

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tikus Wistar

1. Klasifikasi Tikus Wistar



Gambar 2. Tikus Wistar (Fauziyah, 2016)

Nama	: Tikus Wistar
Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodensia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: Norvegicus

2. Deskripsi Tikus Wistar sebagai Hewan Coba Penelitian

Tikus wistar merupakan hewan pengerat yang sering digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian biomedis (Johnson, 2012). Tikus wistar umumnya berwarna putih atau albino dengan mata berwarna sedikit kemerahan. Tikus ini mempunyai ekor yang panjang dibanding badannya dan memiliki kepala yang kecil. Tikus wistar masih tergolong kerabat dekat tikus sawah, hamster, gerbil, maupun tupai. Tikus galur wistar termasuk ke dalam golongan hewan yang

paling banyak digunakan untuk penelitian biomedik, pengujian, dan penelitian lain. Hal ini disebabkan karena tikus wistar memiliki sistem metabolisme yang hampir mirip dengan manusia (Smith and Mangkoewidjojo, 1988 dalam Johnson, 2012). Kelebihan dalam menggunakan tikus wistar sebagai hewan coba ialah tikus ini dapat memakan apapun (omnivora) dan mudah didapat dalam jumlah yang besar (Gelfand, 2002).

B. Kanker

1. Definisi Kanker

Kanker merupakan kumpulan sel abnormal yang terbentuk akibat dari sel-sel yang terus-menerus tumbuh, tidak terbatas, dan tidak terkoordinasi dengan jaringan lain disekitarnya, serta tidak berfungsi secara fisiologis (Darwito, 2009). Definisi lain menyebutkan bahwa kanker merupakan pertumbuhan sel yang abnormal akibat dari berbagai faktor yang merubah ekspresi gen serta menimbulkan disregulasi antara kematian sel dan proliferasi sel. Kanker diawali dengan proliferasi sel yang tidak terkontrol, selanjutnya berkembang menjadi populasi sel yang dapat menginvasi jaringan dan bermetastase ke organ lainnya (Hong & Zu, 2013).

Pada umumnya, penyakit kanker sering disama artikan dengan penyakit tumor. Meskipun kanker dan tumor merupakan kumpulan sel abnormal, namun keduanya berbeda. Tumor adalah kumpulan sel tubuh yang muncul akibat pembelahan secara berlebihan dan menimbulkan benjolan. Tumor dibagi menjadi dua jenis yaitu tumor jinak dan tumor ganas. Pada tumor jinak pertumbuhan sel tergolong lambat, tidak menyebar ke bagian lain, dan apabila dioperasi tidak memunculkan tumor lagi (Makarim, 2023). Berbeda halnya dengan tumor ganas, tumor jenis ini biasa disebut sebagai kanker. Kanker merupakan jenis tumor yang tidak terkendali pada pembelahan sel secara abnormal. Kondisi tersebut dapat menyebabkan tingkat penyebaran sel abnormal pada bagian lain menjadi cepat. Hal ini menyebabkan kanker susah diobati. Meskipun telah diobati, sel-sel kanker masih dapat muncul kembali. Oleh karena itu, penyakit ini termasuk ke dalam penyakit mematikan yang sulit diobati.

2. Faktor Penyebab Kanker

Menurut Warganegara dan Nur (2016) menyatakan bahwa terdapat beberapa faktor utama penyebab kanker di antaranya :

a. Faktor makanan

Pola makan yang buruk serta makan makanan tinggi lemak jenuh dapat menjadi pemicu penyakit kanker. Makanan yang tidak sehat seperti junk food memiliki pengaruh besar terhadap terjadinya penyakit kanker (Rompies, dkk., 2020). Junk food merupakan istilah untuk makanan yang tinggi kalori, karbohidrat, lemak, dan natrium, namun rendah serat dan vitaminnya. Kandungan gizi khususnya lemak yang terdapat pada junk food dapat menghasilkan senyawa radikal bebas yang berbahaya bagi kesehatan (Simanjuntak, 2011). Senyawa radikal bebas inilah yang memicu terjadinya kanker. Contoh makanan junk food adalah pizza, hamburger, spageti, dan makanan cepat saji lainnya. Mengonsumsi junk food secara terus menerus dapat mengakibatkan gangguan kesehatan, oleh karena itu lebih baik diimbangi dengan mengonsumsi makanan sehat seperti buah-buahan, sayur-sayuran, dan kacang-kacangan (Rajveer & Monika, 2012).

b. Infeksi virus

Infeksi virus juga dapat menyebabkan terjadinya penyakit kanker. Beberapa jenis virus yang menjadi faktor penyebab penyakit kanker (Cancer Helps, 2019) sebagai berikut :

- 1) Human Papilloma Virus (HPV) ialah virus yang mampu menyebabkan penyakit kanker serviks.
- 2) Virus hepatitis B dan C ialah virus yang mampu menyebabkan kanker hati.
- 3) Human Immunodeficiency Virus (HIV) ialah virus yang mampu menjadi penyebab dari kanker serviks, kanker leher rahim, limfoma, dan juga kanker darah lainnya.

Mekanisme awal virus dapat menyebabkan kanker diawali ketika virus menginvasi sel-sel tubuh. Virus mengambil alih DNA sel inang, selanjutnya virus mengontrol proliferasi sel-sel tersebut. Proliferasi sel yang dilakukan oleh virus berujung kepada pembelahan sel yang tidak terkendali dan tidak normal (Sari, 2023). Ketidaknormalan dalam pembelahan sel mengakibatkan terjadinya gangguan kesehatan pada tubuh inang.

Gangguan kesehatan ini dinamakan sebagai tumor. Tumor umumnya tidak membahayakan, namun tumor yang susah diobati dan mampu berkembang secara cepat ke sel lain dapat mengancam jiwa. Tumor jenis ini disebut tumor ganas atau kanker.

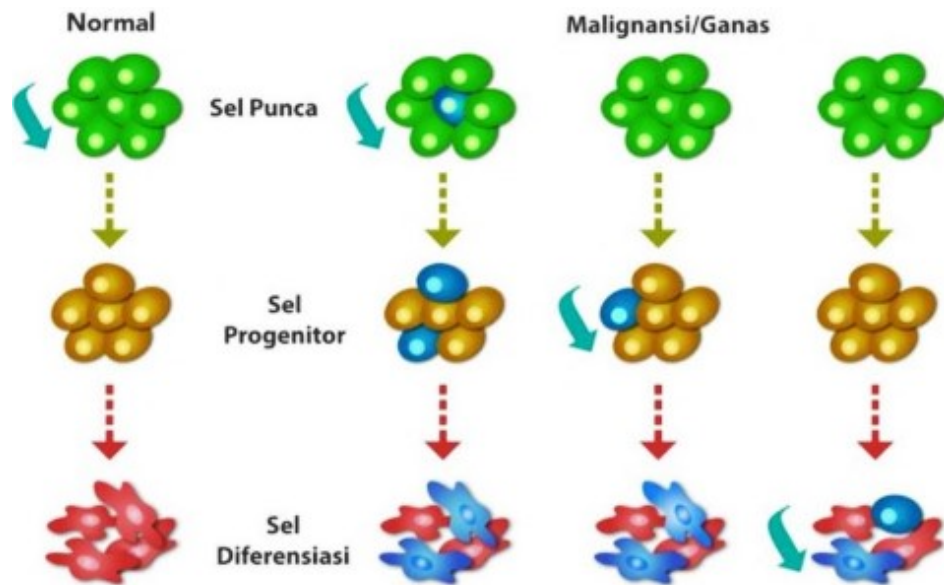
c. Paparan zat kimia (karsinogenik)

Beberapa jenis zat kimia seperti radon, uranium, asbestos, dietilnitrosamin, dimetilbenz antrasen (DMBA) berbahaya bagi kesehatan tubuh. Zat kimia yang berbahaya umumnya beracun (karsinogenik) dan berdampak pada kematian sel-sel tubuh. Zat kimia yang telah masuk ke dalam sel membuat sel teroksidasi dan mudah bermutasi (Buana dan Harahap, 2022), akibatnya sel tersebut menjadi stress oksidatif. Stress oksidatif yang berkepanjangan menjadikan sel-sel yang hidup berproliferasi secara tidak normal (Widayati, 2012). Proliferasi yang tidak normal inilah yang menjadikan seseorang terkena penyakit kanker (Berawi dan Agverianti, 2017).

3. **Biologi Sel Kanker**

Sistem regulasi bertanggung jawab terhadap pengaturan pertumbuhan sel secara ketat. Seseorang yang terkena kanker sistem regulasinya akan terganggu dan tidak dapat mengatur pertumbuhan sel secara optimal. Sel-sel kanker akan membelah diri lebih banyak dan lebih cepat dari biasanya ketika sistem regulasi terganggu. Jaringan organ yang ada di sekitarnya akan terinvasi oleh sel-sel kanker yang terus tumbuh sehingga akan mengganggu kinerja organ tersebut (Kurniasari dkk., 2017).

Proses tumorigenesis multistep dimulai dari perubahan genetik akibat mutasi sel punca (*stem cell*) menjadi sel malignan. Pada jaringan normal sel punca membelah secara normal menjadi sel progenitor, kemudian membelah kembali menjadi sel yang terdiferensiasi. Namun pada sel punca yang telah bermutasi menjadi sel malignan, sel tersebut membelah menjadi progenitor sel tumor, dan selanjutnya membelah kembali menjadi sel tumor yang terdiferensiasi (Chaffer & Weinberg, 2015). Sel-sel progenitor dan sel-sel yang terdiferensiasi dapat mempunyai beberapa sifat seperti sel punca yang dapat bermutasi menjadi sel malignan atau sel kanker (Kurniasari dkk., 2017). Hal inilah yang menyebabkan pembelahan sel kanker menjadi sangat cepat.



Gambar 3. Asal-usul Sel Punca Kanker (Kurniasari dkk., 2017)

4. Patogenesis Kanker

Penumpukan senyawa radikal bebas (ROS) di dalam tubuh menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif yang berlangsung lama akan membahayakan kesehatan sel-sel tubuh dan berakhir terkena kanker. Awalnya senyawa radikal bebas masuk ke dalam tubuh melalui sistem pencernaan. Senyawa radikal bebas tidak dapat dicerna oleh sistem pencernaan sehingga dikenali sebagai zat asing yang masuk ke dalam tubuh.

Tubuh manusia memiliki sebuah organ yang dapat berfungsi mencerna zat-zat asing yang masuk ke dalam tubuh yaitu organ hati. Ketika zat asing yang reaktif terhadap oksigen (ROS) masuk ke hati melebihi kapasitas yang dimiliki hati, selanjutnya hati akan mengalami stres oksidatif. Stres oksidatif dapat merusak sel-sel hepatosit dan menyebabkan terjadinya proses inflamasi atau pembengkakan organ (Woolbright & Jaeschke, 2019). Ketika terjadi proses inflamasi akibat stres oksidatif, hati tidak bisa menjalankan fungsi hati seperti normalnya. Hal ini akan berdampak pada produksi enzim-enzim secara abnormal. Hati mampu memproduksi beberapa enzim-enzim seperti SGOT dan SGPT. Kedua enzim tersebut disebut sebagai indikator apabila terdapat kerusakan jaringan-jaringan hepar. Pada saat terjadi proses inflamasi hati, produksi enzim SGOT dan SGPT akan cenderung menjadi abnormal. SGOT dan SGPT yang dikeluarkan ke dalam darah akan berjumlah lebih banyak dari biasanya (Dwijayanthi dkk., 2020).

5. Manifestasi Klinis Kanker

Penyakit kanker memiliki beberapa tanda dan gejala, apabila tidak segera diberikan penanganan dapat membahayakan kehidupan pasien. Terdapat beberapa gejala umum yang biasa dialami penderita kanker seperti dehidrasi, mual muntah, lemas, sakit kepala, dan demam (Dwijyanthi dkk., 2020). Pada beberapa penderita kanker yang menyerang sistem organ dalam muncul gejala seperti mual, muntah, kelelahan, dan jaundice (penyakit kuning). Diagnosis kanker dapat dilihat menggunakan mata secara langsung yaitu akan tampak adanya benjolan pada bagian tertentu. Benjolan tersebut apabila ditekan akan terasa keras namun penderita tidak merasa seperti ditekan (mati rasa). Jika dirasa semua gejala tersebut telah muncul maka harus segera memeriksakan diri ke dokter.

6. Penatalaksanaan Kanker

Terdapat beberapa macam pengobatan kanker yaitu melalui terapi medis dan non medis. Terapi medis meliputi terapi farmakologis dan non farmakologis. Pengobatan kanker melalui terapi farmakologis dengan memanfaatkan obat-obatan atau bahan herbal untuk menghambat pertumbuhan pada sel kanker. Salah satu contoh pengobatan kanker melalui terapi farmakologis adalah kemoterapi. Kemoterapi kerap digunakan sebagai satu-satunya metode pilihan dalam pengobatan kanker yang efektif (Desen, 2008). Metode kemoterapi memanfaatkan obat-obatan untuk membunuh sel-sel kanker yang terus membelah atau memperbanyak diri. Terdapat berbagai macam metode dalam pengobatan metode kemoterapi (Puji, 2022) diantaranya yaitu :

a. Infus

Metode infus pada kemoterapi menggunakan cairan obat yang dimasukkan pada selang infus dan ditusukkan ke lengan atau dada penderita kanker. Metode ini paling sering digunakan dalam terapi kanker.

b. Injeksi

Metode injeksi pada kemoterapi menggunakan suntikan yang berisi cairan obat kemudian ditusukkan ke tubuh penderita kanker.

c. Oral

Kemoterapi dapat juga diterapkan pada obat berbentuk pil atau kapsul yang dapat langsung diminum di rumah.

d. Topikal

Metode topikal pada kemoterapi diterapkan pada kulit. Umumnya metode jenis ini digunakan untuk mengobati kanker kulit.

Berbagai macam metode tersebut memiliki tingkat keberhasilan yang hampir sama. Tingkat keberhasilan kemoterapi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti jenis kanker, tingkat keparahan, usia, dan status kesehatan tubuh. Meskipun demikian, kemoterapi memiliki banyak efek samping berupa gangguan keseimbangan elektrolit, mual muntah, dan stomatitis (Syarif dan Putra, 2014). Hal ini yang menyebabkan rasa cemas dan stres pada pasien kemoterapi.

Pengobatan kanker yang kedua adalah melalui terapi non medis. Terapi non medis merupakan model terapi tanpa menggunakan obat-obatan. Salah satu contoh terapi non medis adalah dengan memanfaatkan bahan-bahan herbal untuk mengobati berbagai macam gangguan kesehatan. Penggunaan bahan herbal memiliki keunggulan yaitu menghasilkan lebih sedikit efek samping. Bahan herbal yang digunakan untuk pengobatan kanker adalah beberapa bahan pangan yang mengandung tinggi aktivitas antioksidan. Terdapat berbagai macam metode pemberian terapi non medis diantaranya :

1. Oral

Metode oral dalam terapi non medis dilakukan dengan mengonsumsi bahan herbal melalui mulut secara langsung. Terdapat beberapa cara mengonsumsi bahan herbal dengan metode oral yaitu dikonsumsi dengan cairan atau diminum dan dikonsumsi secara langsung tanpa tambahan cairan sedikitpun.

2. Enteral

Metode enteral dapat dikatakan hampir mirip dengan metode oral. Perbedaannya ialah metode enteral menggunakan bahan herbal yang dimasukkan ke dalam selang melalui mulut pasien. Metode ini digunakan jika pasien memiliki gangguan pada mulut dan dalam kondisi tidak sadar atau setengah sadar.

Tingkat keberhasilan dalam konsumsi bahan herbal pasien kanker bergantung pada cara mengonsumsi, jumlah dosis pemberian, dan frekuensi pemberian. Cara mengonsumsi bahan herbal jenis serbuk dengan jenis lainnya akan berbeda tingkat daya terimanya. Bahan herbal jenis serbuk umumnya dikonsumsi dengan cairan atau diminum. Hal ini mencegah pasien tersedak sehingga dapat memuntahkan bahan herbal tersebut. Volume pemberian bahan

herbal agar mencapai tingkat keberhasilan yang maksimal juga harus sesuai standart pemberian dosis. Jumlah pemberian terapi non medis pada manusia berbeda dengan pemberian pada tikus. Suhardjono (1995) menetapkan dosis konversi pengobatan yang dilakukan untuk penelitian menggunakan hewan coba yang dikonversi dari dosis manusia dengan berat badan 70 kg. Berikut tabel konversi dosis manusia ke hewan coba :

Tabel 1. Dosis konversi hewan coba (Suhardjono, 1995)

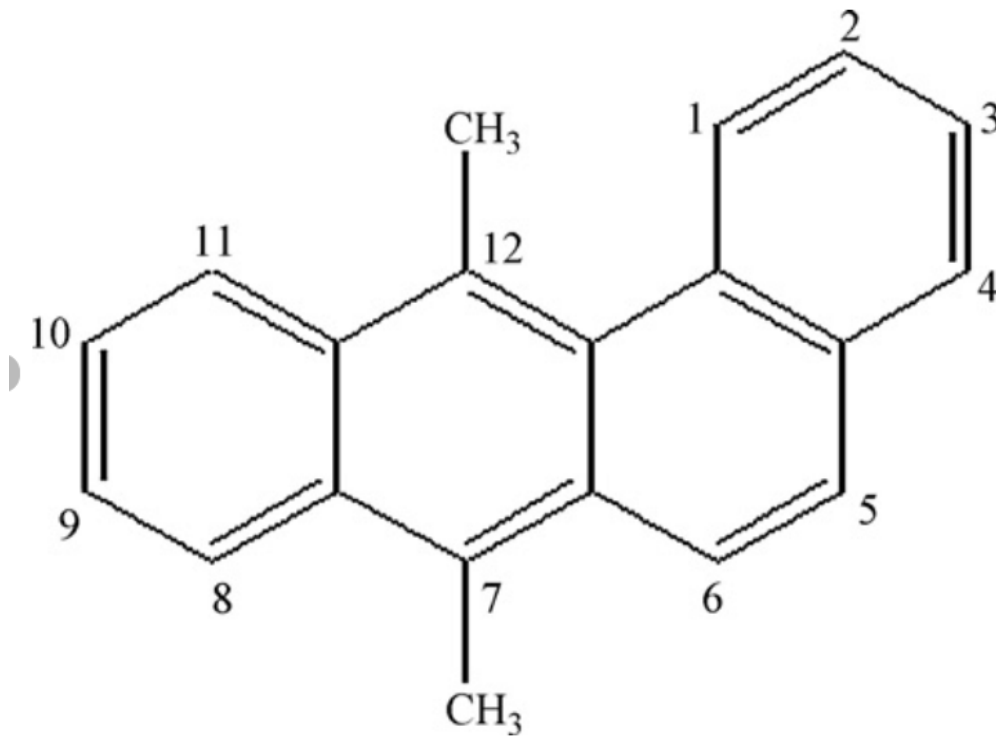
	20 g mencit	200 g tikus	1,5 kg kelinci	70 kg manusia
20 g mencit	1.0	7.0	27.8	387.9
200 g tikus	0.14	1.0	3.9	56.0
1,5 kg kelinci	0.04	0.57	1.0	14.2
70 kg manusia	0.0026	0.018	0.07	1.0

Dosis pemberian terapi pada manusia akan berbeda jika diaplikasikan ke dalam hewan coba. Hal tersebut ditujukan untuk meningkatkan keefektifan dalam pengobatan berbagai penyakit (Suhardjono, 1995).

C. Dimetilbenz Antrasen (DMBA)

1. Deskripsi DMBA

Zat kimia termasuk ke dalam salah satu faktor penyebab terjadinya kanker. Beberapa zat kimia yang bersifat karsinogen dihasilkan dari pembakaran yang tidak sempurna seperti asap kendaraan bermotor, kebakaran hutan, pembakaran bahan bakar fosil atau minyak bumi. Zat kimia hasil pembakaran tidak sempurna tersebut menghasilkan senyawa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH). Hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) adalah jenis senyawa organik yang tersusun atas dua atau lebih cincin aromatik yang menyatu. Mereka merupakan agen kontaminan lingkungan yang berbahaya dan tersebar luas (Yardim dkk., 2010). Salah satu contoh zat kimia yang menghasilkan senyawa PAH ialah Dimetilbenz Antrasen (DMBA). Dimetilbenz Antrasen (DMBA) memiliki rumus empiris $C_{20}H_{16}$ merupakan senyawa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) buatan Sigma, USA. Berat molekul DMBA ialah sebesar 256,34104 g/mol. DMBA umumnya berwarna kuning kehijauan atau kristal kuning. DMBA termasuk dalam zat kimia yang bersifat karsinogenik kuat (Lansky dkk., 2007) sehingga banyak digunakan untuk berbagai penelitian tentang tumor secara in vivo maupun in vitro.



Gambar 4. Struktur Kimia DMBA (Yardim dkk., 2010)

2. Dampak yang Ditimbulkan oleh Induksi DMBA

Agen mutagenik kuat seperti DMBA mampu menghasilkan senyawa radikal bebas atau ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang kuat. Penumpukan senyawa radikal bebas di dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang mampu merusak sel-sel tubuh secara bersamaan (Widayati, 2012). Kerusakan sel tubuh yang disebabkan karena stres oksidatif berujung pada penyakit degeneratif seperti kanker, diabetes melitus, maupun aterosklerosis (Berawi dan Agverianti, 2017).

Pada beberapa penelitian, induksi DMBA pada hewan coba mampu menyebabkan beberapa gangguan metabolisme (Ariyanti, 2013), kerusakan organ tubuh (Adelina dkk., 2014), kerusakan DNA (Paliwal dkk., 2011), hingga menyebabkan kematian hewan coba. Pada penelitian Adelina, dkk. (2014) mengemukakan hasil bahwa kelompok kontrol positif yang diinduksi DMBA 20 mg/kgBB selama 5 minggu ditemukan ketidaknormalan pada organ hepar tikus wistar. Ketidaknormalan organ hepar tikus berupa pelebaran sinusoid diffus, struktur hepatositnya mengecil, terjadi nekrosis sel, serta inti sel hepar menjadi pecah. Pada penelitian Ariyanti (2013) mengemukakan bahwa pemberian induksi

DMBA 20 mg/kgBB pada tikus mencit selama 6 minggu menyebabkan gangguan fungsi hati berupa peningkatan kadar SGOT dan SGPT jauh di atas kadar normal tikus. Gangguan fungsi hati akibat induksi DMBA menyebabkan gangguan produksi empedu. Empedu berperan dalam tubuh sebagai pembantu pencernaan zat gizi dalam tubuh. Penurunan produksi empedu menyebabkan gangguan dalam mencerna zat gizi tubuh sehingga proses metabolisme tubuh terganggu.

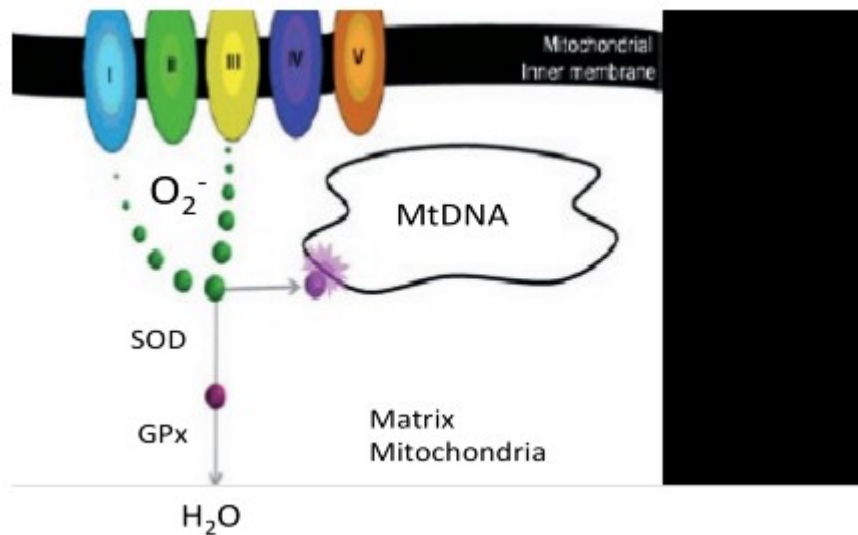
D. Radikal Bebas

1. Definisi Radikal Bebas

Pada tubuh hewan tingkat tinggi seperti manusia terdapat reaksi yang berlangsung setiap saat yaitu reaksi reduksi oksidasi. Reaksi oksidasi adalah reaksi melepaskan elektron, sedangkan reaksi reduksi adalah reaksi menangkap elektron. Setiap proses oksidasi akan selalu ada proses reduksi (Widayati, 2012). Prinsip tersebut sering digunakan sebagai dasar ilmu terhadap proses oksidasi biologi dalam tubuh hewan tingkat tinggi seperti manusia.

Setiap sel yang hidup melakukan proses metabolisme yang akan menghasilkan senyawa radikal bebas (Berawi & Agverianti, 2017). Radikal bebas (latin : *radicals*) adalah senyawa yang tersusun atas beberapa atom yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan. Hal ini menyebabkan senyawa radikal bebas menjadi sangat reaktif terhadap oksigen yang disebut sebagai ROS (*Reactive oxygen species*). Senyawa ROS menyebabkan terjadinya reaksi oksidasi dalam tubuh. Proses oksidasi dalam sel hidup dapat menyebabkan gangguan pada pertumbuhan sel, homeostasis sel, kelangsungan hidup sel, dan signaling sel (Afanas'ev, 2010). Penumpukan senyawa radikal bebas atau ROS dalam tubuh menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang dapat merusak sel-sel tubuh secara bersamaan (nekrosis sel) (Widayati, 2012).

Senyawa ROS dapat dihasilkan di dalam tubuh (internal) maupun di luar tubuh (eksternal). Senyawa ROS yang dihasilkan di dalam tubuh bersumber dari oksidasi koenzim flavin yang tereduksi di dalam mitokondria. Koenzim flavin yang tereduksi berubah menjadi senyawa radikal flavin semiquanon. Radikal flavin semiquanon distabilkan oleh beberapa protein pengikat, kemudian terbentuklah senyawa superoksida sebagai hasil sampingan. Di dalam mitokondria senyawa superoksida diubah menjadi senyawa hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida selanjutnya menyebar dan berubah menjadi senyawa radikal yang bersifat mutagenik (Ladiges dkk., 2010).



Gambar 5. Proses Pembentukan ROS di Dalam Mitokondria (Ladiges dkk., 2010)

Senyawa ROS yang dihasilkan di luar tubuh (eksternal) bersumber dari pembakaran yang tidak sempurna seperti asap kendaraan bermotor, kebakaran hutan, pembakaran bahan bakar fosil atau minyak bumi (Yardim dkk., 2010). Prinsip pembentukan senyawa ROS terjadi akibat adanya daya tarik menarik elektron pada beberapa molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan. Proses ini disebut sebagai reaksi oksidasi. Proses oksidasi dapat menjadi penghancur molekul-molekul lain apabila telah membentuk sebuah rantai reaksi yang berlangsung secara terus-menerus (Widayati, 2012).

2. Stres Oksidatif

Senyawa radikal bebas atau ROS merupakan senyawa yang tidak stabil dan sangat reaktif. Penumpukan senyawa radikal bebas di dalam tubuh menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang dapat merusak sel-sel tubuh secara bersamaan (nekrosis sel) (Widayati, 2012). Stres oksidatif terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan antara jumlah senyawa radikal bebas dengan antioksidan dalam tubuh. Ketika jumlah senyawa radikal bebas pada tubuh lebih besar dari jumlah antioksidan maka terjadilah stres oksidatif (Berawi dan Agverianti, 2017). Stres oksidatif dapat merusak berbagai jaringan seperti DNA, protein, dan lipid. Struktur DNA dapat berubah ketika berinteraksi dengan ROS, apabila tidak segera diperbaiki oleh jaringan lain akan menurunkan penyakit degeneratif (Bender dalam Murray, 2009) seperti kanker, diabetes melitus, maupun aterosklerosis (Berawi dan Agverianti, 2017).

E. Serum Glutamic Pyruvat Transaminase (SGPT)

1. Definisi SGPT

Manusia memiliki sebuah organ yang berfungsi menghasilkan antioksidan internal yaitu hati (Amiri, 2018). Hati adalah organ padat terbesar yang terletak di bagian kanan atas rongga perut, terlindungi oleh tulang rusuk. Organ ini memainkan peran penting dalam tubuh sebagai pengatur utama semua metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Hati juga menjadi tempat sintesis berbagai komponen protein, pembekuan darah, kolesterol, ureum, dan zat vital lainnya. Selain itu, hati berfungsi dalam pembentukan dan penyaluran asam empedu serta sebagai pusat detoksifikasi racun dan degradasi hormon steroid seperti estrogen.

Salah satu contoh bahan kimia yang diproduksi hati untuk pencernaan adalah Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT). Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) merupakan enzim yang berfungsi untuk mencerna protein dalam tubuh serta sebagai indikator adanya kerusakan jaringan hati. Kadar SGPT akan cenderung tinggi dari nilai normal apabila terdapat kerusakan pada jaringan hati (Dwijayanthi dkk., 2020). Hal ini terjadi karena ketika terdapat kerusakan pada hati, beberapa fungsi hati seperti produksi empedu yang berfungsi mencerna makanan akan terhambat. Hati akan melepaskan SGPT ke dalam darah untuk menggantikan fungsi empedu sebagai pengubah makanan menjadi energi (Makarim, 2023). Selain digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan hati, pemeriksaan SGPT juga dapat digunakan untuk memonitoring tingkat keberhasilan pengobatan yang berkaitan dengan organ hati (Makarim, 2023).

2. Faktor yang Mempengaruhi Jumlah SGPT

a. Kerusakan Sel-sel Hepar

Enzim yang memfasilitasi pemindahan gugus amino secara reversibel antara asam amino dan alfa-keto dikenal sebagai enzim aminotransferase, atau biasa disebut enzim transaminase. Jika hati mengalami gangguan fungsi, enzim aminotransferase dari dalam sel dapat masuk ke sirkulasi darah akibat perubahan permeabilitas membran sel, menyebabkan peningkatan kadar enzim aminotransferase dalam darah (Widman, 1989). Enzim aminotransferase yang kerap dikaitkan dengan kerusakan hati adalah alanin aminotransferase (ALT), yang juga dikenal sebagai serum glutamat piruvat transaminase (SGPT). Hati memiliki konsentrasi SGPT yang sangat tinggi, sedangkan ginjal, otot jantung, dan

otot rangka memiliki kadar SGPT sedang. SGPT dalam jumlah lebih kecil juga dapat ditemukan di pankreas, paru-paru, limpa, dan eritrosit. Karena itu, SGPT memiliki spesifisitas yang tinggi terhadap kerusakan hati (Ronald, 2004). Ketika terjadi kerusakan sel hati, enzim ini keluar dalam jumlah besar ke ruang ekstraseluler dan masuk ke aliran darah. Pengukuran kadar enzim dalam darah melalui tes SGPT dapat memberikan informasi penting mengenai tingkat kerusakan fungsi hati.

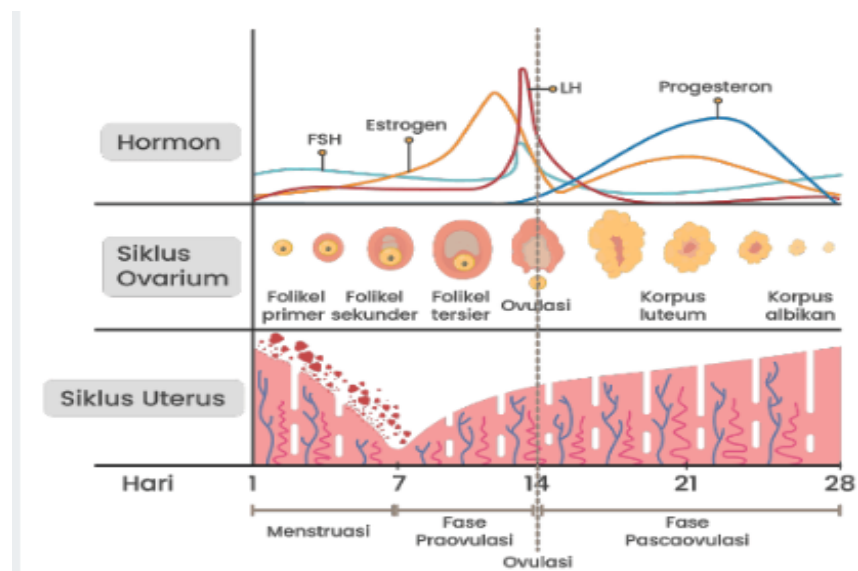
Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) dapat menjadi indikator kerusakan jaringan hati jika kadarnya berada di atas nilai normal. Kadar SGPT normal pada manusia berkisar antara 4 – 36 U/L (Makarim, 2020). Sedangkan kadar SGPT normal pada tikus menurut Smith dan Mangkoewidjojo (1988) dalam Ariyanti (2013) adalah 2,1 – 23,8 U/L. Peningkatan kadar SGPT disebabkan oleh kerusakan sel-sel yang banyak mengandung enzim transaminase. Sel-sel yang telah hancur mengeluarkan SGPT ke dalam darah sehingga kadar SGPT dalam darah menjadi tinggi. Kerusakan sel-sel yang membawa enzim transaminase disebabkan oleh beberapa faktor seperti keracunan, infeksi virus, abnormalitas sel (kanker), dan komplikasi penyakit akut (Sadikin, 2002). Beberapa gejala yang dimunculkan ketika SGPT berada di atas nilai normal adalah mual, muntah, kelelahan, dan jaundice (penyakit kuning).

b. Supply Darah dan Oksigen Berkurang

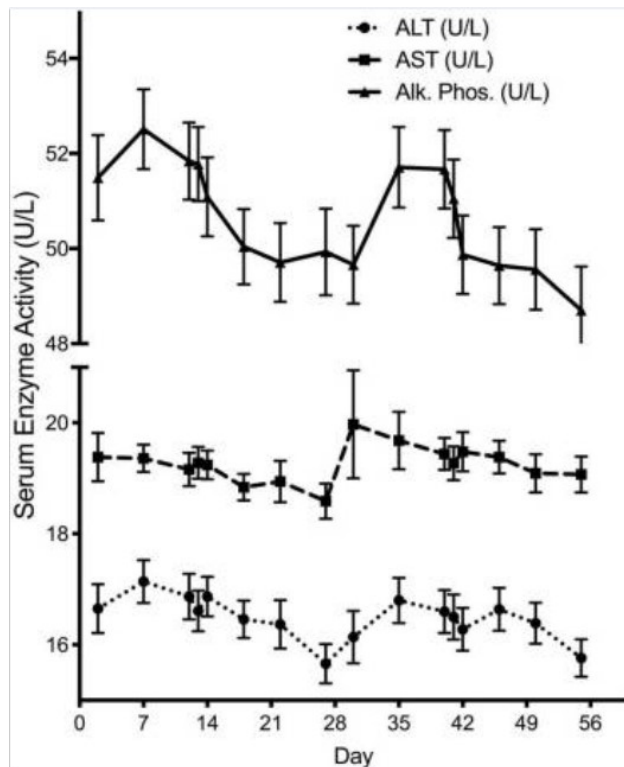
Tiller & Stringer (2023) menyatakan bahwa kegiatan seperti olahraga berat dapat memengaruhi fungsi hati. Olahraga berat menyebabkan terjadinya penurunan aliran darah ke hati dan saturasi oksigen akan terganggu. Ketika hal tersebut terjadi, permeabilitas membran sel hepatosit secara otomatis akan meningkat. Kemudian enzim hati seperti SGPT maupun SGOT akan terproduksi berlebih. Sehingga kadar SGPT dan SGOT akan melebihi kadar normalnya (Tiller & Stringer, 2023).

c. Siklus Haid

Hormon seks dapat memengaruhi fungsi hati, terutama dalam metabolisme lipid. Hati mengandung reseptor estrogen (ER) α yang merespon estrogen dengan memodulasi ekspresi gen (Konstandi dkk., 2013) dan mengatur metabolisme lipid di hati (Della dkk., 2016). Lai, dkk. (2019) meneliti tentang peningkatan kadar enzim hati selama siklus menstruasi pada wanita sehat dan menghasilkan bahwa siklus menstruasi pada wanita mempengaruhi fluktuasi kadar enzim hati termasuk SGPT. Kadar enzim hati seperti SGPT berfluktuasi sepanjang siklus karena dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron.



Gambar 6. Siklus Menstruasi (Source : https://roboguru.ruangguru.com/forum/siklus-menstruasi-pada-wanita-diatur-oleh-berbagai-macam-hormon-seperti-terlihat-pada_FRM-C4QFZI9M)



Gambar 7. Pola Fluktuasi Kadar Enzim Hati (Lai dkk., 2019)

Pada hari pertama hingga ke-7 disebut fase menstruasi kadar enzim SGPT cenderung meningkat. Hal ini dipengaruhi oleh hormon estrogen yang meningkat perlahan-lahan. Kemudian pada hari ke-8 hingga ke-28 kadar enzim SGPT mulai menurun perlahan-lahan. Pada waktu ini dipengaruhi oleh hormon estrogen yang berfluktuasi secara ekstrem (meningkat pesat dan menurun pesat) dan mulai meningkatnya hormon progesteron pada hari ke-14. Kemudian pada bulan berikutnya proses fluktuasi enzim SGPT akan mengalami pola yang sama. Hanya saja cenderung menurun akibat pengaruh dari umur yang semakin menua (Lai dkk., 2019).

3. Hubungan SGPT dengan Kanker

Pertumbuhan sel yang tidak normal umumnya tampak seperti benjolan yang disebut sebagai tumor. Tumor tidak berbahaya jika tidak menyebar ke jaringan lain, dan apabila dioperasi tidak memunculkan tumor lagi (Makarim, 2023). Tumor dapat membahayakan kehidupan jika cepat menyebar ke jaringan lain. Tumor yang berbahaya biasa disebut sebagai kanker. Pada beberapa penderita kanker kolorektal kadar SGPTnya cenderung berada di atas kadar normal (Dwijayanthi dkk., 2020). Tak hanya kanker kolorektal, ditemukan kasus

penderita kanker payudara memiliki kadar SGPT yang lebih tinggi dari kadar normalnya (Filayati dkk., 2020). Tingginya kadar SGPT menunjukkan adanya kerusakan di jaringan hati. Kerusakan jaringan hati disebabkan oleh beberapa faktor salah satunya adalah terjadi pertumbuhan sel yang tidak normal atau kanker (Sadikin, 2002). Hal tersebut dibuktikan oleh hasil penelitian Ariyanti (2013) menyatakan bahwa dalam kondisi kanker kadar SGPT pada kelompok kontrol positif berada jauh lebih tinggi dari kelompok kontrol negatif maupun kelompok perlakuan intervensi. Pada kelompok kontrol negatif kadar SGPT hewan coba berada pada nilai normal, sedangkan pada kelompok kontrol positif berada jauh lebih tinggi.

F. Antioksidan

1. Definisi Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang mampu menghambat proses oksidasi biologis. Antioksidan bekerja dengan mengikat senyawa radikal bebas yang sangat reaktif. Proses tarik menarik elektron dalam ilmu kimia disebut sebagai reaksi reduksi oksidasi. Pada senyawa radikal bebas terdapat cabang yang memiliki elektron tidak berpasangan sehingga senyawa tersebut menjadi sangat reaktif. Senyawa radikal bebas akan menarik elektron dari molekul lain yang ditemuinya sehingga molekul lain menjadi tidak seimbang. Proses ini disebut sebagai reaksi oksidasi. Antioksidan mampu menghambat proses oksidasi dengan cara donor elektron sehingga senyawa radikal bebas menjadi stabil (Ariyanti & Aditya, 2016). Keseimbangan antara oksidan dan antioksidan memiliki signifikansi besar dalam menjaga kinerja sistem kekebalan tubuh. Hal ini terutama berkaitan dengan perlindungan terhadap kerusakan pada membran lipid, protein sel, dan asam nukleat, serta pengaturan proses transduksi sinyal dan ekspresi gen dalam sel imun (Ariyanti & Aditya, 2016 dalam Winarsi, 2007).

Beberapa senyawa yang tergolong sebagai antioksidan eksternal diantaranya yaitu flavonoid, polifenol, isoflavon, acetogenin, tanin, saponin, dan alkaloid (Hamizah dkk., 2012). Antioksidan yang mampu menghambat pertumbuhan sel kanker adalah flavonoid. Flavonoid termasuk ke dalam golongan senyawa polifenol yang dapat menjadi senyawa antioksidan. Ketika senyawa radikal bebas telah masuk ke dalam tubuh, senyawa flavonoid yang ada akan menstabilkannya. Senyawa flavonoid menyumbangkan atom hidrogen ke senyawa radikal bebas sehingga senyawa radikal bebas menjadi lebih stabil

(Panche dkk., 2016). Senyawa radikal bebas yang telah stabil tidak mampu merusak sel-sel yang ada. Senyawa flavonoid banyak dijumpai pada sayuran, buah-buahan, dan rempah-rempah (Panche dkk., 2016).

2. Antioksidan Berdasarkan Fungsinya

Antioksidan dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan mekanisme kerja dan fungsinya, yaitu antioksidan primer, sekunder, dan tersier. Antioksidan primer berfungsi sebagai pemutus reaksi berantai dengan kemampuan bereaksi terhadap berbagai radikal lipid, mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Contoh dari antioksidan ini meliputi Glutathion Peroksidase (GPx), katalase, protein pengikat logam, dan Superoksida Dismutase (SOD) (Yuslianti, 2018). Menurut Yuslianti (2018), antioksidan sekunder bekerja dengan menangkap radikal, mengikat ion logam, mengurai hidropersida menjadi non-radikal, mencegah reaksi berantai, dan menyerap radiasi UV. Contoh antioksidan sekunder termasuk Vitamin C, Vitamin E, bilirubin, isoflavon, dan albumin. Sementara itu, antioksidan tersier berfungsi memperbaiki kerusakan biomolekul yang disebabkan oleh radikal bebas, seperti metionin sulfida reduktase dan berbagai enzim yang memperbaiki DNA.

Selain ketiga kategori tersebut, fungsi antioksidan juga dapat dilihat dari kemampuannya dalam melindungi sel dari stres oksidatif yang memicu kerusakan jaringan. Antioksidan bekerja secara sinergis untuk menjaga integritas membran sel, mencegah oksidasi lipid, dan mengurangi risiko peradangan yang disebabkan oleh radikal bebas. Beberapa antioksidan juga memiliki sifat imunomodulator, yang membantu meningkatkan respons imun tubuh terhadap infeksi dan penyakit. Dalam konteks klinis, penggunaan antioksidan sering dikaitkan dengan pencegahan penuaan dini, pengelolaan penyakit kronis, serta meningkatkan efisiensi proses pemulihan pasca-penyakit. Dengan demikian, pemanfaatan antioksidan baik dari sumber alami maupun sintetik memiliki peran yang signifikan dalam mendukung kesehatan dan keseimbangan metabolik tubuh.

3. Hubungan Antioksidan dengan SGPT

Setiap sel hidup melakukan metabolisme yang menghasilkan senyawa radikal bebas (Berawi & Agverianti, 2017). Radikal bebas (latin: radicals) adalah senyawa yang terdiri dari beberapa atom dengan elektron yang tidak berpasangan, membuatnya sangat reaktif terhadap oksigen dan dikenal sebagai ROS (Reactive Oxygen Species). Senyawa ROS ini memicu reaksi oksidasi dalam tubuh. Proses oksidasi dalam sel hidup dapat mengganggu pertumbuhan

sel, homeostasis sel, kelangsungan hidup sel, dan signaling sel (Afanas'ev, 2010). Akumulasi radikal bebas atau ROS dalam tubuh menyebabkan stres oksidatif yang dapat merusak sel-sel tubuh secara bersamaan (nekrosis sel) (Widayati, 2012).

Stres oksidatif terjadi saat ada ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh. Ketika radikal bebas lebih banyak daripada antioksidan, stres oksidatif terjadi (Berawi dan Agverianti, 2017). Stres oksidatif bisa merusak berbagai jaringan seperti DNA, protein, dan lipid. DNA dapat mengalami perubahan ketika berinteraksi dengan ROS; jika perubahan ini tidak segera diperbaiki oleh jaringan lain, dapat menyebabkan penyakit degeneratif (Bender dalam Murray, 2009) seperti kanker, diabetes melitus, dan aterosklerosis (Berawi dan Agverianti, 2017). Stres oksidatif yang terus berlanjut dapat memperburuk kondisi kesehatan dan mempercepat proses penuaan pada tubuh.

Manusia memiliki organ yang mampu menghasilkan antioksidan internal, yaitu hati (Amiri, 2018). Hati berada di bawah diafragma di bagian kanan atas tubuh dan memiliki banyak fungsi penting. Sebagai bagian dari sistem pencernaan, hati berperan dalam detoksifikasi racun, sintesis protein, dan produksi bahan kimia yang diperlukan untuk pencernaan. Salah satu bahan kimia yang diproduksi oleh hati untuk pencernaan adalah Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT). SGPT adalah enzim yang membantu mencerna protein dalam tubuh dan berfungsi sebagai indikator kerusakan jaringan hati. Kadar SGPT cenderung meningkat dari nilai normal jika terjadi kerusakan pada jaringan hati (Dwijayanthi dkk., 2020). Umumnya kerusakan hati disebabkan oleh ketidakmampuan hati dalam mendetoksifikasi racun akibat banyaknya senyawa radikal bebas yang masuk ke dalam hati. Senyawa radikal bebas yang masuk berlebihan melebihi kapasitas yang dapat ditampung oleh hati akan merusak jaringan-jaringan hati dan terproduksi enzim SGPT. Tubuh tidak akan mampu menahan gangguan dari senyawa radikal bebas jika hanya mengandalkan antioksidan internal saja, oleh karena itu dibutuhkan senyawa antioksidan eksternal yaitu dari bahan-bahan pangan herbal yang mengandung beberapa senyawa aktif.

Mekanisme antioksidan bekerja dengan mengikat radikal bebas yang sangat reaktif. Dalam ilmu kimia, proses transfer elektron ini dikenal sebagai reaksi reduksi-oksidasi. Radikal bebas memiliki elektron yang tidak berpasangan, membuatnya sangat reaktif. Radikal bebas akan mengambil elektron dari molekul

lain, menyebabkan ketidakseimbangan pada molekul tersebut, yang dikenal sebagai reaksi oksidasi. Antioksidan dapat menghambat proses oksidasi dengan menyumbangkan elektron, sehingga radikal bebas menjadi stabil (Ariyanti & Aditya, 2016). Keseimbangan antara oksidan dan antioksidan sangat penting untuk menjaga kinerja sistem kekebalan tubuh. Ini terkait dengan perlindungan terhadap kerusakan pada membran lipid, protein sel, dan asam nukleat, serta pengaturan proses transduksi sinyal dan ekspresi gen dalam sel imun (Ariyanti & Aditya, 2016 dalam Winarsi, 2007).

G. Tanaman Sirsak

1. Klasifikasi Tanaman Sirsak



Gambar 8. Tanaman Sirsak (source : <https://staging.pgmall.co.id/Pokok-Durian-Belanda-Green3289452444240>, diakses pada 18 Desember 2023)

Nama	: Tanaman Sirsak
Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Polycarpiceae
Famili	: Annonaceae

Genus : *Annona*

Spesies : *Annona muricata* Linn.

2. Morfologi Tanaman Sirsak

Tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman yang hidup di daerah tropis. Tanaman sirsak memiliki bentuk batang seperti perdu atau ramping dengan tingginya mencapai 4 – 10 meter dari tanah. Batang tanaman sirsak berwarna coklat, berbentuk bulat, berkayu dan bercabang. Tanaman sirsak termasuk ke dalam tanaman tahunan yang mampu hidup bertahun-tahun lamanya. Tanaman ini mampu menghasilkan buah yang dapat dikonsumsi dan daun yang dapat digunakan sebagai obat herbal alami. Buah tanaman sirsak berbentuk bulat lonjong berduri dan memiliki daging buah yang lembut serta berair. Buah sirsak umumnya berwarna hijau dan memiliki rasa yang manis dan asam. Seringkali buah sirsak diolah sebagai perasa dalam berbagai macam produk makanan dan minuman olahan.

Daun sirsak berbentuk bulat menyirip dan panjang serta runcing di bagian ujung. Permukaan daun sirsak mengkilap berwarna hijau kekuningan dan bertekstur halus. Seringkali daun sirsak diolah sebagai obat herbal berbagai macam penyakit. Tanaman sirsak juga memiliki bunga yang terletak pada batang, berwarna kuning keputihan, dan memiliki benang sari yang berambut banyak.

3. Kandungan Daun Sirsak

Daun sirsak mengandung berbagai macam senyawa yang bermanfaat bagi tubuh seperti steroid, tanin, saponin, flavonoid, alkaloid, dan acetogenins (Hamizah dkk., 2012). Senyawa flavonoid dapat dikatakan sebagai senyawa antioksidan yang terkandung di dalam daun sirsak. Kandungan flavonoid daun sirsak dapat menghambat kerusakan organ hati dengan mengikat senyawa radikal bebas (Robinson, 1995). Hasil penelitian uji kadar flavonoid yang dilakukan oleh Mukhrani, dkk. (2015) dengan menggunakan pelarut etanol 70% dan n-heksana pada ekstrak daun sirsak diperoleh kadar flavonoid sejumlah 28,27 mg/g dari pelarut etanol 70% dan 44,88 mg/g dari pelarut n-heksana. Hasil penelitian tersebut disimpulkan bahwa kadar flavonoid ekstrak daun sirsak dapat berbeda tergantung pada jenis pelarut yang dipakai. Semakin besar kadar flavonoidnya maka semakin tinggi pula tingkat antioksidan yang dihasilkan.

4. Manfaat Daun Sirsak bagi Kesehatan

Daun sirsak dapat dimanfaatkan sebagai terapi alternatif untuk mengobati penyakit kanker, yaitu dengan meminum air rebusan daun sirsak. Selain itu, daun sirsak juga dapat dimanfaatkan untuk mengobati diare, anti jamur, anti parasit, antikejang, antimikroba, asam urat, gatal-gatal, sakit pinggang, flu, bisul, dan lain-lain (Mardiana, 2011). Manfaat daun sirsak dapat meningkatkan aktivitas antioksidan suatu enzim dan mampu melindungi sel-sel β -pankreas (Adewole dan Martin, 2006 dalam Restuati, 2013). Daun sirsak juga memiliki potensi sebagai antikanker, antihipertensi, pereda nyeri, pembasmi cacing (Holdsworth, 1990 dalam Restuati, 2013).

5. Terapi Non Farmakologi Ekstrak Daun Sirsak

Penelitian yang mendasari teori bahwasanya ekstrak daun sirsak mampu menjadi terapi non farmakologi untuk penyakit kanker dilakukan oleh Adelina, dkk. (2014) tentang pemberian ekstrak etanol daun sirsak pada tikus wistar yang diinduksi Dimetilbenz Antrasen (DMBA). Perlakuan diawali dengan adaptasi hewan coba selama 7 hari, dilanjutkan dengan pemberian induksi Dimetilbenz Antrasen (DMBA) pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan selama 5 minggu dengan frekuensi pemberian 2 kali dalam seminggu. Setelah penginduksian DMBA dilanjutkan dengan pembiaran atau dibiarkan tanpa perlakuan selama 2 minggu. Hal ini ditujukan untuk menunggu proses munculnya tumor (Adelina dkk., 2014). Pada minggu ke 9 telah tampak tumor pada tikus, selanjutnya diberikan ekstrak etanol daun sirsak untuk kelompok perlakuan selama 17 hari. Pada hari ke-18 dilakukan pembedahan dan pengambilan sampel organ hepar tikus. Penelitian tersebut menghasilkan bahwa pada kelompok kontrol positif terjadi abnormalitas sel yang dikatakan sebagai nekrosis hepar tingkat akut, sedangkan pada kelompok perlakuan terbukti signifikan dalam menghambat proliferasi sel tumor dengan efek meningkat sesuai dosis.

Penelitian kedua dilakukan oleh Ariyanti (2013) tentang pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT mencit yang diinduksi 7,12 Dimetilbenz Antrasen (DMBA). Sebelum dilakukan penelitian, hewan coba dikelompokkan menjadi 6 kelompok perlakuan yang terdiri dari kelompok kontrol positif dan negatif serta 4 kelompok perlakuan dosis ekstrak etanol daun sirsak. Perlakuan diawali dengan adaptasi hewan coba selama 2 minggu, dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol 70% daun sirsak pada minggu ke-3 hingga minggu ke-10 untuk kelompok perlakuan dosis ekstrak etanol daun sirsak.

Frekuensi pemberian ekstrak etanol daun sirsak diberikan 1 kali sehari selama 8 minggu. Pemberian induksi DMBA dilakukan pada minggu ke-5 hingga minggu ke-10 untuk kelompok kontrol positif dan kelompok dosis ekstrak etanol daun sirsak. Frekuensi pemberian induksi DMBA diberikan 2 kali dalam seminggu selama 6 minggu. Pada minggu ke-11 dilakukan pembedahan dan pengambilan serum darah untuk diuji kadar SGOT dan SGPTnya. Hasilnya menyatakan bahwa pada kelompok kontrol positif menunjukkan kadar SGOT dan SGPT tikus mencit sangat tinggi dan berbeda signifikan dari kelompok kontrol negatif maupun kelompok dosis ekstrak etanol daun sirsak. Perbedaan yang signifikan menandakan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap penurunan kadar SGOT dan SGPT tikus mencit yang diinduksi DMBA.