

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Mahkota Dewa

1. Deskripsi Mahkota Dewa

Mahkota dewa termasuk pohon perdu anggota famili *Thymelaeaceae* dikenal *Crown of God* dan *Pau*. Tanaman yang asli dari Papua, Indonesia dan tumbuh di daerah tropis. Tanaman ini merupakan salah satu tanaman obat yang paling populer di Indonesia. Tanaman ini tumbuh sepanjang tahun di daerah tropis dengan mencapai ketinggian \pm 1-6 m. Tajuk pohonnya bercabang-cabang. Pohon ini terdiri dari akar, batang, daun, bunga dan buah. Buah mahkota dewa berbentuk bulat dengan diameter \pm 3 cm, warna buahnya hijau bila belum matang dan berwarna merah bila sudah matang (Backer dan Brink, 1965).

Sistematika tanaman mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl):

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Thymelaeales

Suku : Thymelaeaceae

Marga : Phaleria

Jenis : *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl (Winarto, 2003).

Kulit batang mahkota dewa berwarna coklat kehijauan, sementara kayunya berwarna putih. Batangnya bulat dan bergetah dengan diameter batang tanaman dewasa mencapai 15 cm (Harmanto, 2003).

Tanaman ini akan mengeluarkan bunga dan diikuti dengan munculnya buah setelah 9-12 bulan kemudian. Buahnya berwarna hijau saat muda dan menjadi merah marun setelah berumur 2 bulan. Buahnya berbentuk bulat dengan ukuran bervariasi mulai dari sebesar bola pingpong sampai sebesar buah apel, dengan ketebalan kulit antara 0,1 – 0,5 mm (Harmanto, 2003).

Daun mahkota dewa berbentuknya sekilas lonjong langsing, memanjang dan berujung lancip dengan letak daun berhadapan, bertangkai pendek, bentuknya lanset atau jorong, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, pertulangan menyirip, permukaan licin, warna hijau tua, panjang 7-10 cm dan lebar 2-5 cm serta merupakan daun

tunggal. Daun yang lebih tua bewarna lebih gelap daripada daun mudanya. Pertumbuhannya lebat dan lebarnya sekitar 3-5 cm serta panjangnya bisa mencapai 7-10 cm. Daun mahkota dewa termasuk bagian pohon yang sering dipakai untuk pengobatan penyakit antara lain disentri, alergi dan tumor (Harmanto, 2003).

2. Kandungan Kimia Mahkota Dewa

Dalam kulit buah mahkota dewa terkandung senyawa alkaloid, saponin, dan flavonoid, sedangkan dalam daunnya terkandung alkaloid, saponin serta polifenol (Gaotama dkk., 1999). Menurut Sumastuti (2002) daun serta buah mahkota dewa mengandung saponin dan flavonoid. Zat aktif yang terkandung di dalam daun dan kulit buah mahkota dewa antara lain alkaloid, terpenoid, saponin dan senyawa resin. Pada daun pun diketahui terkandung senyawa lignan (polifenol), sedangkan pada kulit buah terkandung zat flavonoid (Winarto, 2003). Dari penelitian ilmiah yang sangat terbatas diketahui bahwa tanaman mahkota dewa memiliki kandungan kimia yang kaya itu pun belum semuanya terungkap.

3. Manfaat Mahkota Dewa

Zat aktif yang terkandung di dalam daun dan kulit buah mahkota dewa antara lain alkaloid, terpenoid, saponin dan senyawa resin. Pada daun pun diketahui terkandung senyawa lignan (polifenol), sedangkan pada kulit buah terkandung zat flavonoid yang mempunyai bermacam-macam efek, diantaranya sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antimikroba (Hendra dkk., 2011; Winarto, 2003). Begitu juga pada bagian buahnya memiliki zat flavonoid yang berfungsi sebagai hepatoproteksi dari bahan-bahan yang dapat merusak hati (Sulistianto dkk., 2004).

Senyawa flavonoid terutama lebih banyak dikandung pada buah yang belum matang dan mempunyai aktivitas sitotoksik yang biasanya dimanfaatkan untuk obat anti tumor. Namun efek sitotoksik tersebut baru dibuktikan dalam sel kultur, belum memiliki efek selektif terhadap sel kanker atau sel normal (Rohyami, 2008). Hartati dkk. (2005) juga membuktikan bahwa dalam mahkota dewa terdapat senyawa *Phalerin* yang mempunyai efek sitotoksik.

Buah mahkota dewa ini biasanya digunakan untuk mengobati berbagai penyakit dari mulai flu, rematik, paru-paru, sirosis hati sampai kanker. Batang mahkota dewa yang bergetah dapat digunakan untuk mengobati penyakit kanker tulang, bahkan bijinya yang dianggap sangat beracun, masih digunakan sebagai obat luar untuk mengobati penyakit kulit. Mungkin hanya akar dan bunganya saja yang jarang dipergunakan sebagai obat (Harmanto, 2003).



Gambar 3. Buah mahkota dewa (Harmanto, 2003)

B. Ceplukan

1. Deskripsi Ceplukan

Tanaman ceplukan (*Physalis angulata L.*) adalah salah satu tanaman herbal yang hidup semusim dan mempunyai ketinggian pohon hanya 1 m saja. Tanaman ceplukan ini biasanya hidup di pinggiran. Batang pokok tidak jelas, percabangan menggarpu, bersegi tajam, berusuk dan berongga. Daun tunggal, bulat telur, ujung runcing, tepi rata, permukaan berbulu, pertulangan menyirip, panjang 5-25 cm, lebar 2,5-18 cm, tangkai 1-9 cm, berwarna hijau. Bunga tunggal, terletak di ujung dan dapat tumbuh sampai 3 cm. Buah berbentuk bulat dan berwarna hijau kekuningan bila masih muda, tetapi bila sudah tua berwarna kecoklatan dengan rasa asam-asam manis (Sudarsono dkk., 2002).

Sistematika tanaman ceplukan (*Physalis angulata L.*):

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Solanales

Suku : Solanaceae

Marga : *Physalis*

Jenis : *Physalis angulata L.*

Sinonim : *Physalis minima* (Backer & Bakhuizen, 1965).



Gambar 4. Tanaman ceplukan (Djajanegara, 2012)

2. Kandungan Kimia Ceplukan

Kandungan kimia dalam herba ceplukan antara lain Fisalin B, Fisalin D, Fisalin F, Withangulantin A. Pada biji antara lain mengandung 12-25% protein, 15-40% asam palmitat dan asam stearate (Sudarsono dkk., 2002). Akar dari ceplukan mengandung

alkaloid, sedangkan pada daun mengandung glikosida flavonoid (luteolin), mirisetin 3-O-neohesperidosa (Ismail dan Alam, 2001). Tunasnya mengandung flavonoid dan saponin (Sudarsono dkk., 2002).

3. Manfaat Ceplukan

Ekstrak atau infus dari tanaman ini telah digunakan di berbagai negara dalam pengobatan populer sebagai pengobatan untuk berbagai penyakit, seperti malaria, asma, hepatitis, dermatitis dan rematik (Santos dkk., 2003; Soares dkk., 2003). Sari buah ceplukan berfungsi sebagai obat *sedative* dan *depurative* untuk mengobati rematik dan sakit telinga. Daunnya dapat digunakan untuk mengobati inflamasi pada kandung kemih, spleen dan liver (Lorenzi, 1982).

Saponin dan alkaloid yang terkandung dalam ceplukan memberikan rasa pahit dan berkasiat sebagai antitumor dan menghambat pertumbuhan kanker, terutama kanker usus besar (Lin dkk., 1992). Ekstrak etanol ceplukan memiliki spektrum luas dari aktifitas biologi, termasuk diantaranya antibakteri, antimoluska, antiprotozoa, antikanker, sitotoksik dan aktifitas immunomodulator (Fauzi dkk., 2011; Ismail dan Alam, 2001; Januario dkk., 2002; Manggau dkk., 2007; Santos dkk., 2003; Soares dkk., 2003).

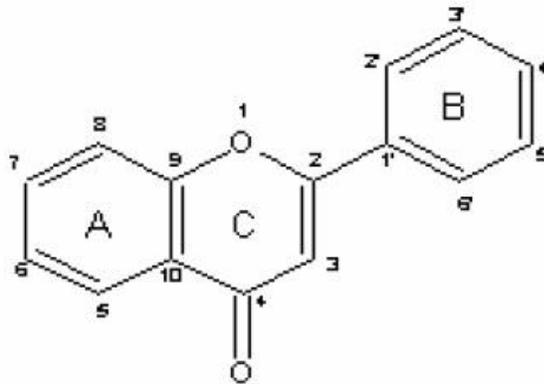
B. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga. Flavonoid yang lazim ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi (*Angiospermae*) adalah flavon dan flavonol dengan C- dan O-glikosida, isoflavon C- dan O-glikosida, flavanon C- dan O-glikosida, khalkon dengan C- dan O-glikosida, dan dihidrokhalkon, proantosianidin dan antosianin, auron O-glikosida, dan dihidroflavonol O-glikosida. Golongan flavon, flavonol, flavanon, isoflavon, dan khalkon juga sering ditemukan dalam bentuk aglikonnya (Rohyami, 2008).

Menurut Markham (1988), flavonoid tersusun dari dua cincin aromatis yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga dengan susunan C₆-C₃-C₆. Flavonoid merupakan senyawa polar yang umumnya larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetil-sulfoksida, dimetilformamida, serta air dikarenakan mempunyai sejumlah gugus hidroksil yang tak tersulih, atau suatu gula. Sebaliknya untuk flavonoid yang kurang polar seperti isoflavon, flavanon, dan flavon serta flavonol yang termetoksilasi, cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform.

Flavonoid dapat digunakan sebagai antioksidan dan mengobati gangguan fungsi hati. Fungsi polifenol sebagai penangkap dan pengikat radikal bebas dari rusaknya ion-ion logam (Sudarsono dkk., 2002). Flavonoid adalah komponen fenolik yang terdapat dalam tumbuhan yang bertindak sebagai penampung yang baik terhadap radikal

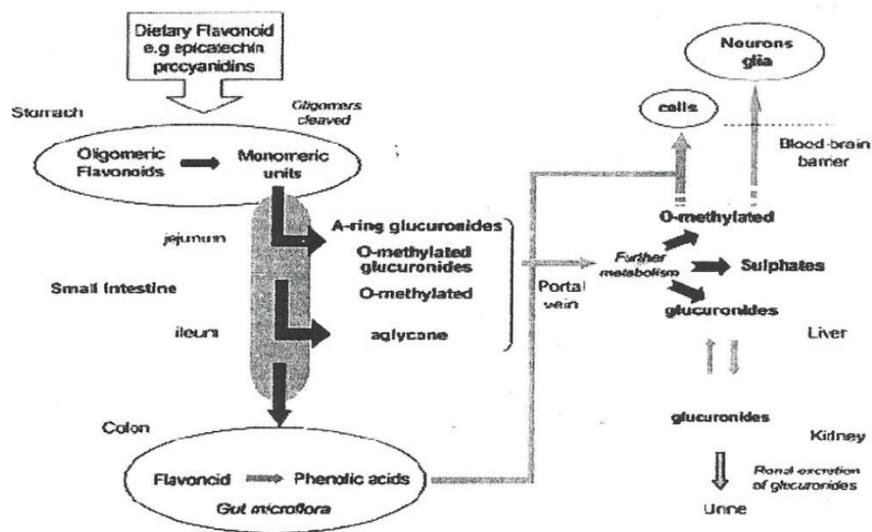
hidroksil dan superoksida, dengan melindungi lipid membran terhadap reaksi oksidasi yang merusak (Robinson, 2005).



Gambar 5. Struktur flavonoid berfungsi sebagai antioksidan (Markham, 1988)

Mekanisme metabolisme flavonoid memiliki proses tersendiri dalam tubuh kita. Saluran gastrointestinal berperan penting dalam metabolisme dan konjugasi polifenol ini sebelum akhirnya memasuki hati. Ketika masuk ke lambung, struktur dari oligomer flavonoid akan terpecah menjadi unit monomerik yang lebih kecil. Kemudian sesampainya pada usus halus, unit monomerik ini akan diabsorpsi dalam bentuk *O-methylated glucuronoides*, *O-methylated* dan *aglycone* yang selanjutnya akan memasuki vena porta. Dalam vena porta selanjutnya flavonoid akan dimetabolisme lagi dan diubah menjadi bentuk *O-methylated*, *sulphates*, dan *glucuronoides*. *O-methylated* akan masuk ke dalam sel dan berfungsi melawan kematian apoptosis sel yang diinduksi oleh hidrogen peroksida. Kemampuan *O-methylated* dalam memproteksi sel berhubungan dengan kemampuannya mendonorkan atom hidrogen. Fakta inilah yang

menghubungkan fungsi flavonoid dalam memproteksi kematian sel akibat induksi oksidan melalui mekanisme independen antioksidan (Spencer, 2003). Berikut gambaran metabolisme flavonoid dalam tubuh.



Gambar 6. Ringkasan bagan metabolisme dan konjugasi flavonoid dalam tubuh (Spencer, 2003)

C. Hati

1. Anatomi Hati

Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg (Junqueira dkk., 2007). Hati adalah organ viseral terbesar dan terletak di bawah kerangka iga (Sloane, 2004).

Hati pada manusia terletak pada kuadran atas *cavum abdominis*. Hati terbagi menjadi 2 lobus yaitu lobus hepatis dextra dan lobus hepatis sinistra. Hati menerima darah dari dua sumber yakni 30% berasal dari arteri hepatica propria dan 70% dari vena porta (Moore dan Agur, 2002).

2. Fisiologi Hati

Menurut Guyton dan Hall (2008), hati mempunyai beberapa fungsi yaitu:

a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b. Metabolisme lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

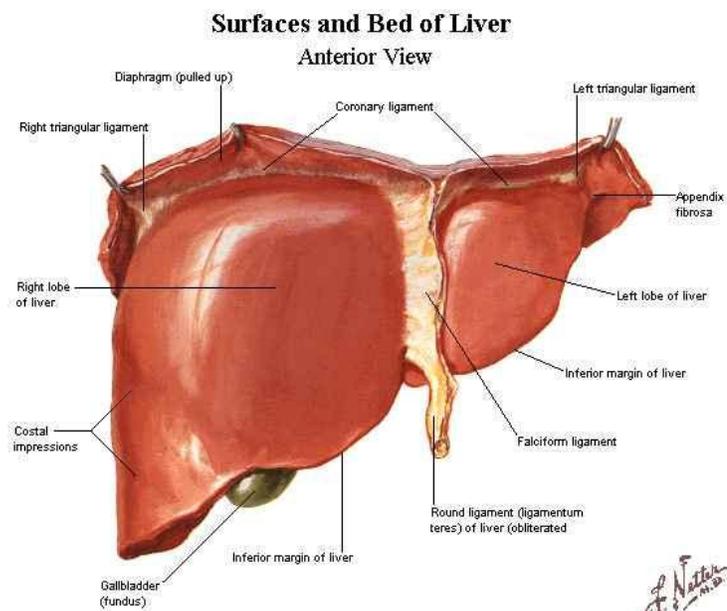
c. Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh,

pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

d. Lain-lain

Fungsi hati yang lain diantaranya hati merupakan tempat penyimpanan vitamin, hati sebagai tempat menyimpan besi dalam bentuk feritin, hati membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan hati mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain.



Gambar 7. Gambaran makroskopik hati manusia dari anterior (Putz dan Pabst, 2007)

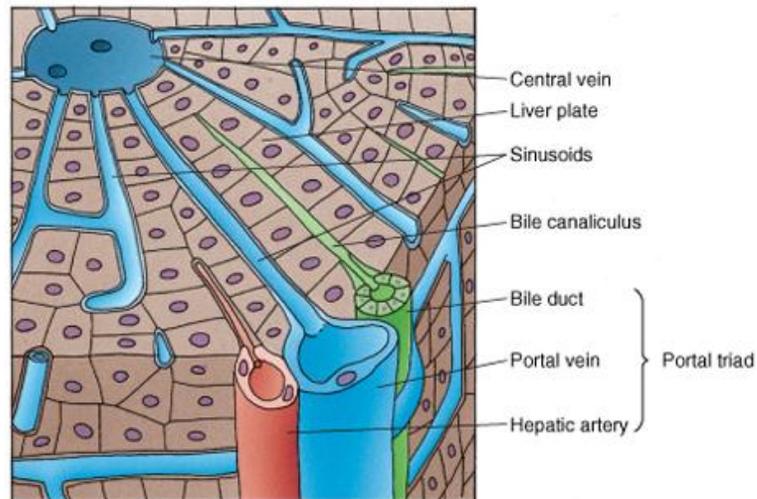
3. Histologi Hati

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). 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 (Junquiera dkk., 2007).

Sinusoid hati adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkap 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 (Eroschenko, 2010; Junqueira dkk., 2007).

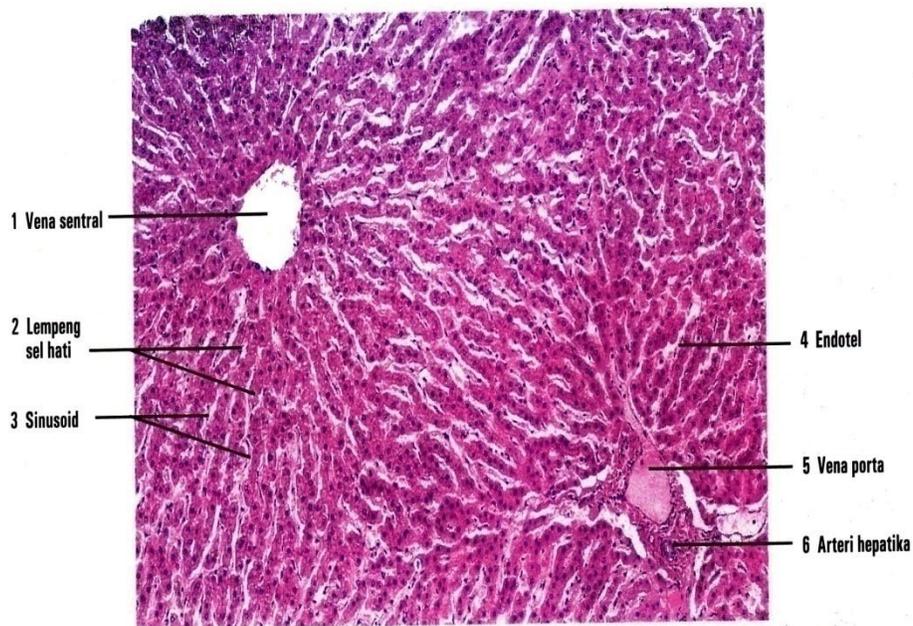
Traktus portal terletak di sudut-sudut heksagonal. Pada traktus portal, darah yang berasal dari vena portal dan arteri hepatic dialirkan ke vena sentralis. Traktus portal terdiri dari 3 struktur utama yang disebut trias portal. Struktur yang paling besar adalah venula portal terminal yang dibatasi oleh 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 (Junqueira dkk., 2007).



Gambar 8. Lobulus hepatic (Gartner, 2003)

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 (Junqueira dkk., 2007).



Gambar 9. Gambaran mikroskopik dengan perbesaran 30x hati manusia (Eroschenko, 2010)

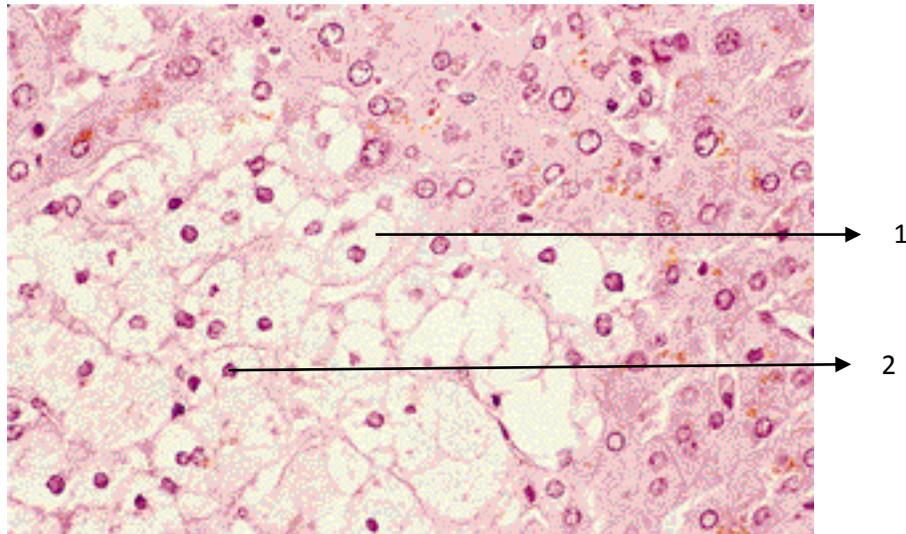
4. Histopatologi Hati

Jejas sel dalam hati dapat bersifat reversibel atau ireversibel (Chandrasoma dan Taylor, 2005).

a. Jejas reversibel

1) Pembengkakan Sel

Pembengkakan merupakan manifestasi pertama yang ada hampir pada semua bentuk jejas sel, sebagai akibat pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel, akibat gangguan pengaturan ion dan volume karena kehilangan ATP.



Gambar 10. Pembengkakan sel disertai vakuolisasi; Ket.: 1. Sel yang mengalami vakuolisasi, 2. Inti sel menggeser ke tepi (Robbins dkk., 2007)

Bila air berlanjut tertimbun dalam sel, vakuol-vakuol kecil jernih tampak dalam sitoplasma yang diduga merupakan retikulum endoplasma yang melebar dan menonjol keluar atau segmen pecahannya. Gambaran jejas nonletal ini kadang-kadang disebut degenerasi hidropik atau degenerasi vakuol. Selanjutnya hepatosit yang membengkak juga akan tampak edematosa (degenerasi balon) dengan sitoplasma ireguler bergumpal dan rongga-rongga jernih yang lebar (Robbins dkk., 2007).

2) Perlemakan Hati

Perlemakan hati merupakan akumulasi trigliserida dalam sel-sel parenkim hati. Akumulasi timbul pada keadaan berikut:

- a) Peningkatan mobilisasi lemak jaringan yang menyebabkan peningkatan jumlah asam lemak yang sampai ke hati;
- b) Peningkatan kecepatan konversi dari asam lemak menjadi trigliserida di dalam hati karena aktivitas enzim yang terlibat meningkat;
- c) Penurunan oksidasi trigliserida menjadi asetil-koA dan penurunan bahan keton;
- d) Penurunan sintesis protein akseptor lipid.

b. Jejas Ireversibel

1) Nekrosis

Nekrosis sel dapat terjadi langsung atau dapat mengikuti degenerasi sel (jejas reversibel). Gambaran mikroskopik dari nekrosis dapat berupa gambaran piknosis, karioreksis, dan kariolisis.

Berdasarkan lokasinya nekrosis terbagi menjadi tiga yaitu nekrosis fokal, nekrosis zona, nekrosis submasif. Nekrosis sel hati fokal adalah nekrosis yang terjadi secara acak pada satu sel atau sekelompok kecil sel pada seluruh daerah lobulus-lobulus hati. Nekrosis ini dikenali pada biopsi melalui badan asidofilik (*councilman*) yang merupakan sel hati nekrotik dengan inti piknotik

atau lisis dan sitoplasma terkoagulasi berwarna merah muda. Selain itu dapat dikenali juga pada daerah lisis sel hati yang dikelilingi oleh kumpulan sel *kupffer* dan sel radang. Nekrosis zona sel hati adalah nekrosis sel hati yang terjadi pada regio-regio yang identik disemua lobulus hati, sedangkan nekrosis submasif merupakan nekrosis sel hati yang meluas melewati batas lobulus, sering menjembatani daerah portal dengan vena sentralis (*bridging necrosis*).

2) Fibrosis

Fibrosis merupakan akumulasi matriks ekstraseluler yang merupakan respon dari cedera akut atau kronik pada hati. Pada tahap awal, fibrosis mungkin terbentuk di dalam atau di sekitar saluran porta atau vena sentralis atau mungkin mengendap langsung didalam sinusoid. Hal ini merupakan reaksi penyembuhan terhadap cedera.

Cedera pada hepatosit akan mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor solubel lainnya oleh sel *kupffer* serta sel tipe lainnya pada hati. Faktor-faktor ini akan mengaktivasi sel stelat yang akan mensintesis sejumlah besar komponen matriks ekstraseluler (Robbins dkk., 2007).

D. Rifampisin

1. Deskripsi Rifampisin

Rifampisin merupakan molekul obat besar (BM 823), turunan kompleks rifamisin semisintetik, suatu antibiotika yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. In vitro, obat ini aktif terhadap beberapa bakteri enterik, mikobakteria, klamidia dan poksvirus (Katzung, 2008). Obat ini mempunyai pKa 7,9. Dalam perdagangan sediaan oral rifampin tersedia sebagai obat tunggal, dalam bentuk kombinasi tetap dengan isoniazid, serta dalam kombinasi tetap dengan isoniazid dan pirazinamid.

2. Mekanisme Aksi Rifampisin

Rifampisin menghambat transkripsi dengan cara berinteraksi dengan subunit beta RNA polimerase bakterial tergantung DNA, sehingga menghambat sintesis RNA dengan menekan langkah permulaan (Mycek, Mary J dkk., 2001). Rifampisin berikatan kuat dengan RNA polimerase yang bergantung pada DNA serta menghambat sintesis RNA bakteri dan klamidia. Polimerase manusia tidak dipengaruhi (Katzung, 2008).

3. Indikasi Rifampisin

Tuberkulosis, dalam kombinasi dengan obat lain. Infeksi *M. Leprae*. Profilaksis meningitis meningococcal dan infeksi *haemophilus influenzae*. Brucellosis, penyakit legionnaires, endocarditis dan infeksi *staphylococcus* yang berat dalam kombinasi dengan obat lain.

4. Farmakokinetik Rifampisin

Absorpsi cukup setelah pemberian oral. Distribusi rifampisin terjadi ke seluruh cairan dan organ tubuh. Kadar yang cukup dicapai dalam serebrospinalis bahkan walaupun tidak ada. Radang obat tersebut diambil oleh hati dan mengalami siklus enterohepatik. Rifampisin sendiri dapat menginduksi oksidase fungsi campuran hati, menyebabkan suatu pemendekan waktu-paruh. Eliminasi melalui empedu ke dalam tinja dan melalui urin sebagai metabolit dan obat induk. Urin dan feses serta sekresi lainnya mempunyai warna merah-oranye (Mycek dkk., 2001).

5. Efek Samping Rifampisin

Rifampisin menimbulkan warna oranye yang tidak berbahaya pada urin, keringat, air mata dan lensa mata. Efek samping yang sering terjadi termasuk kulit

kemerahan, trombositopenia, nefritis dan gangguan fungsi hati. Rifampisin biasanya menyebabkan proteinuria rantai ringan dan mungkin mengganggu respon antibodi. Bila obat ini diberikan kurang dari 2x seminggu, rifampisin dapat menyebabkan “sindrom flu” dan anemia. Rifampisin menginduksi enzim mikrosomal (misalnya, sitokrom P450). Jadi obat ini dapat meningkatkan eliminasi antikoagulan dan kontrasepsi. Tambahan lagi, pemberian rifampisin dengan ketokonazol, siklosporin atau kloramfenikol menimbulkan menurunnya kadar serum dari obat tersebut secara bermakna. Rifampisin meningkatkan ekskresi metadon dalam urin, menurunkan konsentrasi metadon dalam plasma, dan dapat menimbulkan gejala putus obat dari metadon (Katzung, 2008).

6. Peringatan Penggunaan Rifampisin

Kerusakan hati (periksa tes fungsi hati dan pemeriksaan darah pada gangguan hati, ketergantungan alkohol, dan pada terapi dalam jangka waktu yang lama). Rifampisin dipercaya dapat menyebabkan kerusakan ginjal (jika digunakan dosis di atas 600 mg sehari) serta gangguan pada kehamilan dan menyusui. Porfiria juga dapat terjadi apabila pasien mengalami reaksi hipersensitif dengan rifampisin.

E. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley

1. Klasifikasi Tikus Putih

Klasifikasi tikus putih adalah:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Odontoceti</i>
Familia	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (Natawidjaya, 1983).

2. Jenis Tikus Putih

Tikus putih atau tikus albino galur *outbred* lebih sering digunakan untuk penelitian di laboratorium dibandingkan galur *inbred*. Beberapa contoh jenis tikus putih galur *outbred* adalah Wistar, Sprague Dawley, yang lebih cepat tumbuh dibandingkan Long Evans.

3. Biologi Tikus Putih

Di Indonesia, hewan percobaan ini sering disebut tikus besar. Dibandingkan dengan tikus liar, tikus putih lebih cepat menjadi dewasa dan lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus putih lebih ringan dibandingkan berat badan tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu berat tikus putih mencapai 35-40 gram dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram. Tabel 2 menyajikan data biologi tikus putih.

Tabel 1. Data biologi tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Isroi, 2010; Animal Care Program, 2011)

DATA BIOLOGI	KETERANGAN
Lama hidup	2,5 – 3,5 tahun
	Berat badan
<i>Newborn</i>	5 - 6 gr
Pubertas	150 - 200 gr
Dewasa jantan	300 - 800 gr
Dewasa betina	200 - 400 gr
	Reproduksi
Kematangan seksual	65 - 110 hari
Siklus estrus	4 - 5 hari
Gestasi	20 - 22 hari
Penyapihan	21 hari
	Fisiologi
Suhu tubuh	35,9 ⁰ – 37,5 ⁰ C
Denyut jantung	250 - 600 kali/menit
Laju nafas	66 - 144 kali/menit
Tekanan darah diastole	60 - 90 mmHg
Tekanan darah sistol	75 - 120 mmHg
Feses	Padat, berwarna coklat tua, bentuk memanjang dengan ujung membulat
Urine	Jernih dan berwarna kuning
	Konsumsi makan dan air
Konsumsi makan	15 – 30 gr/hari atau 5 – 6 gr/100 grBB
Konsumsi air	24 – 60 ml/hari atau 10 -12 ml/100 grBB

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan percobaan karena tikus merupakan hewan mamalia sehingga organ, metabolisme biokimia, kebutuhan nutrisi, sistem reproduksi, peredaran darah, pernafasan serta ekskresinya mirip manusia. Tikus juga dapat menderita suatu penyakit, dan sering dipakai dalam studi nutrisi, tingkah laku, kerja obat, dan toksikologi (Animal Care Program, 2011).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa sifat yang menguntungkan, seperti: cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang, dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).

F. Radikal Bebas, Stres Oksidatif, dan Antioksidan

1. Radikal Bebas

a. Definisi Radikal Bebas

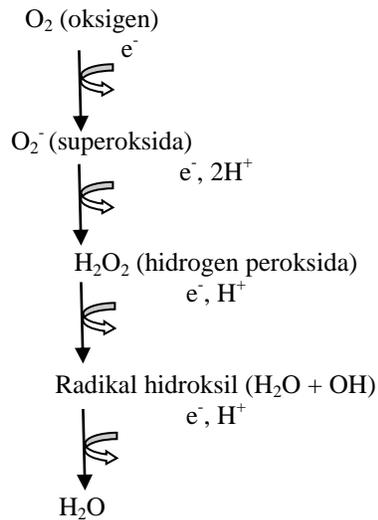
Radikal merupakan suatu molekul yang memiliki satu elektron tidak berpasangan di orbital terluar atau senyawa yang sangat tidak stabil karena struktur atom atau molekulnya tersebut. Akibatnya, radikal bebas menjadi sangat reaktif dikarenakan berusaha mencoba untuk berpasangan dengan atom atau molekul lain, atau bahkan elektron tunggal, untuk menciptakan senyawa yang stabil (Wu

dan Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005). Radikal bebas mudah bereaksi dengan zat kimia anorganik atau organik; saat dibentuk dalam sel, radikal bebas menyerang dan mendegradasi asam nukleat serta molekul membran dan menginisiasi reaksi autokatalitik (Robbins dkk., 2007).

b. Definisi ROS (*Reactive Oxygen Species*)

Salah satu yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas adalah oksigen (O_2). Oksigen sangat penting bagi kehidupan manusia namun juga dapat bersifat toksik. Atom O_2 adalah biradikal, yang berarti atom O_2 mempunyai 2 elektron tunggal dalam orbital yang berbeda. Kedua elektron ini tidak dapat melintasi orbital yang sama karena memiliki putaran paralel, yakni berputar dengan arah yang sama (Wu dan Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005).

Oksigen mampu menerima 4 elektron, yang akan direduksi menjadi 2 molekul air. Ketika O_2 menerima 1 elektron, superoksida terbentuk. Superoksida masih menjadi radikal karena masih mempunyai 1 elektron yang tidak berpasangan. Ketika superoksida menerima 1 elektron, superoksida tereduksi menjadi hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida kemudian tereduksi menjadi radikal hidroksil. Produk akhir dari proses ini adalah H_2O . Berikut ini adalah gambar proses terbentuknya H_2O dari O_2 (Wu dan Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005).



Gambar 11. Reduksi oksigen (Smith dkk., 2005)

Superoksida, peroksida, dan radikal hidroksil dikategorikan sebagai ROS (*Reactive Oxygen Species*). Radikal hidroksil mungkin adalah ROS yang paling poten (Wu dan Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005).

c. Sumber Utama ROS dalam Sel

Sumber utama produksi ROS dalam sel adalah mitokondria karena sekitar 80%-90% O_2 yang masuk digunakan oleh mitokondria untuk membentuk ROS (Wu dan Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005). Sumber utama ROS yang lain adalah hepar karena mengandung banyak enzim sitokrom P450. Salah satu jenis molekul sitokrom P450 yang aktif memproduksi ROS adalah CYP2E1 (Wu dan Cederbaum, 2003).

d. Pengaruh ROS terhadap Sel

Tiga reaksi yang berkaitan dengan jejas sel diperantarai ROS adalah (Robbins dkk., 2007):

1) Peroksidasi membran lipid

Ikatan ganda pada lemak tak jenuh membran mudah terkena serangan ROS. Interaksi ROS-lemak menghasilkan peroksida yang tidak stabil dan reaktif serta terjadi reaksi rantai autokatalitik.

2) Fragmentasi DNA

Reaksi ROS dengan timin pada DNA mitokondria dan nuklear menimbulkan kerusakan untai tunggal. Kerusakan DNA tersebut menyebabkan kematian sel dan perubahan sel menjadi ganas.

3) Ikatan silang protein

ROS mencetuskan ikatan silang protein diperantarai sulfhidril, menyebabkan peningkatan kecepatan degradasi atau hilangnya aktivitas enzimatik. Reaksi ROS juga dapat secara langsung menyebabkan fragmentasi polipeptida.

ROS adalah karsinogen yang potensial karena perannya dalam mutagenesis serta mendorong terbentuknya dan progresi tumor. ROS yang berlebihan dapat merusak lipid, protein, atau DNA, dan menghambat fungsi normal sel (Smith dkk., 2005). ROS juga dapat memodulasi ekspresi gen, adhesi sel, metabolisme sel, siklus sel, dan kematian sel. Kejadian-kejadian tersebut dapat menginduksi kerusakan oksidatif DNA yang nanti dapat meningkatkan

kerusakan kromosom yang berhubungan dengan transformasi sel. ROS juga mengaktivasi jalur sinyal seluler, seperti jalur yang dimediasi oleh *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *nuclear factor-kappaB* (NF-κB), p53, *β-catenin*, dan yang berhubungan dengan angiogenesis.

2. Stres Oksidatif

Karena ROS terbentuk secara alami selama proses metabolisme, sel telah membangun beberapa mekanisme protektif untuk mencegah pembentukan ROS atau untuk mendetoksifikasi ROS. Mekanisme ini melibatkan molekul yang disebut antioksidan. Keadaan dimana terjadi gangguan keseimbangan antara produksi ROS dan pembuangan ROS disebut stres oksidatif (Wu dan Cederbaum, 2003).

3. Antioksidan

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang mampu menangkal efek negative oksidan dalam tubuh, bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan (Winarsih, 2007). Antioksidan dibagi menjadi dua, yaitu antioksidan enzimatis dan antioksidan non-enzimatis.

a. Antioksidan Enzimatis

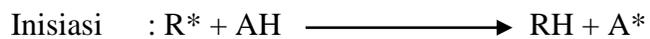
Antioksidan enzimatis merupakan antioksidan endogenus, yang termasuk di dalamnya adalah enzim Superoksida Dismutase (SOD), katalase, Glutation Peroksidase (GSH-PX), serta Glutation Reduktase (GSH-R) (Tuminah, 2008). Sebagai antioksidan, enzim-enzim ini bekerja menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutuskan reaksi berantai (polimerisasi), kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil, sehingga antioksidan kelompok ini disebut juga *chain-breaking-antioxidant* (Winarsih, 2007). Enzim katalase dan glutathion peroksidase bekerja dengan cara mengubah H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 sedangkan SOD bekerja dengan cara mengkatalisis reaksi dismutasi dari radikal anion superoksida menjadi H_2O_2 (Winarsih, 2007).

b. Antioksidan Non-enzimatis

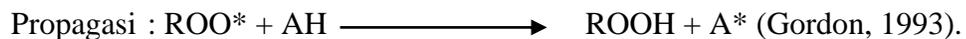
Antioksidan non-enzimatis disebut juga antioksidan eksogenus, antioksidan ini bekerja secara preventif, dimana terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara pengkelatan metal, atau dirusak pembentukannya (Winarsih, 2007). Antioksidan non-enzimatis bisa didapat dari komponen nutrisi sayuran, buah dan rempah-rempah. Komponen yang bersifat antioksidan dalam sayuran, buah dan rempah-rempah meliputi vitamin C, vitamin E, β -karoten, flavonoid, isoflavon, flavon, antosianin dan katekin. Senyawa-senyawa fitokimia ini membantu melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Sedangkan mekanisme kerja antioksidan memiliki dua fungsi. Fungsi pertama merupakan fungsi utama dari antioksidan

yaitu sebagai pemberi atom hidrogen. Antioksidan (AH) yang mempunyai fungsi utama tersebut sering disebut sebagai antioksidan primer. Senyawa ini dapat memberikan atom hidrogen secara cepat ke radikal lipid (R^* , ROO^*) atau mengubahnya kedalam bentuk lebih stabil dibandingkan dengan radikal lipid.

Reaksi penghambatan antioksidan primer terhadap radikal lipid sebagai berikut:



Radikal lipid



Fungsi kedua yaitu memperlambat laju autooksidasi yaitu dengan mengubah radikal lipid ke bentuk lebih stabil. Penambahan antioksidan primer dengan konsentrasi rendah pada lipid dapat menghambat atau mencegah reaksi autooksidasi lipid dan minyak. Radikal-radikal antioksidan (A^*) yang terbentuk relatif stabil dan tidak mempunyai cukup energi untuk dapat bereaksi dengan molekul lipid lain membentuk radikal lipid baru (Gordon, 1993).