

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Tanaman Obat

Tanaman obat mencakup berbagai jenis tanaman yang memiliki aktivitas pengobatan. Tanaman obat adalah elemen penting dari sistem pengobatan tradisional. Tanaman obat ini dianggap sebagai sumber bahan yang dapat digunakan dalam pengembangan obat sintetik. Tanaman obat ini memainkan peran penting dalam pengembangan kemajuan dunia pengobatan.¹⁵

Obat tradisional tetap menjadi sumber perawatan yang paling terjangkau dan mudah diakses dalam sistem perawatan kesehatan primer masyarakat.¹⁶ Obat yang bersumber dari bahan alam (fitofarmaka) telah memainkan peran penting dalam pengembangan dunia pengobatan baik secara tradisional maupun modern. Banyak produk yang berasal dari bahan alam, yang diakui memiliki sifat biologis yang berbeda, seperti antikanker, antioksidan, antiseptik, diuretik, merangsang sistem saraf pusat, obat penenang, ekspektoran, pencernaan.¹⁷

2.1.1.1 Tanaman Sirsak

Sirsak merupakan spesies dari genus *Annona*, Kingdom: plantae, Divisi: Angiosperms (Magnoliophyta), Class: Magnolids, Order: Magnoliales, Family: Annonaceae, Genus: *Annona*, Spesies: *A. muricata* L.¹⁸ Sirsak merupakan pohon

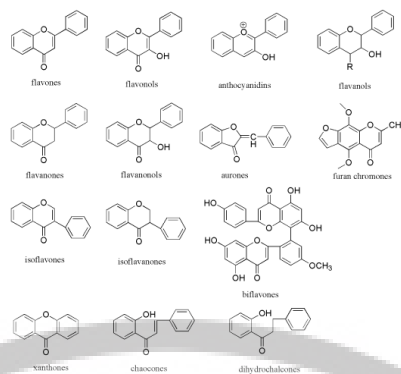
dengan tinggi 5-10 m dan diameter 15-83 dengan sedikit cabang. Buah berwarna hijau, berbentuk hati dan diameter bervariasi antara 15 dan 20 cm. Daun seperti kanopi terbuka, bundar, mengkilap dengan warna hijau tua.¹⁷ Berikut ini merupakan bentuk dan ciri-ciri dari pohon, buah, batang dan daun sirsak:



Gambar 2. 1 Tanaman Sirsak

Semua bagian dari pohon *A. muricata* digunakan sebagai obat tradisional. Tanaman sirsak ini bermanfaat sebagai antioksidan, anti-kanker, anti-hiperglikemi, anti-hiperlipidemi, antimalarial, anti-parasit, antibacterial, insektisidal dan antiviral.¹⁹ Terdapat 212 kandungan bioaktif dalam *A. muricata*. Kandungan yang dominan adalah, flavonoid, *acetogenins*, alkaloids, flavonoid, *tocopherols*, *tocotrienol*, vitamin, *carotenoids*, amides, dan *cyclopeptides*.²⁰

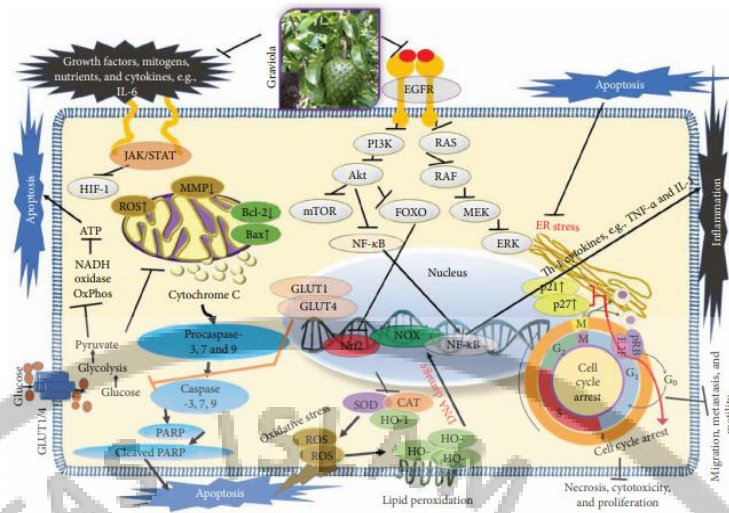
Flavonoid adalah sekelompok zat dengan berat molekul rendah berdasarkan pada inti 2-fenil-kromon. Mereka biosintesis dari turunan asam asetat/fenilalanin melalui jalur asam shikimic.²¹ Secara tradisional, flavonoid diklasifikasikan berdasarkan tingkat oksidasi, annularitas cincin C, dan hubungan posisi cincin B. Flavanon dan flavanol mengandung jumlah terbesar senyawa, Flavanon dan flavanonol memiliki $C_2 \text{ jenuh} = C_3$.²²



Gambar 2. 2 Struktur dan Klasifikasi Flavonoid

Kandungan flavonoid pada *A. muricata* dilaporkan sekitar 37 kandungan yang bermanfaat sebagai antioksidan. Antioksidan alami dari tanaman bermanfaat sebagai efek proteksi terhadap radikal bebas yang menyebabkan penyakit kanker, jantung dan arthritis.²³ Flavonoid juga dapat menghambat aktivitas karsinogen melalui inhibisi sitokrom P450 sehingga senyawa karsinogen menjadi tidak reaktif. Flavonoid juga meningkatkan ekspresi enzim *gluthation S-transferase* yang dapat mendetoksifikasi karsinogen sehingga cepat dieliminasi tubuh.²⁴

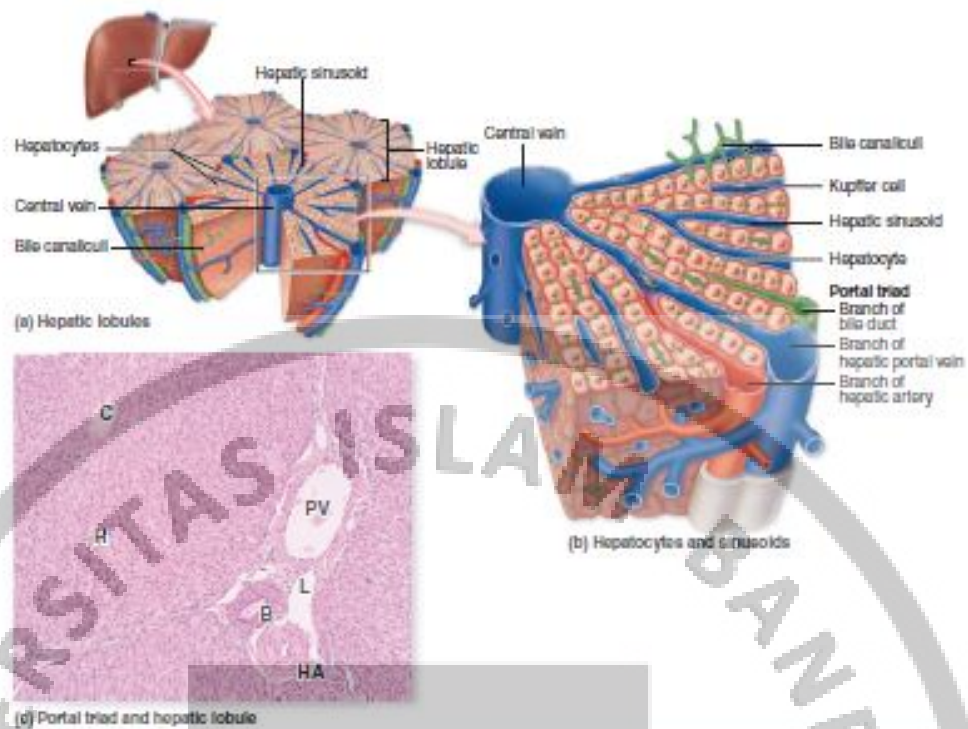
Acetogenin diketahui memiliki khasiat sebagai sitotoksik. Mekanisme aksi *acetogenin* adalah menghambat mitokondria kompleks I yang terlibat dalam sintesis ATP, dan inhibisi *NADH oxidase* pada membrane plasma sel kanker menghasilkan ATP rendah sehingga menghambat pertumbuhan sel.²⁵



Gambar 2. 3 Rangkaian AKtivitas Molekular Annona Muricata

2.1.2 Hepar

Sel-sel yang terdapat di hati antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer, dan sel ito (sel penimbun lemak).²⁶

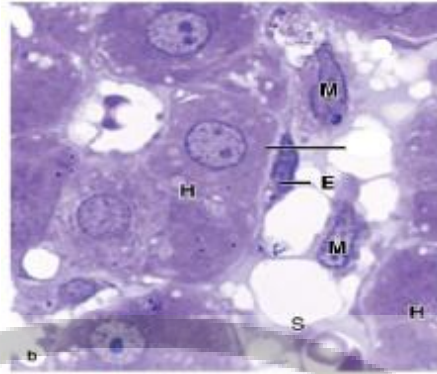


Gambar 2. 4 Struktur Mikroskop Hati

- 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.
- Kedua pembuluh darah di setiap lobulus membentuk sinusoid yang bermuara di vena sentralis
- Mikrograf komponen trias porta

2.1.2.1 Hepatosit dan Lobulus Hati

Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hati.²⁶

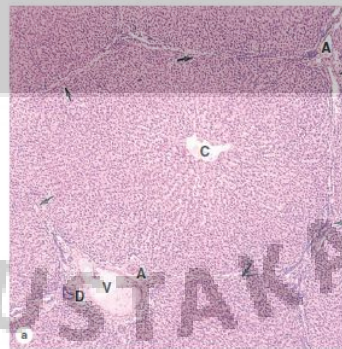


Gambar 2. 5 Jenis Sel Hati

Bagian hati menunjukkan kapiler sinusoid (S) dengan endotelnya yang dekat dengan hepatosit(H)

2.1.2.2 Vena Sentral

Terdiri dari sel endotel dan berada dibagian tengah dari setiap lobules hati yang disokong oleh lapisan jaringan ikat fibrosa yang sangat tipis. Vena sentral ini akan menyatu dari setiap lobules membentuk vena yang lebih besar yang nantinya akan mengalirkan darah ke vena kava inferior.²⁶



Gambar 2. 6 Vena Sentral

Terdapat vena sentral (C) yang dikelilingi oleh sinusoid(s)
Dikutip dari : Histologi Junquera²⁶

2.1.2.3 Pembuluh Darah Sinusoid

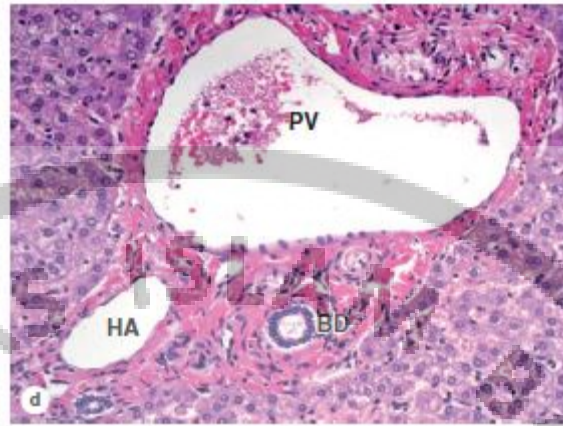
Sinusoid hati adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel kupffer yang fagositik dengan inti ovoid, dan sel stelat atau sel Ito atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung.²⁶

2.1.2.4 Triad Porta

Traktus portal terletak di sudut-sudut heksagonal. Pada traktus portal, darah yang berasal dari vena portal dan arteri hepatic dialirkan ke vena sentralis. Traktus portal terdiri dari 3 struktur utama yang disebut trias portal. Struktur yang paling besar adalah venula portal terminal yang dibatasi oleh sel endotel pipih. Kemudian terdapat arteriola dengan dinding yang tebal yang merupakan cabang terminal dari arteri hepatic. Dan yang ketiga adalah duktus biliaris yang mengalirkan empedu. Selain ketiga struktur itu, ditemukan juga limfatik.²⁶

Aliran darah di hati dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatic. Asinus hepatic berbentuk seperti buah berry, terletak di traktus portal. Asinus ini terletak di antara 2 atau lebih *venula hepatic terminal*, dimana darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid, lalu ke venula tersebut. Asinus ini terbagi menjadi 3 zona, dengan zona 1 terletak paling dekat dengan traktus portal sehingga paling banyak menerima darah kaya oksigen, sedangkan zona 3 terletak

paling jauh dan hanya menerima sedikit oksigen. Zona 2 atau zona intermediet berada diantara zona 1 dan 3. Zona 3 ini paling mudah terkena jejas iskemik.²⁶



Gambar 2. 7 Vena Porta

Area portal perifer yang mengandung lebih banyak jaringan ikat dan merupakan situs triad portal.
Dikutip dari: histologi Junquera

2.1.2.5 Kanalikulus Empedu

Kanalikulus empedu merupakan percabangan terkecil dari *biliary tree (bile conducting system)* yang nantinya akan dikosongkan ke *canals of hering*. Kanalikulus empedu merupakan lekuk di antara perlekatan sel hati lempeng hati yang tertutup dengan *tight junctions* dan merupakan tempat sel hati mensekresikan air dan komponen empedu.²⁶

2.1.2.6 Sel Kuffer

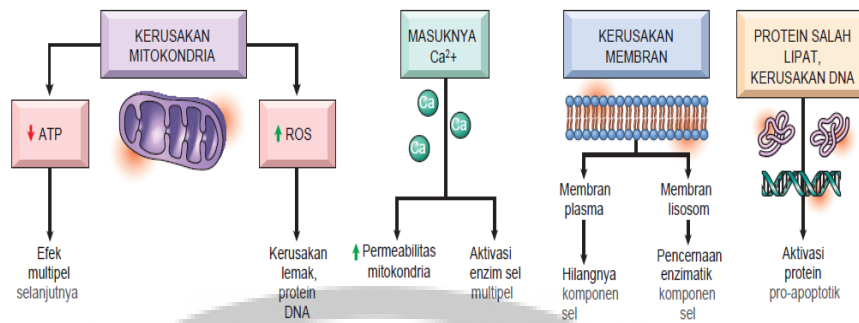
Sel kuffer merupakan makrofag stelata yang terspesialisasi. Sel ini mengenali dan memfagosit eritrosit yang sudah tua, membebaskan heme dan besi untuk digunakan kembali atau disimpan di kompleks fertin, berperan juga sebagai APC (*antigenpresenting cell*) dan pembersihan bakteri atau debris yang ada di darah portal. Letaknya berada dilapisan endotel dari sinusoid hati.²⁶

2.1.3 Kerusakan Sel

2.1.3.1 Prinsip Terjadinya Kerusakan Sel

Kejadian-kejadian yang menginisiasi kerusakan dan kematian sel terjadi melalui berbagai mekanisme, yaitu:²⁷

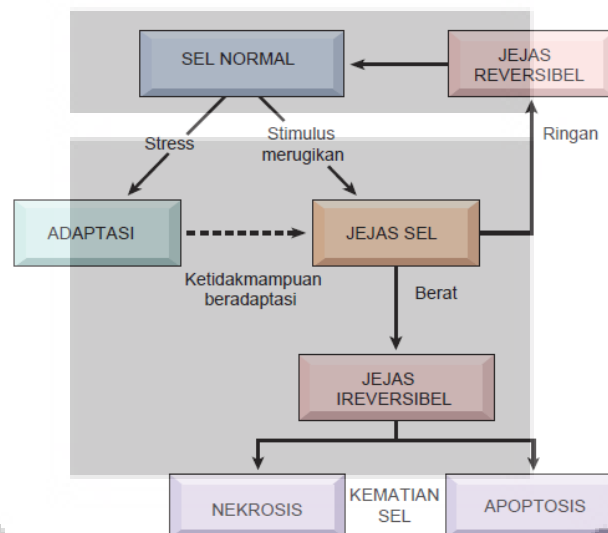
1. Hipoksia dan iskemi yang berujung pada deplesi ATP dan kegagalan fungsi sel. Hipoksia dan iskemi merupakan keadaan kekurangan energi sehingga menghasilkan kerusakan reversible yang jika tidak dikoreksi akan menjadi nekrosis. Berkurangnya aktivitas ATP membran plasma yang bergantung pada pompa sodium menyebabkan tertimbunnya sodium di dalam sel dan keluarnya kalium dari dalam sel. Hasil akhir penambahan air yang iso osmotik menyebabkan pembengkakan sel dan dilatasi ER. Pada kerusakan iskemik yang terperfusi, keberadaan aliran darah pada jaringan iskemik memperburuk kerusakan karena memfasilitasi peningkatan produksi ROS dan inflamasi.
2. Stress oksidatif yang mengacu pada akumulasi ROS, dapat merusak lemak, protein dan DNA sel. Hal ini berhubungan dengan banyak inisiator penyebab.
3. Misfolding pada protein yang mengurangi protein esensial dapat terakumulasi diantara sel sehingga menyebabkan apoptosis.
4. Kerusakan DNA (misalnya karena radiasi) dapat menginduksi apoptosis jika tidak dikoreksi.
5. Pada proses inflamasi terdapat aksi merusak yang berasal dari produk leukosit inflamasi.



Gambar 2. 8 Mekanisme Kerusakan Sel

Dikutip dari : kumar²⁷

2.1.3.2 Rangkaian Peristiwa Kerusakan dan Kematian Sel



Gambar 2. 9 Rangkaian Pola Kerusakan dan Kematian Sel

Pada bagan terlihat nekrosis dan apoptosis memiliki jalur utama yang berbeda.

Dikutip dari : Kumar²⁷

Terdapat beberapa macam pola kerusakan dan kematian sel sebagai berikut:²⁷

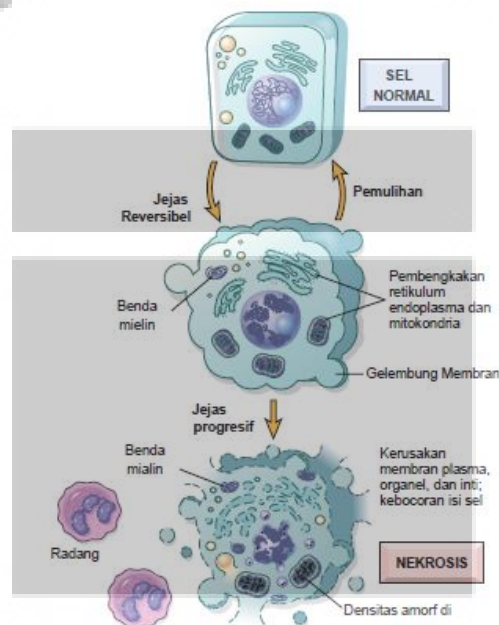
1. Kerusakan sel yang *reversible*

Kerusakannya tergambar dengan pembengkakan sel, *fatty change*, *plasma membrane blebbing* (penonjolan) dan hilangnya mikrofil,

pembengkakan pada mitokondria, dilatasi pada retikulum endoplasma dan eosinophilia (terjadi dikarenakan penurunan RNA pada sitoplasma).²⁷

2. Nekrosis

Nekrosis merupakan kematian sel yang tidak disengaja, dan dapat terjadi karena manifestasi dari eosinophilia pada sitoplasma; inti sel menyusut, fragmentasi, kerusakan membrane plasma dan membrane organel hingga konten selular bocor dan didigesti oleh enzim.²⁷



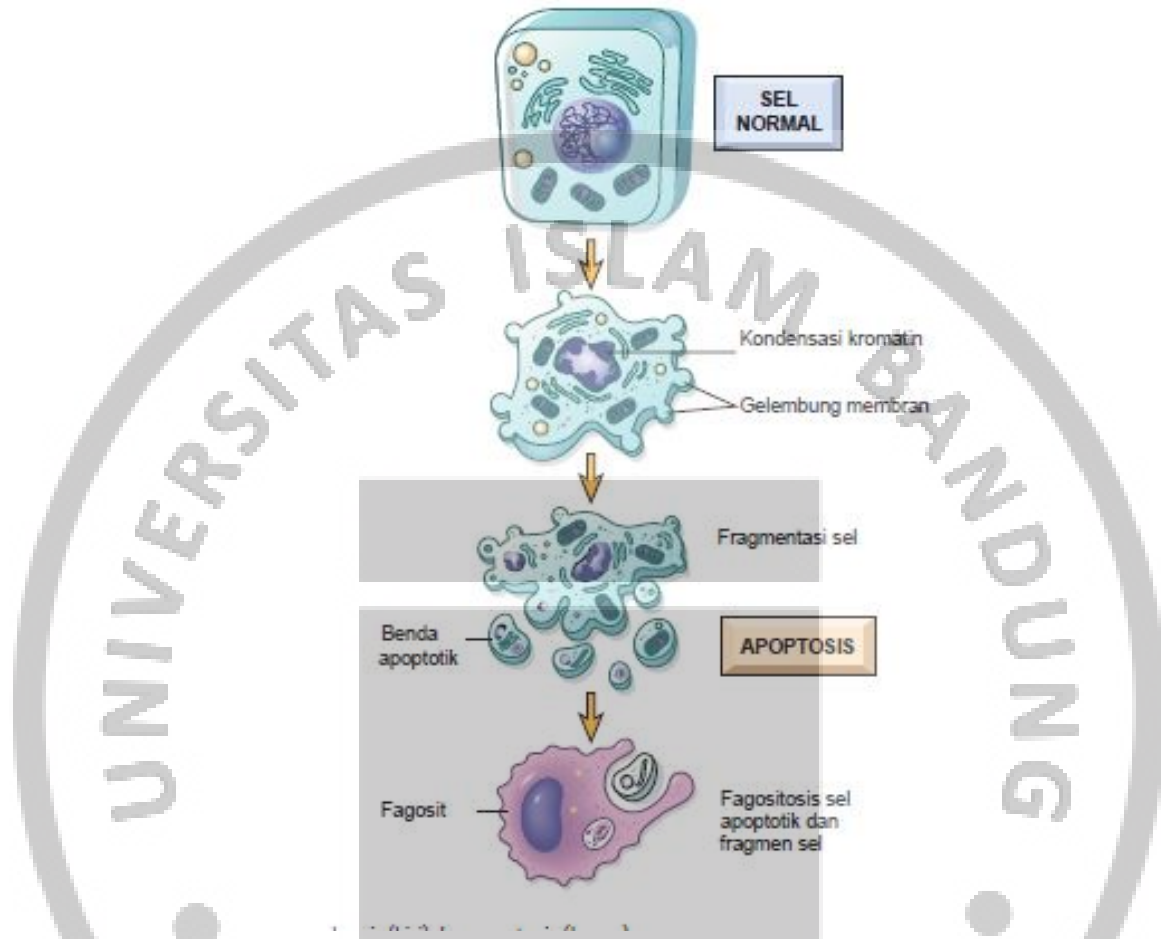
Gambar 2. 10 Kerusakan Sel Reversible dan Nekrosis

Dikutip dari: Kumar²⁷

3. Apoptosis

Apoptosis merupakan mekanisme kematian sel yang teregulasi, bertujuan untuk mengeliminasi sel yang tidak diinginkan atau sel yang tidak dapat dibenarkan lagi, yang dikarakteritkkan dengan degradasi enzim pada protein

dan DNA sehingga menginisiasi kaskade pengenalan dan pembuangan sel yang telah mati dengan fagositosis.²⁷

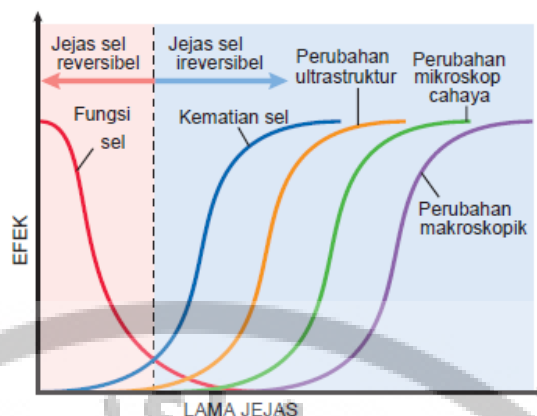


Gambar 2. 11 Apoptosis

Dikutip dari : kumar²⁷

2.1.3.3 Hubungan Fungsi Selular, Kematian Sel dan Perubahan Morfologi

Sel yang dengan cepat kehilangan fungsinya setelah onset kerusakannya terjadi berkemungkinan hanya mengalami kerusakan yang *reversible* saja.²⁸ Namun dengan durasi kerusakan yang lebih lama, dapat meningkatkan kemungkinan kerusakan yang *irreversible* dan kematian sel dengan didahului perubahan morfologi sel.²⁹



Gambar 2. 12 Hubungan fungsi Selular, dan Kematian Sel

Dikutip dari: Morphology kumar²⁹

2.1.4 Radikal Bebas

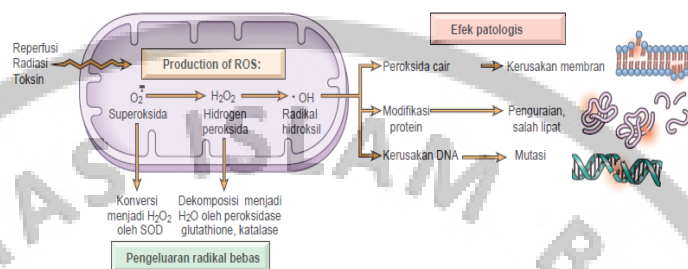
Radikal bebas merupakan spesies kimia mengandung sebuah elektron tanpa pasangan pada orbit luar. Situasi kimia demikian amat tidak stabil, dan radikal bebas akan segera bergabung dengan zat kimia anorganik atau organik; apabila timbul dalam sel, radikal bebas tersebut akan menyerang asam nukleat dan juga berbagai protein sel.²⁹ *Spesies oksigen reaktif (ROS)* ialah radikal bebas yang berasal dari oksigen berperan jelas pada jejas sel. Jejas sel terjadi akibat kerusakan oleh radikal bebas. Terdapat beberapa jenis ROS, yang dibentuk melalui dua jalur utama.³⁰

ROS dibentuk dalam jumlah kecil pada semua sel selama reaksi reduksi-oksidasi (redoks) yang terjadi selama proses respirasi mitokondria dan pembentukan energi. Pada proses ini molekul oksigen akan berkurang di mitokondria karena terjadinya penambahan empat elektron untuk menghasilkan air. Namun, reaksi ini tidak lengkap, dan sejumlah kecil toksin yang amat reaktif tetapi berusia singkat akan dibentuk ketika oksigen menurun secara parsial.

Hasil sementara ini termasuk superoksida (O_2^-), yang akan diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) secara spontan dan dengan pengaruh enzim superoksida dismutase. H_2O_2 lebih stabil dari O_2^- dan dapat melalui membran biologis. Adanya unsur logam, misalnya Fe^{2+} , maka H_2O_2 diubah menjadi hidroksil radikal yang amat reaktif. Sel membentuk berbagai mekanisme untuk menghilangkan radikal bebas dan dengan demikian akan mengurangi jejas. Radikal bebas tidak stabil dan akan rusak dengan sendirinya. Juga ada sistem nonenzim dan enzim yang berperan sehingga radikal bebas menjadi. Kecepatan kerusakan oleh superoksida sangat meningkat karena superoksida dismutase (SODs) yang dijumpai pada berbagai jenis sel. Pembentukan, pembuangan, dan peran spesies oksigen reaktif (ROS) pada jejas sel. Produksi ROS bertambah akibat berbagai stimulus yang merugikan. Radikal bebas ini dihilangkan melalui kerusakan spontan dan sistem enzim khusus. Produksi yang berlebihan atau pembuangan yang tidak adekuat akan mengakibatkan akumulasi radikal bebas dalam sel, yang akan merusak lemak (melalui peroksidase), protein, dan asam deoksiribonukleat (DNA), berakibat cedera sel.²⁹

Peroksidase glutathione (GSH) merupakan kelompok enzim yang mempunyai tugas utama melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Kelompok terbanyak ialah peroksidase glutathione 1, yang dijumpai pada sitoplasma semua sel. Sifatnya melakukan katabolisme H_2O_2 melalui reaksi $2\text{GSH (glutathione)} + H_2O_2 \rightarrow \text{GS-SG} + 2H_2O$.³¹ Rasio intrasel dari glutathione yang teroksidasi (GSSG) menjadi glutathione (GSH) merupakan refleksi aktivitas enzim ini dan kemampuan sel untuk melakukan katabolisme radikal bebas. Katalase, dijumpai pada peroksisom, melakukan katabolisme hidrogen peroksida ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 +$

$2\text{H}_2\text{O}$).³² Merupakan enzim paling aktif yang diketahui, mampu mendegradasi jutaan molekul H_2O_2 tiap detik. Antioksidan endogen atau eksogen (misal: vitamin E, A, dan C dan (β - karotene) dapat menghalangi pembentukan radikal bebas atau memusnahkannya apabila telah dibentuk.



Gambar 2. 13 Produksi Radikal Bebas

Pembentukan, pembuangan, dan peran spesies oksigen reaktif (ROS) pada jejas sel
Dikutip dari: kumar²⁸

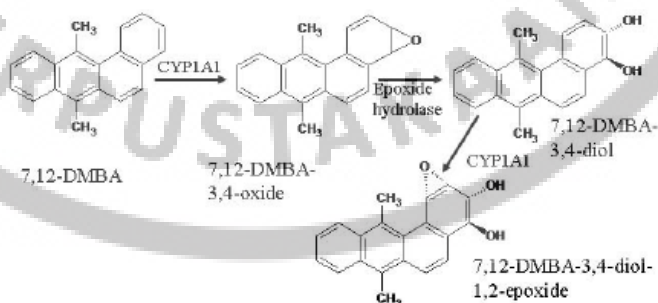
2.1.5 Tanaman Sirsak Terhadap Hati

Manfaat pemberian ekstrak daun sirsak yaitu terdiri dari peningkatan enzim antioksidan (katalase, SOD, dan *glutathione peroksidase*) yang mengurangi stress oksidatif dalam jaringan hepar.³³ *Peroksidase glutathione* (GSH) merupakan kelompok enzim yang mempunyai tugas utama melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Kelompok terbanyak ialah *peroksidase glutathione 1*, yang dijumpai pada sitoplasma semua sel. Sifatnya melakukan katabolisme H_2O_2 melalui reaksi $2 \text{GSH} (\text{glutathione}) + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GS-SG} + 2\text{H}_2\text{O}$.³⁴ Rasio intrasel dari glutathione yang teroksidasi (GSSG) menjadi glutathione (GSH) merupakan refleksi aktivitas enzim ini dan kemampuan sel untuk melakukan katabolisme radikal bebas.

2.1.6 Senyawa 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)

DMBA merupakan zat karsinogenik yang digunakan untuk induksi karsinogenesis kelenjar payudara pada hewan coba. Zat karsinogenik tersebut termasuk kelas poliaromatik hidrokarbon (PAH) yang memiliki sifat mirip dengan estrogen.⁴ DMBA adalah senyawa prokarsinogen yang akan menjadi metabolit aktif setelah dimetabolisme oleh sitokrom P-450 dan berikatan secara kovalen dengan DNA untuk membentuk DNA *adduct* (DNA yang berikatan dengan molekul lain sehingga mengalami perubahan struktur).³⁵

Interaksi antara DNA dengan senyawa hidrokarbon karsinogenik yang dikatalis oleh sistem enzim yaitu enzim mikrosom dan enzim hidroksilasi di hati yang akan mengubah senyawa benzo[a]pyrene menjadi zat antara aktif yang dapat mengikat secara kovalen dengan DNA.³⁶ Metabolit ini bisa berikatan dengan DNA dan menyebabkan mutasi. Senyawa DMBA memiliki efek stressor oksidatif yang bersifat genotoksik juga immunosupresif. Stress oksidatif oleh karena radikal bebas atau prooksidan intrasel berlebihan bisa terjadi pada sel yang terpapar metabolit DMBA.³⁷



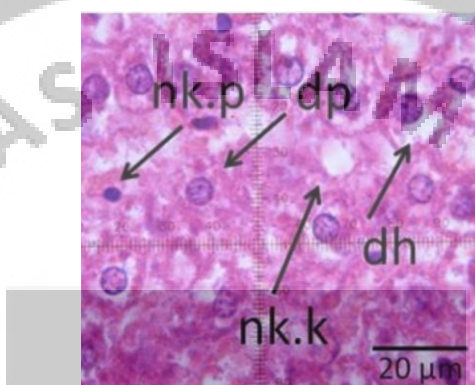
Gambar 2. 14Rangkaian Aktivasi DMBA Menjadi Metabolit Karsinogenik

Dosis DMBA yang digunakan untuk memicu kanker pada uji in vivo tikus bervariasi, mulai dari 75 mg/kgBB/tikus, 65 mg/kgBB/tikus, 5g/tikus/minggu (dalam 4 minggu), 15 mg/tikus, 1 mg/tikus/minggu (dalam 4 dan 6 minggu) dan 20 mg/tikus. Semua dosis dapat menginduksi kanker dengan formasi, latensi, dan multiplitas yang bervariasi.⁴

2.1.7 Pengaruh Senyawa DMBA terhadap Mikrostruktur Hati

DMBA merupakan hidrokarbon polisiklik aromatic yang dioksidasi menjadi 7,12-DMBA-3,4 oksida oleh enzim sitokrom P450 (CYP) pada ER halus hati yang akan dihidrolisis menjadi bentuk diolnya dan dioksidasi kembali oleh sitokrom P450 menjadi 7,12-DMBA-3,4 oksadio 1-1,2 epoksida yang merupakan karsinogen.³⁶ Metabolit DMBA bersifat toksik dengan mengandung sebuah elektron tidak berpasangan. Status kimianya tidak stabil. Apabila timbul dalam sel, radikal bebas tersebut akan menyerang asam nukleat dan juga berbagai protein sel dan lipid. Kerusakan akibat radikal bebas ditentukan oleh kecepatan produksi dan pengeluarannya.³⁷ Produksi ROS meningkat atau sistem pemusnahan tidak efektif, akibatnya ialah terjadi penumpukkan radikal bebas, sehingga terjadi keadaan yang disebut stress oksidasi.³⁸ yang akan mengarah kepada kerusakan mikrostruktur hepar dan dapat menyebabkan nekrosis sel. menyebabkan peningkatan laktat dehydrogenase yang diikuti dengan nekrosis.³⁹ Pengamatan sel hepar tikus yang diinduksi DMBA terjadi abnormalitas sel berupa pelebaran sinusoid (perilobular, midzona, sentrolobuler) dan struktur hepatosit terlihat mengecil serta terjadi focus degenerasi dan nekrosis, inti sel pecah (multiple nucleoli), degenerasi hydropic dan congesti vena central.

Gambaran mikroskopik menunjukkan vakuola kecil jernih dalam sitoplasma; menandakan segmen *reticulum endoplasmik* (ER) yang melebar dan terlepas. Pola jejas nonletal ini kadang-kadang disebut degenerasi hidrofik atau degenerasi vacuolar.³⁸



Gambar 2. 15 Gambaran Mikrostruktur Hati yang Diinduksi DMBA
Degenerasi hidropik (dh)³⁸

2.1.8 Model Hewan Coba

Hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara dan ditenakkan untuk dipakai sebagai hewan model, dan untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik. Animal model atau hewan model adalah objek hewan sebagai imitasi (peniruan) manusia (atau spesies lain), yang digunakan untuk menyelidiki fenomena biologis atau patobiologis.

Didalam penelitian, ada beberapa hewan uji yang sering digunakan, yakni tikus, kelinci, dan primata. Hewan uji harus sesuai dengan fungsi atau penyakit yang di jadikan obyek penelitian.

Tikus merupakan hewan yang reproduisible sehingga tersedia dalam jumlah yang cukup untuk penelitian yang memerlukan banyak hewan coba. Terdapat berbagai macam jenis tikus diantaranya :

1. Tikus *Biobreeding*. Tikus ini merupakan tikus rentan terkena DM tipe 1, sehingga tikus ini banya digunakan dan banyak berperan dalam penemuan obat DM tipe 1,
2. Tikus Putih Galur Sprague Dawley. Keuntungan utama pada hewan ini adalah ketenangan dan kemudahan penanganan (jinak).Tikus ini paling banyak digunakan dalam penelitian – penelitian biomedis seperti onkologi toksikologi, uji efikasi dan keamanan, uji reproduksi, uji behavior/perilaku, aging, teratogenik, nutrisi, dan uji farmakologi lainnya.
3. Tikus Putih Galur Wistar Tikus galur wistar memiliki bobot yang lebih ringan dan lebih galak daripada galur Sprague dawley.
4. Tikus Mungil Alias Mencit Mencit berbeda dengan tikus, dimana ukurannya mini, berkembang biak sangat cepat, dan 99% gennya mirip dengan manusia.

2.2 Kerangka Pemikiran

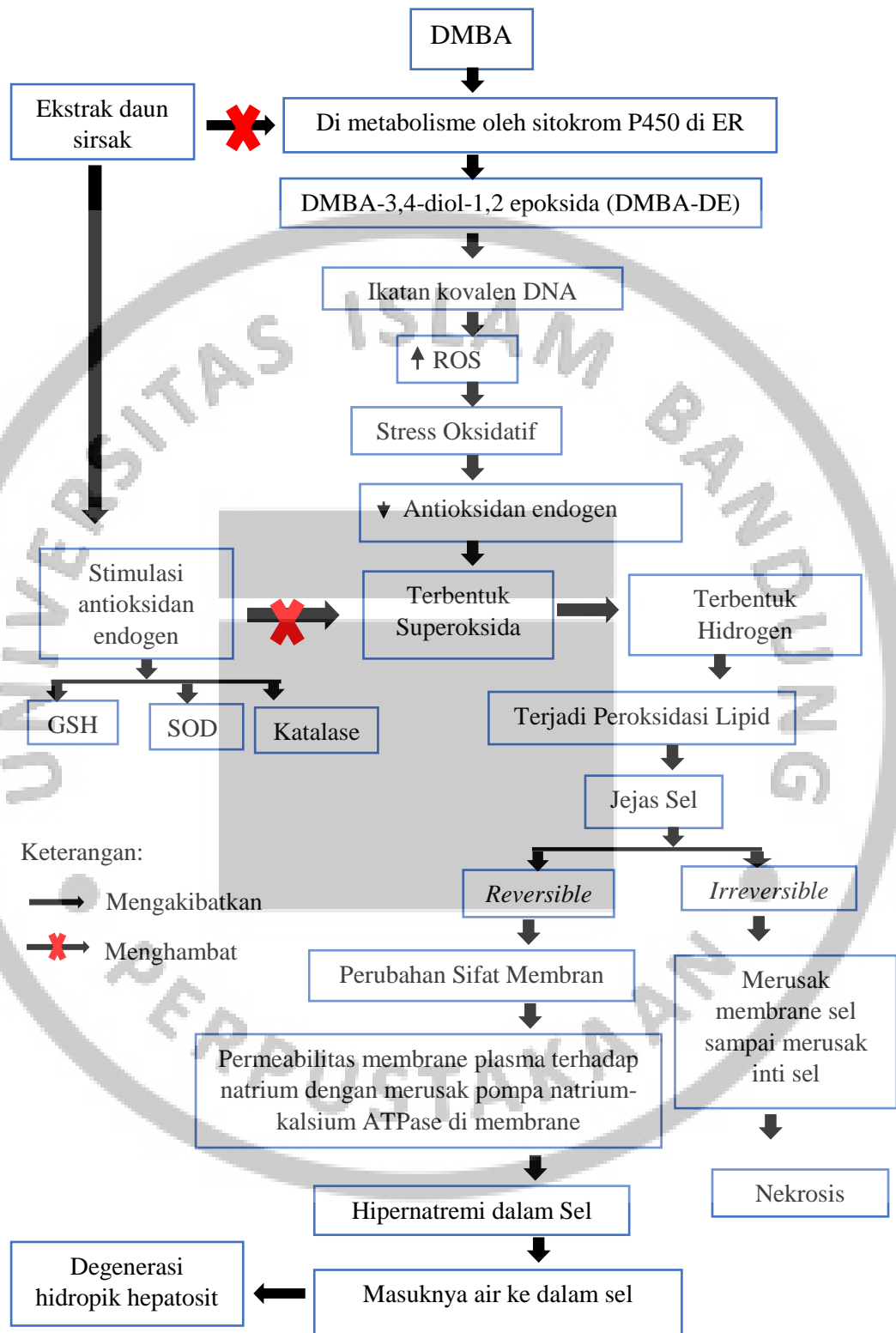
DMBA adalah senyawa prokarsinogen yang akan menjadi metabolit aktif setelah dimetabolisme oleh sitokrom P-450 ER hati dan berikatan secara kovalen dengan DNA untuk membentuk DNA *adduct* (DNA yang berikatan dengan molekul lain sehingga mengalami perubahan struktur).⁴⁰

Metabolisme DMBA melalui sitokrom P450 di hati akan mengubah DMBA menjadi senyawa yang lebih reaktif yaitu DMBA-3,4-diol-1,2-epoksida (DMBA-DE) yang bersifat destruktif, imunotoksik, dan hepatotoksik.Terjadi

peningkatan MDA dan penurunan enzim pengikat radikal bebas endogen yang dapat meningkatkan ROS. *Reactive oxygen species* (ROS) akan menyebabkan peroksidasi lipid yang berdampak pada kerusakan membrane sel dan mengakibatkan struktur sel menjadi tidak normal dan merusak fungsi sel.⁴⁰

Toksin yang amat reaktif tetapi berusia singkat akan dibentuk ketika oksigen menurun secara parsial. Hasil sementara ini termasuk superoksida (O_2^-), yang akan diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) secara spontan dan dengan pengaruh enzim superoksida dismutase.⁴¹ H_2O_2 lebih stabil dari O_2^- dan dapat melalui membran biologis. Adanya unsur logam, misalnya Fe^{2+} , maka H_2O_2 diubah menjadi hidroksil radikal yang amat reaktif akibatnya sel kehilangan kemampuan untuk meregulasi Ca^{2+} dan ATPase. Hal tersebut dapat menyebabkan air akan masuk ke dalam sel hepatosit mengalami degenerasi hidrofik.⁴¹

Manfaat pemberian ekstrak daun sirsak yaitu terdiri dari peningkatan enzim antioksidan (katalase, SOD, dan *glutathione peroksidase*) yang mengurangi stress oksidatif dalam jaringan hepar.⁴² *Peroksidase glutathione* (GSH) merupakan kelompok enzim yang mempunyai tugas utama melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Kelompok terbanyak ialah *peroksidase glutathione* 1, yang dijumpai pada sitoplasma semua sel.⁴³



Gambar 2. 16 Kerangka Pemikiran