

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Seiring bertambahnya usia, daya fungsi makhluk hidup akan menurun secara progresif. Proses ini dikenal dengan nama menua atau penuaan (*aging*). Ada beberapa faktor yang penyebab penuaan. Radikal bebas merupakan salah satu faktor penyebab penuaan (Hansakul, 2010). Molekul tersebut bersifat reaktif dalam mencari pasangan elektronnya dan jika sudah terbentuk dalam tubuh maka akan terjadi reaksi berantai dan menghasilkan radikal bebas baru yang akhirnya jumlahnya terus bertambah. Kurangnya antioksidan dan adanya radikal bebas berlebih memicu kondisi stress oksidatif. Kondisi stress oksidatif membawa pada kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh, menyebabkan terjadinya percepatan proses penuaan dan munculnya penyakit (Droge, 2002; Proctor dan Reynolds, 1984).

Salah satu perubahan fungsi organ yang terkait dengan proses menua adalah *immunopause* (menurunnya kekebalan tubuh) yang berkaitan dengan darah (Braverman, 2007). Darah merupakan cairan ekstraseluler yang terdapat dalam pembuluh darah. Darah memiliki peran penting dalam tubuh diantaranya mengedarkan oksigen, nutrisi, hormon, menjaga kestabilan suhu, pembekuan darah dan sistem pertahanan tubuh (antibodi). Fungsi

transportasi nutrisi, oksigen, hormon dilakukan oleh eritrosit. Fungsi sistem antibodi dijalankan oleh leukosit (Murray dkk, 1996). Pada usia yang semakin tua, jumlah eritrosit dan leukosit semakin menurun karena produktivitas sumsum tulang belakang juga semakin rendah. Jumlah eritrosit dan leukosit juga dapat menurun karena adanya radikal bebas yang menyerang sel sehingga jumlahnya tidak seimbang antara jumlah sel yang terdapat dalam sirkulasi dengan jumlah sel yang disintesis (Sherwood, 2001).

Sundaryono (2011) telah melakukan penelitian tentang uji aktivitas senyawa flavonoid total dari *Gynura segetum* (Lour) terhadap peningkatan eritrosit dan penurunan leukosit pada mencit (*Mus musculus* L.) jantan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan senyawa flavonoid dari daun dewa memberikan pengaruh nyata terhadap kenaikan jumlah eritrosit dan penurunan jumlah leukosit. Hal ini diduga karena adanya kandungan senyawa flavonoid dari daun dewa. Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang berperan sebagai antioksidan, yang di dalam sel darah dapat bertindak sebagai penampung radikal hidroksil dan superoksida sehingga melindungi lipid membran dan mencegah kerusakan sel darah. Senyawa flavonoid dari hasil ekstraksi lada lada hitam meningkatkan eritropoiesis (proses pembentukan eritrosit) dalam sumsum tulang. Selain itu, hasil penelitian Unigwe dan Nwakpu (2009) yaitu pemberian biji *Garcinia kola* yang mengandung bahan aktif flavonoid dapat meningkatkan kadar hemoglobin (Hb), jumlah eritrosit dan hematokrit kelinci.

Penelitian lainnya dilakukan oleh Suryani dan Johan (2011) menggunakan jus tomat yang mengandung likopen sebagai antioksidan terhadap jumlah leukosit dan neutrofil tikus yang leukositosis akibat paparan asap rokok. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian jus tomat yang merupakan antioksidan dapat menurunkan jumlah total leukosit dan neutrofil pada tikus leukositosis yang telah terpapar asap rokok.

Tanaman lain yang dapat dijadikan sebagai bahan sumber antioksidan adalah lada (*Piper nigrum* L.), khususnya lada hitam. Beragam kajian terhadap kandungan kimia lada hitam menunjukkan bahwa lada hitam mengandung bahan aktif seperti amida fenolat, asam fenolat, dan flavonoid yang bersifat antioksidatif sangat kuat. Ekstrak air dan etanol lada hitam memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Gulcin, 2005). Hal yang sama juga dilaporkan Mittal dan Gupta (2000) dan Selvendiran *et al.* (2006). Miller (1996) menyatakan bahwa flavonoid memiliki berbagai efek seperti immunostimulan, antitumor, antiHIV dan antioksidan. Selain mengandung bahan-bahan antioksidan, lada hitam juga mengandung piperin yang diketahui berkhasiat sebagai obat analgesik, antipiretik, anti inflamasi, serta memperlancar proses pencernaan (Meghwal dan Goswami, 2012). Piperin dapat meningkatkan persentase neutrofil yang berperan dalam pertahanan tubuh (Dogra *et al.*, 2004).

Berdasarkan uraian di atas, maka diperlukan adanya penelitian menggunakan ekstrak lada hitam terhadap parameter darah (jumlah eritrosit, leukosit, dan hematokrit) mencit jantan yang berbeda usia.

B. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak lada hitam (*Piper nigrum* L.) terhadap peningkatan jumlah eritrosit, leukosit dan hematokrit mencit (*Mus musculus* L.) jantan muda dan tua dalam batas normal.

C. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan menjadi terobosan ditemukannya cara menghambat proses penuaan khususnya pada parameter darah menggunakan ekstrak lada hitam (*Piper nigrum* L.)

D. Kerangka Pikir

Salah satu faktor penyebab penuaan seluler adalah adanya radikal bebas. *Immunopause* merupakan salah satu perubahan fungsi organ yang terkait dengan penuaan (*aging*). *Immunopause* berkaitan erat dengan darah. Darah merupakan jaringan dan cairan ekstraseluler yang terdapat dalam pembuluh darah. Darah memiliki peran penting dalam tubuh diantaranya mengedarkan oksigen, nutrisi, hormon, menjaga kestabilan suhu, penyembuhan luka melalui mekanisme pembekuan darah dan sistem pertahanan tubuh (antibodi). Fungsi transportasi nutrisi, oksigen, hormon dilakukan oleh eritrosit. Fungsi sistem antibodi dijalankan oleh leukosit. Semakin tua usia organisme, khususnya mamalia, produktivitas sumsum tulang semakin menurun sehingga berakibat pada jumlah eritrosit dan leukosit. Kecenderungan menurunnya jumlah eritrosit pada usia tua mengakibatkan dampak patologis

bagi tubuh misalnya anemia, gangguan transportasi oksigen, nutrisi dan hormon. Dampak menurunnya leukosit mengakibatkan tubuh mudah terjangkit penyakit karena sistem imun yang melemah.

Jumlah eritrosit dan leukosit juga dapat menurun karena adanya radikal bebas yang menyerang sel sehingga jumlahnya tidak seimbang antara jumlah sel yang terdapat dalam sirkulasi dengan jumlah sel yang disintesis pada sumsum tulang. Radikal bebas (*free radicals*) adalah molekul yang sangat tidak stabil akibat kekurangan elektron. Radikal bebas mengambil elektron dari molekul lain agar menjadi stabil. Elektron yang diambil sebagai pasangannya bisa diperoleh dari DNA, membran sel, membran lisosom (bagian sel yang mengandung enzim hidrolitik), mitokondria (tempat produksi energi sel), enzim-enzim, lemak, protein, dan bagian jaringan lain. Ketika sebuah molekul donor kehilangan elektronnya (diambil oleh radikal bebas) maka molekul itu menjadi tidak stabil sehingga menjadi radikal bebas yang baru. Radikal bebas yang baru itu pun memiliki reaktivitas yang sama sehingga terjadilah reaksi oksidasi yang berantai.

Tipe radikal bebas turunan oksigen reaktif sangat signifikan dalam tubuh. Oksigen reaktif ini mencakup superoksida, hidrogen peroksida, hidroksil, peroksil, oksida nitrit dan lain-lain. Oksigen reaktif mengambil elektron dari bagian-bagian sel darah misalnya membran, DNA, RNA, mitokondria dan lain-lain. Hal ini akan merusak sel-sel darah dan menurunkan jumlahnya dalam sirkulasi.

Lada hitam (*Piper nigrum* L.) mengandung senyawa amida fenolat, asam fenolat dan flavonoid yang bersifat antioksidatif. Kandungan senyawa fenolik dan flavonoid dari lada hitam terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang efektif menangkal radikal bebas. Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang berperan sebagai antioksidan, yang dapat bertindak sebagai penangkap radikal hidroksil dan superoksida di dalam sel darah sehingga melindungi lipid membran. Senyawa flavonoid dapat meningkatkan eritropoiesis (proses pembentukan eritrosit) dalam sumsum tulang dan memiliki efek immunostimulan. Adanya asupan senyawa antioksidan dari ekstrak lada hitam, maka serangan radikal bebas terhadap sel darah dapat diminimalisir dan proses pembentukan sel darah dapat meningkat sehingga jumlah eritrosit, leukosit dan hematokrit tetap dapat dipertahankan atau bahkan meningkat (dalam batas normal) pada usia tua.

E. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah ekstrak lada hitam (*Piper nigrum* L.) meningkatkan jumlah eritrosit, leukosit dan hematokrit mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang berbeda usia.