

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Daun Sirsak (*Annona muricata*, L.)

Sirsak merupakan jenis tanaman tahunan yang dapat tumbuh dan berubah sepanjang tahun, apabila air tanah mencukupi selama pertumbuhannya. Di Indonesia tanaman sirsak menyebar dan tumbuh baik mulai dari daratan rendah beriklim kering sampai daerah basah dengan ketinggian 1.000 meter dari permukaan laut (Septiatin, 2009; Radi, 1998).

Sistematika tanaman sirsak:

Kingdom	: Plantae
Division	: Spermatophyta
Subdivision	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Polycarpiceae
Famili	: Annonaceae
Genus	: Annonaceae
Spesies	: <i>Annona muricata</i> , L.



Gambar 2.1. Daun Sirsak

Di berbagai daerah Indonesia sirsak dikenal sebagai nangka sebrang, nangka landa (Jawa), nangka walanda, sirsak (Sunda), nangka buris, nangkelan (Madura), srikaya jawa (Bali), boh lona (Aceh), durio ulondro (Nias), durian betawi (Minangkabau), jambu landa (Lampung), nangko belando (Palembang).

Morfologi dari daun sirsak adalah berbentuk bulat panjang, dengan bentuk daun menyirip dengan ujung daun meruncing, permukaan daun mengkilap, serta berwarna hijau muda sampai hijau tua. Terdapat putik di dalam satu bunga sehingga diberi nama bunga berpistil majemuk. Sebagian bunga terdapat dalam lingkaran, dan sebagian lagi membentuk spiral atau terpecah, tersusun secara hemisiklis. Mahkota bunga yang berjumlah 6 sepalum yang terdiri dari dua lingkaran, bentuknya hampir segitiga, tebal, dan kaku, berwarna kuning keputih-putihan, dan setelah tua mekar dan lepas dari dasar bunganya. Bunga umumnya keluar dari ketiak daun cabang, ranting, atau pohon bentuknya sempurna (Sunarjono, 2005). Daun yang berkualitas adalah daun sirsak dengan kandungan antioksidan yang tinggi terdapat pada daun yang tumbuh pada urutan ke-3 sampai urutan ke-5 dari pangkal batang daun dan dipetik pukul 5-6 pagi (Zuhud, 2011).

Daun sirsak mengandung alkaloid, tannin, flavonoid, dan beberapa kandungan kimia lainnya seperti Annonaceous acetogenins. Acetogenins merupakan senyawa yang memiliki potensi sitotoksik. Sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker. (Mardianadan Ratnasari, 2011).

Daun sirsak dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif untuk pengobatan kanker. Selain kanker, tanaman sirsak dimanfaatkan untuk pengobatan demam, diare, antikejang, antijamur, antimikroba, sakit pinggang, asam urat, gatal-gatal, bisul, flu dan lain lain (Mardiana dan Ratnasari, 2011).

## 2. Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*, L.)

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*, L.) merupakan tanaman yang berasal dari Amerika dan beriklim tropis, kemudian dibudidayakan di sejumlah negara seperti Malaysia, Singapura, Filipina, Thailand dan Indonesia (Lestari dan Kurniawati, 2016). Daun belimbing wuluh memiliki klasifikasi, nama daerah, morfologi, kandungan kimia, dan kegunaan yang bermanfaat bagi masyarakat.

Sistematika tanaman belimbing wuluh

Kingdom : Plantae  
Divisio : Spermatophyta  
Subdivisio : Angiospermae  
Kelas : Dicotyledoneae  
Bangsa : Geraniales  
Suku : Oxalidaceae  
Genus : *Averrhoa*  
Spesies : *Averrhoa bilimbi*, L. (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001)



Gambar 2.2. Daun Belimbing Wuluh

Belimbing wuluh mempunyai nama yang berbeda-beda di setiap daerah. Di daerah Aceh dengan nama limeng, selemeng (Gayo), belimbing (Batak Karo), balimbing (Minangkabau, Lampung), belimbing asam

(Melayu), balimbing (Sunda), blimbing wuluh (Jawa Tengah), bhalingbhing bulu (Madura), blimbing buloh (Bali), lembitue (Gorontalo), lumbituko (Buol), bainang (Makasar), calene (Bugis), taprera (Buru), malibi (Halmahera).

Batang berbentuk tegak, permukaan kasar, banyak tonjolan, hijau kotor. Tinggi pohon 5-10 meter. Daun berbentuk daun majemuk, menyirip, anak daun 25-45 helai, bulat telur, ujung meruncing, pangkal membulat, panjang 7-10 cm, lebar 1-3 cm, bertangkai pendek, pertulangan menyirip, hijau. Bunga berbentuk majemuk, bentuk malai (bintang), ungu, pada tonjolan batang dan cabang, menggantung, panjang 5-20 cm, kelopak lebih kurang 6 mm, daun mahkota bergandengan, bentuk lanset. Akar: tunggang, coklat kehitaman. Buah berbentuk buni, bulat, panjang 4-6 cm, hijau kekuningan (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001).

Belimbing wuluh memiliki kandungan seperti flavonoid, saponin, tannin, sulfur, asam format, kium oksalat, kalium sitrat. Flavonoid merupakan senyawa fenol yang banyak dimiliki oleh tanaman. Flavonoid memiliki beberapa aktivitas farmakologikal yang berfungsi sebagai antidiabetes dan antioksidan (Lestari dan Kurniawati, 2016).

Tanaman belimbing wuluh banyak dimanfaatkan untuk mengatasi berbagai penyakit seperti batuk, diabetes, rematik, sariawan, sakit gigi, gusi berdarah, jerawat, diare dan darah tinggi. Bagian tanaman yang sering digunakan sebagai obat adalah buah dan daunnya (Wijayakusuma, 2006).

### 3. Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan zat aktif yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Simplisia yang diekstrak mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak dapat larut seperti lemak, karbohidrat, protein dan lain-lain (Depkes, 2000).

Metode Ekstraksi ada 2 cara yaitu dengan cara panas dan cara dingin.

#### a. Cara dingin

Maserasi adalah proses pengekstraksian simplisia dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan. Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan (Depkes, 2000). Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperature ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penampungan ekstrak), terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Depkes, 2000).

#### b. Cara panas

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperature titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Depkes, 2000). Soxhletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang

umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinue dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Depkes, 2000). Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinue) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan (kamar) yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C (Depkes, 2000). Infusa adalah proses penyarian dengan pelarut air pada suhu 90°C selama 15 menit. Dekoktasi adalah infusa pada waktu yang lebih lama dan temperatur sampai titik mendidih (Depkes, 2000).

#### **4. Radikal Bebas dan Stres Oksidatif**

Radikal bebas merupakan suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya. Adanya elektron yang tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangan dengan cara menyerang atau mengikat elektron molekul yang berbeda di sekitarnya. Jika elektron yang terikat oleh senyawa radikal bebas tersebut bersifat ionik, maka dampak yang timbul tidak begitu berbahaya. Akan tetapi, bila elektron yang terikat radikal bebas dari senyawa yang berikatan kovalen, maka akan sangat berbahaya karena ikatan digunakan secara bersama-sama pada orbital terluarnya. Umumnya, senyawa yang memiliki ikatan kovalen adalah molekul-molekul besar (biomakromolekul) seperti lipid, protein, maupun DNA (Winarsi, 2007). Radikal bebas yang terbentuk dalam tubuh akan menghasilkan radikal bebas yang baru melalui reaksi berantai yang pada akhirnya akan terus bertambah. Selanjutnya menyerang sel-sel tubuh dan menyebabkan kerusakan jaringan.

Pada dasarnya radikal bebas dapat terbentuk melalui 2 cara, yaitu secara endogen dan eksogen. Beberapa contoh radikal bebas antara lain anion superperoksida, radikal hidroksil, nitrit oksida, hidrogen peroksida dan sebagainya. Dalam keadaan normal di dalam tubuh terjadi keseimbangan antara radikal bebas sebagai oksidan dan antioksidan. Keseimbangan tersebut menjadi terganggu bila terjadi infeksi, radiasi,

trauma, atau keadaan lain seperti DM, perokok, dislipidemia. Keadaan ini menimbulkan terjadinya stres oksidatif dan selanjutnya akan meningkatkan peroksidasi lipid (Carr dan Frei, 1999).

DM adalah penyakit dengan komponen stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dengan antioksidan, dimana produksi radikal bebas melebihi kemampuan penghambat radikal alamiah. Mekanisme penghambat radikal bebas terdiri dari antioksidan endogen dan antioksidan eksogen (Block, 2002). Luasnya komplikasi pada DM tampaknya berkorelasi dengan konsentrasi glukosa darah sehingga glukosa berlebih menyebabkan kerusakan jaringan (Rahbani, 1999). Bukti-bukti yang ada mengindikasikan bahwa pembentukan ROS (stres oksidatif) mempunyai peran penting dalam etiologi komplikasi DM, baik mikro maupun makrovaskuler (Evans *et al.*, 2002) diikuti dengan penurunan berbagai senyawa antioksidan seluler yang ditandai dengan peningkatan pembentukan penanda adanya stres oksidatif, misalnya peningkatan lipid hidroperoksida, dan protein karbonil (Haffner *et al.*, 1999).

Kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien DM merupakan faktor yang dapat meningkatkan terbentuknya radikal bebas melalui beberapa jalur reaksi biokimiawi seperti glikasi nonenzimatik pada protein, autooksidasi glukosa, dan jalur poliol sorbitol.

a. Glikasi nonenzimatik pada protein

Pada keadaan hiperglikemia, produksi berbagai gula pereduksi antara lain glukosa 6-fosfat dan fruktosa akan meningkat melalui proses glikolisis dan jalur poliol. Glukosa sebagai gula pereduksi dapat menjadi agen yang bersifat toksik karena memiliki kemampuan kimiawi gugus karbonil aldehid (Anderson *et al.*, 1999).

b. Autooksidasi glukosa

Glukosa dalam bentuk enediol dioksidasi menjadi radikal anion enediol pada keadaan terdapat ion metal transisi. Radikal anion yang terbentuk dikonversi menjadi senyawa reaktif ketoaldehid dan anion superperoksida. Hidrogen peroksida juga dihasilkan oleh proses

autooksidasi glukosa tersebut yang dapat menyebabkan kerusakan lipi dan protein (Ahmed, 2005).

c. Jalur poliol sorbitol

Melalui jalur ini, glukosa dalam sel dapat diubah menjadi sorbitol dengan bantuan aldosa reduktase. Pada keadaan normal, konsentrasi sorbitol di dalam sel rendah tetapi pada keadaan hiperglikemia akan terjadi peningkatan kadar sorbitol.

Dalam jumlah kecil radikal bebas dapat digunakan sebagai respon seluler dan sistem imun. Tetapi pada konsentrasi tinggi radikal bebas dapat menghasilkan stress oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan pada struktur sel termasuk kerusakan lipid, protein, dan DNA. Radikal bebas dalam tubuh juga dapat menjadi penyebab dari berbagai penyakit degeneratif seperti kanker, jantung, diabetes, ginjal dan penuaan dini. Antioksidan dapat membantu melindungi tubuh dan mengurangi dampak negatif dari serangan radikal bebas.

## 5. Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang bertugas untuk menetralkan peningkatan radikal bebas, melindungi sel dari efek toksik yang dihasilkan serta berkontribusi dalam pencegahan penyakit. Dalam pengertian kimia adalah senyawa pemberi elektron (*electron donors*) dan secara biologis antioksidan merupakan senyawa yang mampu mengatasi dampak negatif oksidan dalam tubuh seperti kerusakan elemen vital sel tubuh. Keseimbangan antara oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan kerja fungsi sistem imunitas tubuh, terutama untuk menjaga integritas dan berfungsinya membran lipid, protein sel, dan asam nukleat, serta mengontrol transduksi signal dan ekspresi gen sel imun (Winarsi, 2007).

Berdasarkan fungsinya, antioksidan dibagi menjadi 3 macam yaitu:

1. Antioksidan primer. Antioksidan ini merupakan zat atau senyawa yang dapat menghentikan reaksi berantai pembentukan radikal bebas yang melepaskan hydrogen. Antioksidan primer dapat berasal dari alam atau

sintetis. Contoh antioksidan primer adalah Butylated hidroxytoluene (BHT) (Winarsi, 2007). Reaksi antioksidan primer terjadi pemutusan rantai radikal bebas yang sangat reaktif, kemudian diubah menjadi senyawa stabil atau tidak reaktif. Antioksidan ini dapat berperan sebagai donor hidrogen dan dapat berperan sebagai akseptor elektron (Triyem, 2010).

2. Antioksidan sekunder. Antioksidan ini disebut juga antioksidan eksogen atau non enzimatis. Antioksidan ini menghambat pembentukan senyawa oksigen reaktif dengan cara pengelatan metal, atau dirusak pembentukannya. Prinsip kerja sistem antioksidan non enzimatis yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan menangkap radikal tersebut, sehingga radikal bebas tidak akan bereaksi dengan komponen seluler (Winarsi, 2007). Antioksidan sekunder di antaranya adalah vitamin E, vitamin C, beta karoten, flavonoid, asam lipoat, asam urat, bilirubin, melatonin dan sebagainya (Muchtadi, 2013).
3. Antioksidan tersier. Kelompok antioksidan tersier meliputi sistem enzim DNA-Repair dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berperan dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Kerusakan DNA yang terinduksi senyawa radikal bebas dicirikan oleh rusaknya Single dan Double strand baik gugus non-basa maupun basa. Antioksidan ini berfungsi untuk memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas (Winarsi, 2007).

Antioksidan berfungsi sebagai senyawa yang dapat menghambat reaksi radikal bebas penyebab penyakit karsinogenis, kardiovaskuler dan penuaan dalam tubuh manusia. Antioksidan diperlukan karena tubuh manusia tidak memiliki sistem pertahanan antioksidan yang cukup, sehingga apabila terjadi paparan radikal berlebihan, maka tubuh membutuhkan antioksidan eksogen (berasal dari luar) (Muchtadi, 2013). Fungsi utama antioksidan adalah memperkecil terjadinya proses oksidasi dari lemak dan minyak, memperkecil terjadinya proses kerusakan dalam

makanan, memperpanjang masa pemakaian dalam industri makanan, meningkatkan stabilitas lemak yang terkandung dalam makanan serta mencegah hilangnya kualitas sensori dan nutrisi (Apriandi, 2011).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antioksidan diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu antioksidan pencegah dan antioksidan pemutus rantai. Antioksidan pencegah bekerja dengan menghambat pembentukan *reactive oxygen species (ROS)* seperti enzim katalase, peroksidase, superoksida dismutase, dan transferin. Antioksidan pemutus rantai merupakan senyawa yang menangkap radikal oksigen kemudian memutus rangkaian rantai reaksi radikal. Contohnya vitamin C, vitamin E, asam urat, bilirubin, polifenol. Antioksidan pemutus rantai memiliki dua jalur reaksi. Jalur pertama merupakan jalur transfer atom hidrogen dengan mekanisme radikal oksigen menangkap hidrogen dari antioksidan sehingga terbentuk kompleks antioksidan radikal yang bersifat stabil. Jalur kedua, antioksidan mendeaktivasi radikal bebas dengan transfer elektron tunggal. Transfer elektron tunggal sangat dipengaruhi oleh kestabilan pelarut pada muatan tertentu (Ou *et al.*, 2002).

#### **6. Malondialdehida (MDA)**

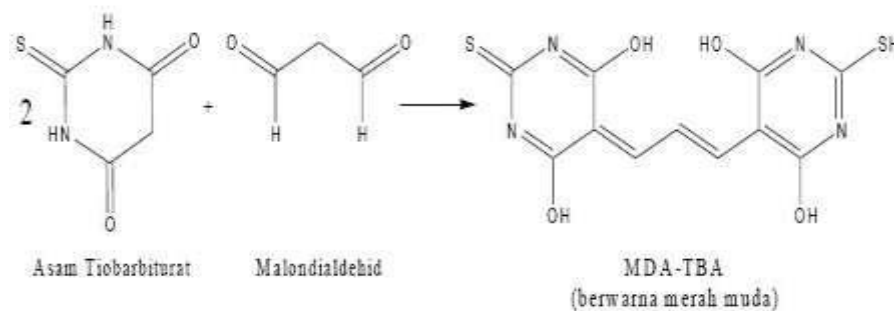
MDA merupakan produk peroksidasi lipid yang merupakan aldehida reaktif. Rantai reaksi ini terus berlanjut apabila radikal-radikal bebas yang terbentuk bereaksi dengan molekul-molekul lain di sekitarnya. Peroksidasi lipid adalah mekanisme dari trauma sel, baik pada tumbuhan ataupun hewan, dengan demikian peroksidasi lipid digunakan sebagai indikator dari stres oksidatif pada sel dan jaringan. Endoperoksida lipid yang berasal dari asam lemak tak jenuh ganda, bersifat tidak stabil dan terurai membentuk beberapa senyawa kompleks, termasuk senyawa karbonil reaktif, terutama malondialdehida. Sehingga pengukuran MDA sering digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid jaringan (Mc Kee dan Mc Kee, 2003).

Karena tubuh belum tentu sepenuhnya terlindungi dari kerusakan oksidatif, beberapa bahan dapat terluka oleh radikal bebas, dan produk

yang dihasilkan memiliki oksidatif biasanya digunakan sebagai penanda. Banyak penanda telah diusulkan, termasuk peroksida lipid, malondialdehida, dan 4-hydroxynonenal sebagai penanda untuk kerusakan oksidatif lipid (Yoshikawa *et al.*, 2002).

Malondialdehida yang mempunyai berat molekul rendah ini adalah satu dari beberapa molekul hasil penguraian endoperoksida lipid yang terbentuk selama proses peroksidasi lipid. MDA menjadi alat ukur yang paling banyak digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid (NWLSSSTM, 2011). Malondialdehida yang terdapat pada hati dapat terdeteksi karena MDA jika direaksikan dengan TBA (*Thiobarbituric Acid*) akan menghasilkan warna merah muda yang dapat menyerap cahaya pada panjang gelombang 532 nm. Jumlah MDA yang terbentuk menggambarkan proses peroksida lipid. MDA merupakan produk hasil peroksidasi lipid dalam tubuh dan terdapat dalam bentuk bebas atau terkompleks dengan jaringan di dalam tubuh. Reaksi ionisasi senyawa-senyawa radikal bebas juga dapat membentuk MDA yang juga merupakan produk samping biosintesis prostaglandin (Khalida, 2010).

Prinsip pengukuran MDA adalah 1 reaksi satu molekul MDA dengan 2 molekul asam tiobarbiturat (TBA) membentuk warna merah muda yang diukur pada spektrofotometer Uv-vis dengan panjang gelombang 523 nm. MDA akan melakukan reaksi penambahan nukleofilik dengan TBA membentuk senyawa MDA-TBA. Semakin pekat warna yang dihasilkan maka konsentrasi MDA juga semakin tinggi (Arkhaesi, 2008).



**Gambar 2.3. Reaksi pembentukan kromogen MDA-TBA**

## B. Kerangka Konsep

