoid. Sinusoid akan berpusat di pusat lobulus untuk membentuk vena sentralis. Vena sentralis ini akan bergabung dengan vena lainnya dan akhirnya akan membentuk dua hingga lebih vena hepatica sehingga membentuk vena cava inferior. Suplai oksigen ke hati akan ditambahkan yang berasal dari arteriol yang terbentuk dari percabangan arteri hepatica.<sup>8</sup>



**Gambar 2.6 Mikrovaskular Lobulus Hati.**

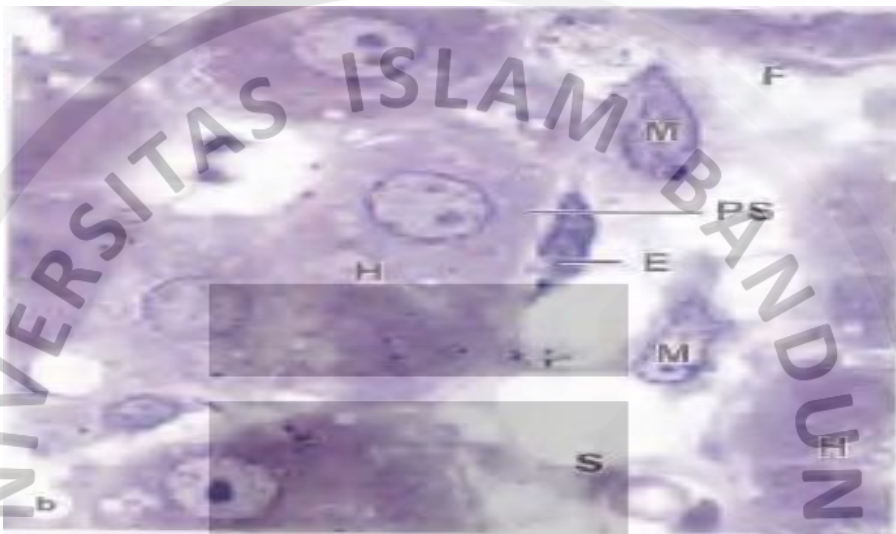
(a): Vena sentralis (CV) adalah vena yang terdiri dari beberapa saluran endothelial dengan sinusoid (S) yang berasal dari segala arah. (b): Area porta perifer memiliki lebih banyak jaringan ikat dan tempat trias porta yang terdiri dari vena porta (PV), arteriol (A), dan duktus biliaris (D).

Dikutip dari : Histological Dasar Junqueira Teks & Atlas<sup>8</sup>

### 2.1.2.2 Hepatosit

Hati memiliki suatu sel yang disebut hepatosit.<sup>17</sup> Hepatosit adalah sel berbentuk polihedral berukuran besar tersusun radier dengan diameter 20-30 $\mu$ m. Sitoplasma hepatosit banyak mengandung mitokondria mencapai 2000 per sel sehingga bersifat eosinofilik. Nukleus hepatosit berbentuk sferis besar yang memiliki dua atau lebih nukleolus yang bersifat polyploid.<sup>8, 19</sup> Hepatosit satu

dengan lainnya akan berkontak dan membentuk suatu celah panjang berbentuk tubular dengan ukuran 1-2 $\mu$ m yang disebut kanalikulus biliaris. Glikogen terkandung di dalam hepatosit sehingga terlihat secara ultrastruktur sebagai granula padat dan kasar serta berkumpul dalam sitosol dekat dengan retikulum endoplasma halus.<sup>8</sup>

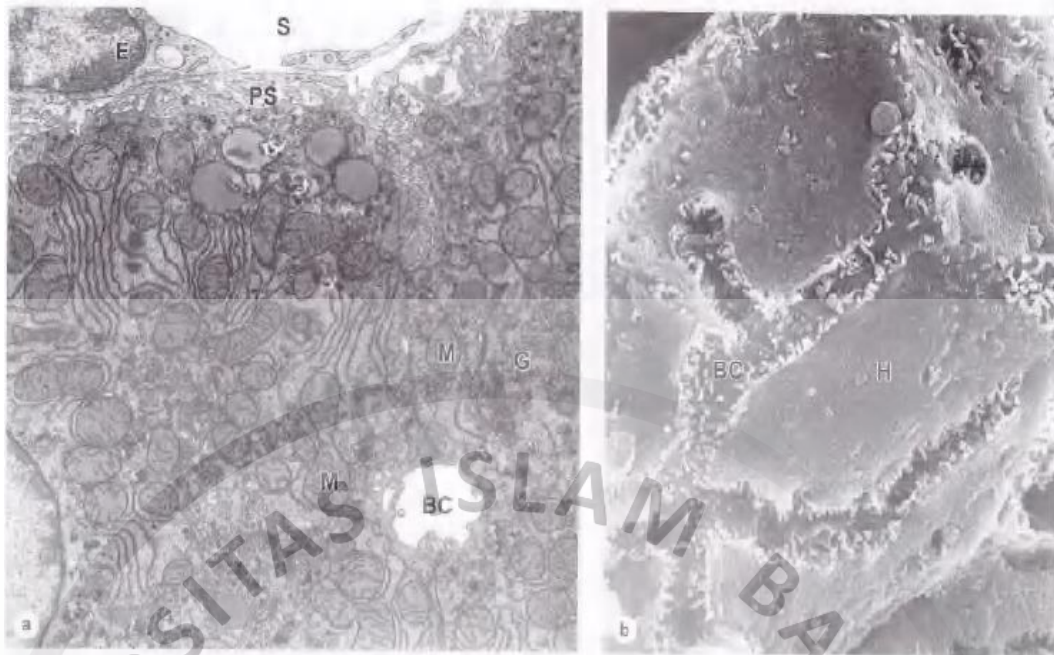


**Gambar 2.7 Sinusoid Hati.**

- Terlihat makrofag stelata (M), sinusoid (S) berada di antara dua kelompok hepatosit (H). Hepatosit lebih besar daripada sel endotel pipih (E), di antara hepatosit dengan sel endotel terdapat celah perisinusoid (PS) tempat sel penimbun lemak (F).

Dikutip dari : Histological Dasar Junqueira Teks & Atlas<sup>8</sup>

Hepatosit berfungsi dalam proses glukoneogenesis yaitu proses mengubah lemak dan asam amino menjadi glukosa. Selain itu, hepatosit merupakan tempat proses metabolisme asam amino yang melepaskan gugus amina lalu akan di konversi menjadi amonia atau urea yang akan dialirkan dalam darah lalu ke ginjal dan berakhir dengan diekskresikan lewat urin.<sup>8</sup>



**Gambar 2.8 Ultrastruktur hepatosit dan kanalikuli biliaris.**

(a): Kanalikuli biliaris kecil (BC) adalah tempat sekresi eksokrin oleh hepatosit. Banyak mitokondria (M), granula glikogen padat dan kecil, kompleks golgi (G), dan menjulurkan lebih banyak mikrovili ke dalam parasinusoid (PS). Sel endotel (E) melapisi sinusoid (S). (b): Hepatosit (H) terpisah satu dengan lainnya oleh kanalikuli biliaris (BC) yang membawa empedu ke area porta. Kanalikuli biliaris menyatukan duktus biliaris kuboid.

Dikutip dari : Histological Dasar Junqueira Teks & Atlas<sup>8</sup>

Hepatosit dapat mengalami perubahan kondisi terkait keadaan yang terus menurun atau degenetatif namun bersifat reversibel seperti akumulasi lemak (steatosis) dan bilirubin (kolestasis). Mekanisme kematian hepatosit memiliki 2 cara yaitu nekrosis dan apoptosis.<sup>17</sup>

#### 1. Nekrosis

Nekrosis merupakan salah satu cara kematian sel yang dihubungkan dengan hilangnya keutuhan membran dan keluarnya isi sel sehingga terjadi kerusakan sel, yang diakibatkan oleh pengaruh enzim yang merusak sel sehingga mengalami jejas fatal. Suatu sel yang mengalami nekrosis mengalami ciri seperti bertambahnya warna eosinophil, pelisutan inti, fragmentasi organel, disolusi, rusaknya membrane

plasma dan membrane organel, mielin bertambah, keluaranya isi sel dan pencernaannya oleh enzim. Terdapatnya sel mati akan mengeluarkan enzim yang mengakibatkan pencernaan sel, dimana enzim tersebut berasal dari lisosom sel mati dan dari lisosom leukosit yang dikerahkan sebagai bagian dari reaksi radang. Isi sel yang bocor akan keluar yang mengakibatkan reaksi lokal berupa radang yang merupakan cara untuk menghilangkan sel yang mati dan untuk memulai proses perbaikan.<sup>3</sup> Jenis-jenis nekrosis terdiri dari: <sup>3</sup>

a. Nekrosis liquefaktif

Nekrosis liquefaktif dijumpai pada infeksi bakteri maupun infeksi jamur karena mikroba akan mengakibatkan akumulasi sel radang dan enzim leukosit yang mencerna jaringan.<sup>3</sup>

b. Nekrosis lemak

Nekrosis lemak merupakan kelainan yang mengalami destruksi lemak dengan khasnya disebabkan oleh pelepasan enzim lipase pancreas yang terkatifikasi ke dalam jaringan pancreas dan rongga peritoneum.<sup>3</sup>

c. Nekrosis koagulatif

Nekrosis koagulatif merupakan jenis nekrosis yang jaringannya tetap bertahan beberapa hari hingga minggu. Jaringan yang terkena berbentuk padat. Jejas sel pada nekrosis ini merusak protein dan enzim sehingga tidak terjadi proteolisis sel mati yang mengakibatkan sel menjadi eosinofilik tanpa ada nukleus.<sup>3</sup>

d. Nekrosis fibrinoid

Nekrosis fibrinoid merupakan nekrosis yang terjadi pada reaksi imun, dimana kompleks antigen dan antibodi mengendap pada dinding arteri. Ciri pada nekrosis ini terdapat gambaran merah muda amorf akibat dari endapan kompleks imun dengan fibrin yang keluar dari pembuluh darah.<sup>3</sup>

e. Nekrosis gangrenosa

Nekrosis gangrenosa sering terjadi pada tungkai bawah yang mengalami kekurangan aliran darah dan terjadi nekrosis koagulatif pada beberapa lapisan jaringan diikuti infeksi bakteri, nekrosis ini akan berubah menjadi nekrosis liquefaktif yang disebut dengan gangren basah.<sup>3</sup>

f. Nekrosis kaseosa

Nekrosis kaseosa mirip keju yang menunjukkan adanya gambaran putih kekuning-kuningan pada daerah nekrosis. Terdapat kumpulan sel yang berfragmentasi dan sel yang hancur dengan warna merah muda granuler. Nekrosis jenis ini terjadi kerusakan secara menyeluruh dan dikelilingi oleh jaringan radang.<sup>3</sup>

Nekrosis hepatosit adalah cara kematian akibat cedera iskemik dan respon terhadap stress oksidatif. Hepatosit yang mengalami nekrosis menyebabkan sel membengkak akibat terjadinya regulasi osmotik yang terganggu pada membran sel sehingga cairan mengalir ke dalam sel dan bahkan sel dapat menjadi *rupture*. Sebelum sel menjadi *rupture* akan terbentuk suatu tonjolan irregular pada membran sel, isi sitoplasma yang tanpa organel akan dibawa ke dalam kompartmen ekstraseluler lalu *rupture*, dan membuat makrofag menuju lokasi cedera sehingga akan terjadinya nekrosis hepatosit.<sup>17</sup>

## 2. Apoptosis

Apoptosis hepatosit adalah kematian sel yang terencana mengakibatkan penyusutan hepatosit, proses kondensasi kromatin inti sel (piknosis), fragmentasi (karioreksis), dan fragmentasi seluler menjadi badan apoptosis asidofilik.<sup>17</sup> Neoplasma dapat disebabkan oleh proses apoptosis selnya yang terdapat 3 jenis protein terlibat dalam proses apoptosis yaitu *prosurvival Bcl-2* (*B cell lymphoma-2*), *death ligands* (TRAIL, Fas), dan *caspase-3*. *Prosurvival Bcl-2* (*B cell lymphoma-2*) yaitu protein yang berfungsi menghambat apoptosis pada jalur intrinsik seperti mitokondria sehingga terjadinya peningkatan kelangsungan hidup sel tersebut. *Death ligand* akan berikatan dengan TRAIL-R1 (TNF terkait apoptosis yang menginduksi reseptor ligan 1) sehingga mengaktifkan apoptosis pada jalur ekstrinsik. Berbeda dengan kedua jenis protein lainnya, *caspase-3* berperan dalam proses kaskade apoptosis sel pada jalur intrinsik dan ekstrinsik.<sup>5</sup>

### 2.1.3 Model Hewan Coba

Hewan percobaan disebut juga hewan laboratorium adalah hewan bersyarat dan berstandar yang dipelihara dan diternakkan sebagai hewan model untuk digunakan pada suatu penelitian biologis maupun biomedis.<sup>20, 21</sup> Hewan coba juga dapat digunakan untuk penelitian obat maupun vaksin. Syarat hewan coba yang digunakan harus sehat, terbebas dari patogen, daya tahan tubuh yang baik, dan bagian tubuh yang utuh. Hewan coba yang sering digunakan pada penelitian yaitu hamster, kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), mencit (*Mus musculus*), dan tikus putih (*Rattus norvegicus*).<sup>22</sup>



Tikus putih (*Rattus norvegicus*) lebih sering digunakan sebagai hewan percobaan pada penelitian karena sesuai dengan kriteria yang dibutuhkan oleh peneliti seperti kontrol perkembang biakan, berat badan, usia, jenis kelamin, jenis (*strain*), rantai genetik, kontrol pakan, dan kontrol kesehatan. Tikus putih memiliki tiga galur sebagai hewan percobaan yaitu Wistar, *long evans*, dan *Sparague dawley*.<sup>21</sup>

#### 2.1.4 Senyawa 7,12 dimethylbenz[a]antracene (DMBA) sebagai Senobiotik

Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) yaitu zat karsinogen dan dapat mengganggu hormon endokrin.<sup>1</sup> PAH merupakan kelompok senyawa organik terdiri dari beberapa rantai siklik aromatik sebagai hasil dari pembakaran bahan organik yang tidak sempurna yang rentan mengalami oksidasi menjadi senyawa radikal bebas.<sup>2</sup> Radikal bebas merupakan jenis kimia yang mengandung elektron tanpa pasangan pada atom orbit luarnya yang relatif tidak stabil, dan akan bergabung dengan zat kimia anorganik atau organik. Molekul akan tetap stabil, jika molekul radikal bebas menjadi reaktif dengan cara mengambil elektron dari molekul lain atau melepaskan elektron yang tidak berpasangan tersebut. Radikal bebas di dalam sel akan menyerang asam nukleat, berbagai protein sel, dan lipid. Selain itu radikal bebas menyebabkan molekul yang bereaksi dengannya akan berubah menjadi radikal bebas lain sehingga menyebabkan kerusakan.<sup>2,3</sup>

7,12- *Dimethylbenz[a]anthracene* (DMBA) merupakan zat karsinogen dalam bentuk radikal bebas dan termasuk golongan PAH yang bersifat mirip estrogen, mutagenik, teratogenik, karsinogenik, dan sitotoksik.<sup>2, 4, 5</sup> DMBA adalah prokarsinogen yang akan menjadi aktif setelah dimetabolisme oleh sitokrom P-450

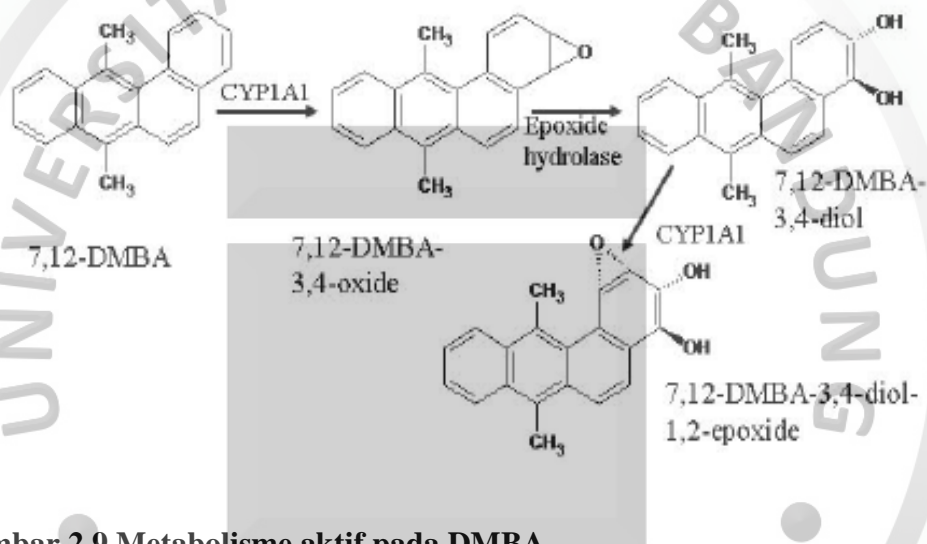
di retikulum endoplasma halus dalam hati dan membentuk ikatan kovalen dengan DNA yang dapat merusak DNA sel hati sehingga menyebabkan kerusakan hati.<sup>2,3</sup>

Ikatan kovalen dengan DNA di dalam hati melalui proses interaksi antara DNA dengan senyawa hidrokarbon karsinogenik yang dikatalis oleh enzim mikrosom dan enzim hidroksilase akan mengubah senyawa benzo[ $\alpha$ ]piren menjadi zat aktif sehingga membentuk ikatan kovalen dengan DNA yang mampu membentuk pertumbuhan DNA tidak terkendali dan dapat memicu pembentukan kanker payudara. Induksi ekspresi CYP1A1 dimediasi melalui reseptor spesifik sitosolik yaitu reseptor aril hidrokarbon (AHR). AHR merupakan protein yang dapat mengikat sitosol dari kontaminan lingkungan seperti senyawa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAHS) dan senyawa turunannya.<sup>4</sup>

#### **2.1.5 Pengaruh Senyawa DMBA terhadap Mikrostruktur Hati**

DMBA adalah prokarsinogen yang akan menjadi aktif setelah dimetabolisme oleh sitokrom P-450 (CYP) di retikulum endoplasma halus di dalam hati dan membentuk ikatan kovalen dengan DNA di dalam hati.<sup>3,4</sup> Interaksi antara DNA dengan senyawa karsinogenik hidrokarbon akan dikatalis oleh enzim mikrosom dan enzim hidroksilase di dalam hati sehingga akan dikonversi menjadi senyawa benzo[ $\alpha$ ]pirene sampai dapat membentuk ikatan kovalen dengan DNA.<sup>4</sup> DMBA dioksidasi oleh ekspresi CYP1A1 yang dimediasi melalui reseptor aril hidrokarbon (AHR) menjadi 7,12-DMBA-3,4-oksida. Reseptor aril hidrokarbon merupakan protein yang dapat mengikat sitosol dari senyawa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAHS).<sup>2,4,6</sup>

Selanjutnya 7,12-DMBA-3,4-oksida akan dihidrolisis oleh enzim hidrolase menjadi 7,12-DMBA-3,4-diol lalu dioksidasi kembali oleh CYP1A1 menjadi 7,12-DMBA-3,4-diol-1,2-ekposida (DMBA-DE) yang merupakan karsinogen.<sup>4</sup> DMBA-DE dan senyawa senobiotik PAH lainnya dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas yang bersifat destruktif, imunotoksik, menginduksi peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam sel secara berlebihan, dan hepatotoksik sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan hati.<sup>2, 4, 6</sup>



**Gambar 2.9 Metabolisme aktif pada DMBA**

Dikutip dari: The Influence of DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) Regimen In The Development of Mammary Carcinogenesis on Sprague Dawley Female Rat<sup>4</sup>

Proses ini dilakukan oleh sitokrom P-450 retikulum endoplasma halus hati mengakibatkan terjadinya pembentukan radikal bebas yang bereaksi dengan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) pada membran sel hati. Hasil dari reaksi tersebut berupa peroksidasi lipid yang mengubah struktur dan fungsi membran sel hati sehingga permeabilitas membran sel meningkat dan diikuti dengan peningkatan masif dari kalsium sehingga menyebabkan kematian sel. Senyawa malondialdehid (MDA) merupakan salah satu hasil akhir peroksidasi PUFA di dalam sel hati. Selain

itu, pembentukan radikal bebas dapat menginduksi peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) secara berlebih yang dapat menyebabkan jejas sel hati sehingga sel menjadi iskemi lalu nekrosis serta dapat menurunkan enzim superoksida dismutase (SOD) yang terlibat perannya dalam detoksifikasi.<sup>2, 3, 4, 6</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) yaitu zat karsinogen dan dapat mengganggu hormon endokrin.<sup>1</sup> PAH merupakan kelompok senyawa organik terdiri dari beberapa rantai siklik aromatik sebagai hasil dari pembakaran bahan organik yang tidak sempurna yang rentan mengalami oksidasi menjadi senyawa radikal bebas.<sup>2</sup> Radikal bebas merupakan jenis kimia yang mengandung elektron tanpa pasangan pada atom orbit luarnya yang relatif tidak stabil, dan akan bergabung dengan zat kimia anorganik atau organik. Molekul akan tetap stabil, jika molekul radikal bebas menjadi reaktif dengan cara mengambil elektron dari molekul lain atau melepaskan elektron yang tidak berpasangan tersebut. Radikal bebas di dalam sel akan menyerang asam nukleat, berbagai protein sel, dan lipid. Selain itu radikal bebas menyebabkan molekul yang bereaksi dengannya akan berubah menjadi radikal bebas lain sehingga menyebabkan kerusakan.<sup>2, 3</sup>

7,12- *Dimethylbenz[a]anthracene* (DMBA) merupakan zat karsinogen dalam bentuk radikal bebas dan termasuk golongan PAH yang bersifat mirip estrogen, mutagenik, teratogenik, karsinogenik, dan sitotoksik.<sup>2, 4, 5</sup> DMBA adalah prokarsinogen yang akan menjadi aktif setelah dimetabolisme oleh sitokrom P-450

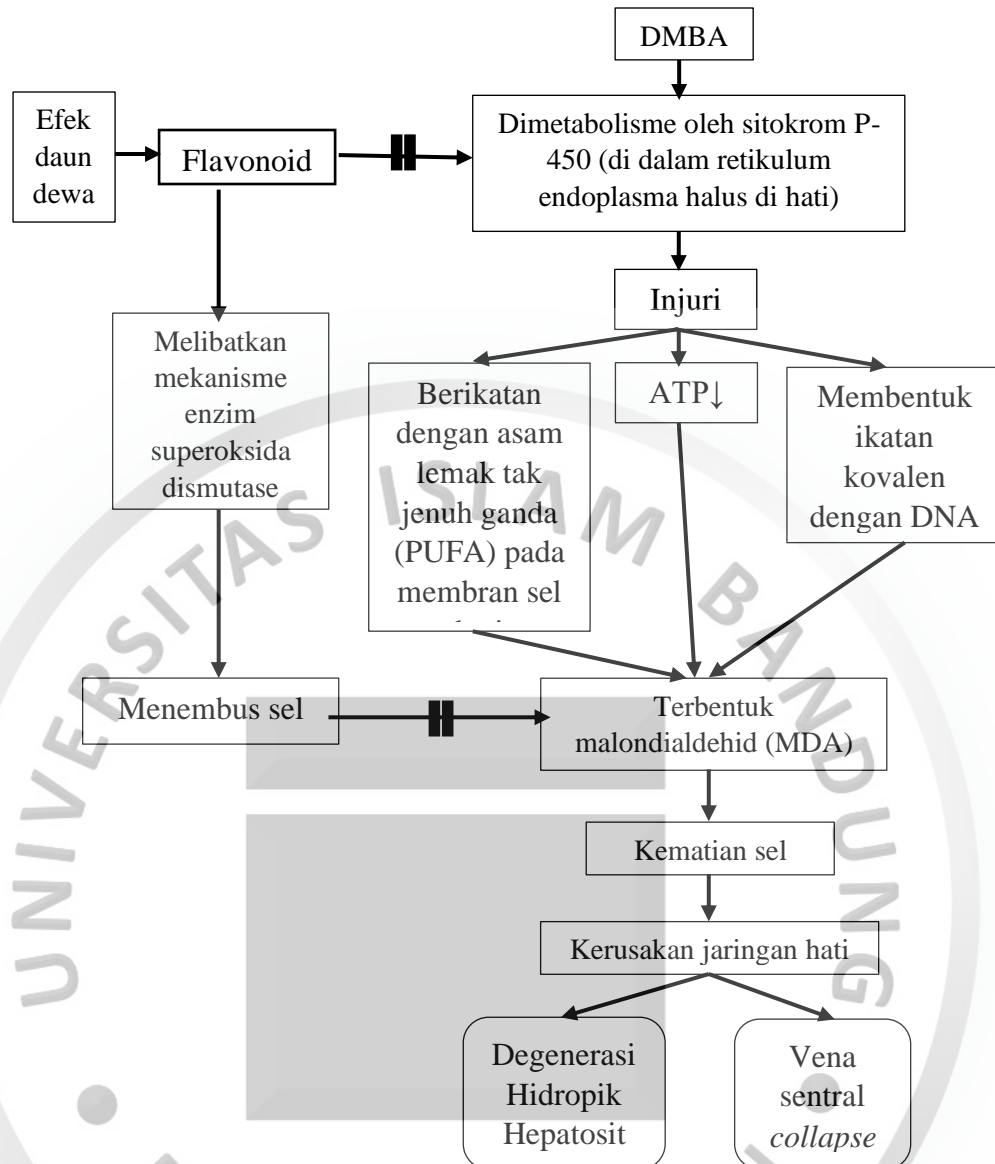
di retikulum endoplasma halus dalam hati dan membentuk ikatan kovalen dengan DNA yang dapat merusak DNA sel hati sehingga menyebabkan kerusakan hati.<sup>2, 3,</sup>

<sup>4</sup> DMBA akan mengalami oksidasi oleh ekspresi CYP1A1 menjadi 7,12-DMBA-3,4-diol-1,2-epoksida (DMBA-DE) yang aktif. DMBA-DE dan senyawa senobiotik PAH lainnya dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas yang bersifat destruktif, imunotoksik, menginduksi peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam sel secara berlebihan, dan hepatotoksik sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan hati. Radikal tersebut beraksi dengan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) pada membran sel hati sehingga menghasilkan peroksidasi lipid yang mengubah struktur dan fungsi membran sel hati sehingga permeabilitas membran sel meningkat dan diikuti dengan peningkatan masif dari kalsium sehingga menyebabkan kematian sel. Senyawa malondialdehid (MDA) merupakan salah satu hasil akhir peroksidasi PUFA di dalam sel hati.<sup>2, 4, 6</sup>

Organ hati merupakan organ pencernaan yang memiliki fungsi penting dalam proses metabolisme dan penetralan toksik setiap obat maupun zat asing yang masuk ke dalam tubuh, oleh karena itu hati rentan mengalami kerusakan atau jejas dan dapat berakibat fatal.<sup>7, 8</sup> Hati memiliki suatu sel-sel hati disebut hepatosit yang tersusun sehingga akan membentuk lobulus hati. Hepatosit akan membentuk lempeng yang saling berhubungan, dibagian lempengan tersebut akan membentuk suatu celah yang mengandung unsur mikrovaskular yang disebut sinusoid hati. Sinusoid akan berpusat di pusat lobulus untuk membentuk vena sentralis.<sup>8</sup>

Peroksidasi lipid hasil produk akhir dari MDA dapat dicegah dengan adanya antioksidan. Dalam tubuh manusia memiliki sistem pertahanan utama terhadap ROS berupa antioksidan endogen seperti enzim superoksida dismutase (SOD),

katalase, dan glutatin peroksidase, tetapi jika ROS berlebih dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel yang ditandai dengan penurunan antioksidan endogen tersebut. Oleh karena itu dibutuhkan antioksidan eksogen seperti flavonoid, vitamin C, vitamin E, dan vitamin A.<sup>2, 6</sup> Flavonoid merupakan antioksidan yang banyak terdapat pada tanaman obat herbal salah satunya daun dewa (*Gynura divaricata*). Beberapa penelitian terdahulu menyatakan daun dewa mengandung senyawa flavonoid, asam fenolat, serebrosida, polisakarida, alkaloid, terpenoid, sterol, kandungan protein sederhana, serat, vitamin C, mineral, dan sebagai sayuran. Dibandingkan dengan genus *Gynura* lainnya seperti *Gynura procumbens*, *Gynura divaricata* lebih banyak mengandung asam fenolik dan flavonoid yang dapat menghambat proliferasi sel serta menghambat aktivasi metabolisme sitokrom P-450, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan secara ilmiah potensi daun dewa agar dapat digunakan secara optimal sebagai antioksidan.<sup>7, 9, 10</sup>



**Gambar 2.10 Kerangka Pemikiran**

**Keterangan:**

□ : Yang diteliti

□ : Tidak diteliti

↓ : Menstimulus atau menyebabkan

⊞ : Menghambat