

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
KEMANGI (*Ocimum citriodorum*) TERHADAP KADAR
SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD) PARU TIKUS WISTAR
SETELAH PAPARAN ASAP ROKOK**

SKRIPSI

OLEH:

SHANAZ HANANI TAZUYYUN

NIM. 16910037



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
KEMANGI (*Ocimum citriodorum*) TERHADAP KADAR
SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD) PARU TIKUS WISTAR
SETELAH PAPARAN ASAP ROKOK**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri

Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)

OLEH:

SHANAZ HANANI TAZUYYUN

NIM. 16910037

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM MALANG**

2020

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
KEMANGI (*Ocimum citriodorum*) TERHADAP KADAR
SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD) PARU TIKUS WISTAR
SETELAH PAPARAN ASAP ROKOK**

SKRIPSI

Oleh:
SHANAZ HANANI TAZUYYUN
NIM. 16910037

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal 17 Juni 2020:

Pembimbing I



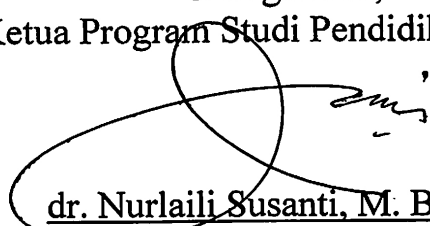
drg. Anik Listiyana, M.Biomed
NIP. 198008052009122001

Pembimbing II



dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD
NIP. 198607202018011002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed
NIP. 198310242011012007

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
KEMANGI (*Ocimum citriodorum*) TERHADAP KADAR
SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD) PARU TIKUS WISTAR
SETELAH PAPARAN ASAP ROKOK**

SKRIPSI

Oleh:
SHANAZ HANANI TAZUYYUN
NIM. 16910037

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Tanggal: 17 Juni 2020

Penguji Utama	<u>dr. Christyaji Indradmojo</u> NIP. 19770611200912 1 004	
Ketua Penguji	<u>dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD</u> NIP. 19860720201801 1 002	
Sekretaris Penguji	<u>drg. Anik Listiyana, M.Biomed</u> NIP. 19800805200912 2 001	
Penguji Integrasi Keislaman	<u>dr. Ana Rahmawati, M.Biomed</u> NIP. 19741203200912 2 001	

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter


dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed
NIP. 19831024 201101 2 007

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Shanaz Hanani Tazuyyun
NIM : 16910037
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, Juni 2020

Yang membuat pernyataan,



Shanaz Hanani Tazuyyun

NIM. 16910037

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb,

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sekaligus menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan baik.

Selanjutnya, penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya bagi semua pihak yang telah memberikan bimbingan, dukungan, dan bantuan moril maupun materil baik langsung maupun tidak langsung sehingga skripsi ini akhirnya dapat diselesaikan. Ucapan terimakasih ini penulis ucapkan kepada:

1. Prof. DR. H. Abd. Haris, M.Ag selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
2. Prof. Dr. dr. Bambang Pardjianto, Sp. B., Sp. BP-RE (K) dan dilanjutkan oleh Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M. Kes, Sp. Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed selaku Ketua Jurusan Pendidikan Dokter UIN Malang.
4. drg. Anik Listiyana, M.Biomed dan dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD selaku dosen pembimbing skripsi saya yang telah memberikan kritik, saran bimbingan dan arahan yang sangat berguna dalam penyusunan skripsi.
5. dr. Cristiaji Indradmojo selaku dosen penguji yang memberikan petunjuk dan pengarahan untuk memperbaiki skripsi ini.

6. dr. Ana Rahmawati, M.Biomed selaku dosen penguji integrasi keislaman yang memberikan petunjuk dan pengarahan untuk memperbaiki skripsi ini.
7. Seluruh dosen, staf dan karyawan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Malang yang telah membimbing, mendidik, dan memberi bekal ilmu pengetahuan kepada penulis.
8. Abah, Mama dan kakak-kakak tersayang yang senantiasa mendoakan, memberikan motivasi dan semangat kepada penulis dalam setiap tahap proses meraih gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked).
9. Sahabat terkasih (Aldita, Safira, Tiara, Icha, Achak, Faiza, dan Silvia) yang senantiasa berbaik hati membantu, membimbing, memberi dorongan dan semangat kepada penulis agar segera menyelesaikan penulisan skripsi ini.
10. Rekan-rekan Neonatus dan seluruh mahasiswa program studi pendidikan dokter UIN malang, serta semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh sebab itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan menjadi bahan masukan dalam dunia pendidikan. *Amin Ya Rabbal Alamin*

Wassalamuálaikum Wr. Wb

Malang, Juni 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.1 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat Akademik	7
1.4.2 Manfaat Aplikatif	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Rokok	9

2.1.1 Pengertian Rokok.....	9
2.1.2 Jenis Rokok.....	9
2.2 Perokok.....	10
2.2.1 Perokok Aktif.....	11
2.2.2 Perokok Pasif.....	11
2.3 Kandungan Senyawa Kimia Rokok.....	12
2.3.1 Kandungan Kimia Tembakau.....	12
2.3.2 Kandungan Kimia Asap Rokok.....	14
2.4 Radikal Bebas.....	17
2.4.1 Pengertian Radikal Bebas.....	17
2.4.2 Jenis Radikal Bebas.....	17
2.4.3 Pembentukan dan Sumber Radikal Bebas.....	18
2.5 Stres Oksidatif.....	21
2.6 Antioksidan.....	24
2.6.1 Pengertian Antioksidan.....	24
2.6.2 Mekanisme Kerja Antioksidan.....	24
2.6.3 Klasifikasi Antioksidan.....	25
2.6.4 Respon Antioksidan terhadap Radikal Bebas Endogen dan Eksogen.....	29
2.7 Superoksida Dismutase (SOD).....	30
2.8 Paru-paru.....	33
2.8.1 Tinjauan Umum tentang Paru.....	33
2.8.2 Radikal bebas dalam Patogenesis Penyakit Paru pada Manusia.....	35
2.8.3 SOD Paru.....	38
2.9 Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>).....	39

2.9.1 Klasifikasi Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>).....	39
2.9.2 Morfologi dan Habitat Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>).....	40
2.9.3 Kandungan Senyawa Kemangi	41
2.9.4 Manfaat Kemangi	42
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	47
3.1 Kerangka Konsep.....	47
3.2 Hipotesis	50
BAB IV METODE PENELITIAN	51
4.1 Desain Penelitian	51
4.2 Variabel Penelitian.....	51
4.2.1 Variabel Bebas.....	51
4.2.2 Variabel Terikat	51
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian.....	51
4.4 Populasi Penelitian.....	52
4.5 Sampel Penelitian	52
4.5.1 Kriteria Inklusi.....	54
4.5.2 Kriteria Ekslusi	54
4.6 Alat dan Bahan	55
4.6.1 Alat	55
4.6.1.1 Alat yang Digunakan Saat Pemeliharaan Hewan Coba	55
4.6.1.2 Alat yang Digunakan Saat Pemaparan Asap Rokok.....	55
4.6.1.3 Alat yang Digunakan Saat Pembuatan dan Pemberian Ekstrak.....	55

4.6.1.4 Alat yang Digunakan Saat Pembedahan Hewan Coba	55
4.6.1.5 Alat yang Digunakan Saat Uji SOD	56
4.6.2 Bahan	56
4.6.2.1 Bahan yang Digunakan Saat Pemeliharaan Hewan Coba.....	56
4.6.2.2 Bahan yang Digunakan Saat Pembuatan Ekstrak	56
4.6.2.3 Bahan yang Digunakan Saat Perlakuan	56
4.6.2.4 Bahan yang Digunakan Saat Pembedahan dan Uji SOD	57
4.7 Definisi Operasional	57
4.8 Prosedur Penelitian	58
4.8.1 Persiapan Hewan Coba	58
4.8.2 Pembuatan Ekstrak Daun Kemangi	58
4.8.3 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%.....	59
4.8.4 Persiapan Larutan Ekstrak Etanol Daun Kemangi.....	60
4.8.5 Perlakuan Hewan Coba	61
4.8.6 Pengambilan Organ Paru	62
4.8.7 Prosedur Pengukuran SOD	62
4.9 Analisis Data.....	63
4.10 Alur Penelitian	65
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	66
5.1 Hasil Penelitian.....	66
5.1.1 Hasil Pengukuran SOD.....	66
5.2 Pembahasan	71
5.2.1 Pengaruh Paparan Asap Rokok Terhadap Kadar SOD.....	72

5.2.2 Pengaruh Pemberian Vitamin E dan Ekstrak Daun Kemangi (<i>O. citriodorum</i>) Terhadap Kadar SOD	76
5.2.3 Perbedaan Pengaruh Pemberian Vitamin E dan Ekstrak Daun Kemangi (<i>O. citriodorum</i>) Terhadap Kadar SOD	81
5.3 Kajian Integrasi Islam Dalam Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar SOD Tikus Setelah Paparan Asap Rokok.....	85
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	95
6.1 Kesimpulan	95
6.2 Saran	95
DAFTAR PUSTAKA	96
LAMPIRAN	111

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Jenis Produk Rokok yang Dikonsumsi oleh Perokok.....	10
Gambar 2.2: Rokok dan Kandungan yang Terdapat pada Setiap Bagiannya.....	14
Gambar 2.3: Jenis Asap yang Dihasilkan oleh Rokok.....	17
Gambar 2.4: Efek Buruk Radikal Bebas dalam Tubuh Manusia.....	24
Gambar 2.5: Sumber Stres Oksidatif pada Penyakit Inflamasi Paru.....	36
Gambar 2.6: Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>).....	39
Gambar 2.7: Variasi Pigmen Antosianin pada Perbungaan <i>O. × citriodorum</i>	42
Gambar 5.1: Grafik Rata-Rata Kadar SOD Paru Tikus Setelah Dipapar Asap Rokok dan Diberikan Perlakuan.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1: Kandungan Kimia Tembakau.....	14
Tabel 2.2: Senyawa Kimia yang Terkandung dalam Tiap Fase serta Tipe Toksisitasnya	16
Tabel 2.3: Tempat Ekspresi Superoksida Dismutase pada Paru Manusia.....	38
Tabel 5.1: Nilai Deskriptif SOD.....	67
Tabel 5.2: Hasil Uji <i>Post Hoc</i> Tukey HSD	69



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: <i>Ethical Clearance</i> dari KEPK FKIK UIN Maliki Malang.....	110
Lampiran 2: Hasil Determinasi Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>)	111
Lampiran 3: Data nilai absorbansi spektrofotometer.....	112
Lampiran 4: Hasil Pengukuran Kadar SOD Paru	113
Lampiran 5: Analisis Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar SOD Paru Tikus Setelah Paparan Asap Rokok.....	114
Lampiran 6: Dokumentasi Penelitian	117



ABSTRAK

Tazuyyun, Shanaz Hanani. 2020. PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KEMANGI (*Ocimum citriodorum*) TERHADAP KADAR SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD) PARU TIKUS WISTAR SETELAH PAPAN ASAP ROKOK. Skripsi. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) drg. Anik Listiyana, M.Biomed (II) dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD

Kata kunci : *asap rokok, paru, SOD, ekstrak, O. citriodorum*

Asap rokok adalah sumber radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) yang mana dapat menurunkan enzim antioksidan organ paru, diantaranya superoksida dismutase (SOD), sehingga butuh antioksidan eksogen. Ekstrak daun kemangi memiliki aktivitas antioksidan dari senyawa fenolik dan non-fenoliknya, seperti flavonoid, estragole, α -bergamotene, dll., yang dapat mereduksi radikal bebas dan meningkatkan aktivitas antioksidan endogen. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji pengaruh ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar SOD paru tikus setelah terpapar asap rokok. Sebanyak 24 tikus putih galur Wistar dibagi dalam enam kelompok. Kelompok normal (N) tanpa diberi perlakuan, kelompok kontrol negatif (-) diberi paparan asap rokok dan aquades, kelompok kontrol positif (+) diberi paparan asap rokok dan vitamin E, kelompok P1, P2, dan P3 adalah kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok dan ekstrak daun lemon basil dengan dosis berturut-turut 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Hari ke 22 tikus diterminasi dan diukur kadar SOD paru dengan metode hidrosilamin, menggunakan spektrofotometer UV-Vis 550-nm. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji parametrik *One Way* Anova. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada pemberian ekstrak daun kemangi terhadap kadar SOD paru tikus yang terpapar asap rokok, dengan kadar SOD rata-rata terendah pada kelompok kontrol negatif dan kadar SOD rata-rata tertinggi pada kelompok dosis perlakuan 100 mg/kgBB. Kesimpulan dari penelitian ini, pemberian ekstrak daun kemangi berpengaruh terhadap kadar SOD paru tikus yang dipapar asap rokok.

ABSTRACT

Tazuyyun, Shanaz Hanani. 2020. THE EFFECT OF LEMON BASIL (*OCIMUM CITRIODORUM*) LEAVES ETANOL EXTRACT AGAINST SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) LEVEL AFTER CIGARETTE SMOKE EXPOSURE. Thesis. Medical Department, Medical and Health Sciences Faculty, The Islamic State University Maulana Malik Ibrahim of Malang.

Advisor: (I) drg. Anik Listiyana, M.Biomed (II) dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD

Keywords : *cigarette smoke, lungs, SOD, O. citriodorum; extract*

Cigarette smoke contains free radicals or *reactive oxygen species* (ROS) so that it can decreased lung's endogenous enzymatic antioxidant, including superoxide dismutase (SOD). Hence, exogenous antioxidants required. Lemon basil extract contains phenolic and non-phenolic compounds, such as flavonoid, extragole, and α -bergamotene, which have antioxidant activity and are supportive towards enhancing endogenous antioxidant activity so that free radicals are further reduced. This study's aim is to examine the effect of lemon basil (*Ocimum Citriodorum*) leaf extract on lung SOD levels after exposure to cigarette smoke. A total of 24 white Wistar rats were divided into six groups. The normal group (N) were not exposed to cigarette smoke and given distilled water; the negative control group (-) were given exposure to cigarette smoke and distilled water; the positive control group (+) were given exposure to cigarette smoke and vitamin E; treatment groups (P1, P2, and P3) were given exposure to cigarette smoke and lemon basil leaf extract with doses of 50 mg/BW, 100 mg/BW, and 200 mg/BW. On Day 22, rats were terminated and their pulmonary SOD levels were measured by employing the hydroxylamine method, using a 550-nm UV-Vis spectrophotometer. Data were analyzed by parametric test One Way Anova. The results showed a significant difference ($p < 0.05$) in the administration of lemon basil leaf extract on the SOD level of lungs exposed to cigarette smoke, with the lowest average SOD levels were in the (-) group and the highest average SOD levels were in the treatment dose of 100 mg/BW group. The conclusion of this study is the administration of lemon basil leaf extract affects the SOD levels of rat lung exposed to cigarette smoke.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Merokok adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang dapat dicegah. Namun, kini merokok sudah menjadi suatu kebiasaan dan bahkan kebutuhan yang sulit ditinggalkan terutama bagi sebagian besar pria (Nasser, Abdulsalam, *et al.*, 2018; Nadia, Lula, 2016). Jumlah perokok di seluruh dunia mencapai 1,2 milyar orang dan 800 juta di antaranya berada di negara berkembang (Kemenkes, 2013). Menurut data Riset Kesehatan Dasar jumlah perokok di Indonesia telah mencapai 28,8%, sedangkan di Provinsi Jawa Timur sebesar 23,9% (Kemenkes, 2013; Kemenkes, 2018). Tingkat prevalensi pemuda perokok di Kota Malang sendiri menduduki posisi terbanyak ke lima setelah kota-kota lain di Jawa Timur, yaitu sebesar 20,11%, Kota Batu (24,57%), Mojokerto (21,56%), Pasuruan (20,48%), dan Blitar (29,52%) (BPS Provinsi Jawa Timur, 2017). Lebih dari 4,9 juta orang meninggal setiap tahun karena penyakit yang disebabkan oleh merokok termasuk merokok pasif dan penggunaan produk berbasis tembakau (Malgorzata *et al.*, 2012).

Rokok berbahan dasar tembakau, yang mana tembakau tersebut mengandung senyawa berbahaya berupa tar, nikotin, serta karbon monoksida (CO). Asap rokok yang dihasilkan akibat pembakaran tembakau mengandung *Reactive Oxygen Species (ROS)* seperti superoksida (O_2^-), nitrogen oksida (NO), peroksinitrit, dan hidrogen peroksida serta senyawa berbahaya lain, yaitu senyawa karsinogenik seperti *benzo(a)pyrene*, quinolin, dan formaldehid. Selain itu, asap rokok juga mengandung senyawa toksik seperti piridin, akrolein, metanol dan

lainnya (Geiss O, Kotzias, 2007).

Kandungan asap rokok merupakan sumber radikal bebas yang berasal dari luar tubuh (eksogen). Radikal bebas yang dimaksud adalah molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada orbit terluar sehingga membuatnya sangat reaktif untuk menarik elektron dari molekul lain disekitar (Fitria *et al.*, 2013). Selain berasal dari eksogen radikal bebas dapat terbentuk secara fisiologis dari dalam tubuh (endogen) melalui metabolisme seluler dengan jumlah terkontrol (Suhartono, 2016). Radikal bebas dalam jumlah yang terkontrol tersebut dibutuhkan tubuh untuk menjalankan proses pengaturan pembelahan sel, inflamasi, fungsi imunitas, autofagi, dan respon terhadap stres (Finkel T, 2011). Kadar radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan tubuh baik melalui mekanisme kerusakan secara langsung oleh spesies radikal bebas maupun kerusakan akibat respon inflamasi (Cantin, A,M, 2010 ; Kamceva, Gordana, *et al.*, 2016).

Adanya filter pada ujung batang rokok menyebabkan perokok pasif mendapatkan kandungan berbahaya asap rokok lebih banyak dibandingkan perokok aktif, sehingga resiko terkena penyakit akibat asap rokok pada perokok pasif juga lebih besar. Perokok pasif adalah seseorang yang terpapar asap rokok dari perokok aktif. Perokok pasif di Indonesia memiliki prevalensi sebesar 58,9% (Sihombing, Notohartoyo, 2015). Angka tersebut meningkat dari penelitian Pradono dan Kristanti (2003) yang pada tahun 2003 besar prevalensi perokok pasif adalah 48,7% atau 97.560.002. Prevalensi perokok pasif sangat tinggi karena prevalensi perokok aktif juga tinggi (Nurjanah, Kresnowati, Mufid, 2014).

Mekanisme alami tubuh dalam mengatasi radikal bebas adalah dengan

mengeluarkan antioksidan endogen berupa enzim yang letaknya tersebar dalam jaringan tubuh. Enzim antioksidan lini pertama dalam upaya perlindungan akibat radikal bebas adalah *Superoxide Dismutase* (SOD), *Glutathion Peroksidase* (GPx) dan *Catalase* (Cat) (Yunarsa, Adiatmika, 2018). Superoksida dismutase merupakan antioksidan endogen lini pertama paling kuat dan utama dalam detoksifikasi ROS (Ighodaro, Akinloye, 2018). SOD akan segera mengonversi radikal superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen molekuler (O_2). Hidrogen peroksida (H_2O_2) yang terakumulasi digunakan oleh mieloperoksidase sebagai agen pengoksidasi atau H_2O_2 dipecah oleh enzim katalase menjadi air dan oksigen molekuler. Katalase tidak terkandung dalam mitokondria, sehingga GPx yang bertugas mereduksi H_2O_2 dalam mitokondria (Ighodaro, Akinloye, 2018). Berdasarkan mekanisme kerjanya, glutathion peroksidase dan katalase termasuk antioksidan preventif yang mengurangi laju inisiasi reaksi berantai sedangkan superoksida dismutase adalah antioksidan pemutus rantai yang utama bekerja menangkap radikal bebas superoksida (O_2^-) (Murray *et al.*, 2014). Defisiensi SOD dapat meningkatkan resiko terjadinya neurodegenerasi, cedera miokard, hipertrofi vaskular serebral, disfungsi pembuluh darah, dan keadaan patologis lain (Ighodaro, Akinloye, 2018).

Jumlah radikal bebas yang berlebih, contohnya akibat paparan rokok yang menetap dan dalam jumlah banyak, akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif karena antioksidan tubuh tidak mampu meredam reaktivitas radikal. DNA, lemak dan protein adalah molekul utama dalam tubuh yang mengalami kerusakan akibat radikal bebas (Fitria *et al.*, 2013). Kondisi stres oksidatif akibat radikal bebas mampu menginisiasi terjadinya kerusakan oksidatif yang terjadi akibat dari

pembentukan peroksidasi lipid serta oksidasi protein dan *DNA base* (Kamceva *et al.*, 2016). Peroksidasi membran dapat menyebabkan penurunan integritas struktural dan fungsional sel yang ditandai adanya perubahan permeabilitas membran, disfungsi reseptor membran, penurunan aktivitas ikatan membran dengan enzim, serta peningkatan rigiditas membran (Ighodaro, Akinloye, 2018). Stres oksidatif juga menyebabkan terganggunya rantai transpor elektron mitokondria sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel yang berakhir dengan terjadinya nekrosis sel atau terjadinya kematian sel secara terprogram (apoptosis) (Kinnula, Crapo, 2003). Berbagai penelitian telah dilakukan dan mengaitkan stres oksidatif yang disebabkan asap rokok dalam patogenesis Penyakit Paru Obstruktif Menahun (PPOM), hipoksia kronik jantung-paru, aterosklerosis, dan penyakit paru lainnya seperti emfisema (Suhartono, 2016).

Keadaan stres oksidatif tersebut juga berpengaruh terhadap SOD tubuh. Penelitian Gavali *et al.* (2013) di India, Ahmed (2013) di Arab Saudi, Abdul-Rasheed & Al-Rubayee (2013) di Irak dan Jenifer *et al.* (2015) di Taiwan menyatakan bahwa kadar SOD perokok relatif lebih rendah dibandingkan dengan bukan perokok. Penurunan konsentrasi SOD tersebut dihubungkan dengan kemampuan ROS mengoksidasi protein, termasuk enzim sehingga menyebabkan hilangnya aktivitas enzimatik dan fungsi SOD (Phaniendra *et al.*, 2014).

Upaya yang dapat dilakukan dalam mencegah terjadinya stres oksidatif adalah dengan menambah asupan antioksidan eksogen. Karena selain membantu meredam radikal bebas, antioksidan eksogen juga mempengaruhi kerja antioksidan endogen. Antioksidan eksogen dapat diperoleh dalam bentuk sintetik dan alami. Antioksidan sintetik adalah antioksidan yang diperoleh dari hasil

sintesis reaksi kimia. Kelarutan antioksidan sintetik cenderung rendah sehingga proses absorpsi terjadi lambat, selain itu beberapa antioksidan sintetik tidak dapat dimetabolisme sempurna sehingga tersimpan dalam jaringan lemak (Sarkar, Ghosh, 2016). Antioksidan alami telah lama diketahui menguntungkan untuk digunakan dalam bahan pangan karena umumnya derajat toksisitasnya rendah (Cahyadi, 2006). Selain itu, dapat dimetabolisme tubuh secara sempurna serta penggunaan bahan dari alam memiliki biaya yang relatif murah (Sarkar, Ghosh, 2016).

Salah satu alternatif penggunaan antioksidan eksogen adalah dari tanaman herbal. Tanaman herbal yang dapat dipilih sebagai antioksidan alami adalah kemangi (*Ocimum citriodorum*). Kemangi termasuk family Lamiaceae yang banyak tumbuh di Indonesia, biasa dipakai sebagai pelengkap bumbu masakan atau sebagai lalapan (Safwan *et al.*, 2016). Mendapatkan daun kemangi pun mudah, tanaman kemangi biasanya tumbuh liar atau sengaja ditanam. Kadar antioksidan pada ekstrak suatu tanaman bergantung pada senyawa fenolik yang dimilikinya. Kandungan fenolik total pada 69 mg daun kering *Ocimum Citriodorum* yang dihitung sebagai *gallic acid equivalent* (GAE) sebesar 96,3 mg GAE/g (Hakkim .F.L. *et al.*, 2008). Senyawa fenolik pada kemangi diidentifikasi sebagai asam fenolik, hidroksisinamat dan flavonoid. Penelitian yang dilakukan Benavente-Garia *et al.* (1997) telah menunjukkan bahwa senyawa fenolik terutama flavonoid dan asam fenolik mampu menetralkan superoksida.

Kerja flavonoid dalam menetralkan superoksida adalah dengan secara langsung mendonorkan proton hidrogennya sehingga menyebabkan radikal bebas menjadi stabil atau dengan cara menginduksi produksi enzim antioksidan

termasuk SOD. Mekanisme senyawa flavonoid dalam menginduksi produksi SOD adalah dengan mengaktifkan *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2* (Nrf2), yaitu regulator aktivasi transkripsi gen dalam mengkode protein sitoprotektif yang utama. Sehingga hasil akhirnya adalah terjadilah transkripsi SOD (Choi *et al.*, 2014 ; Turpaev, 2013).

Penelitian mengenai daun kemangi telah banyak dilakukan. Mahidin *et al.* (2018) dalam penelitiannya menyatakan pemberian ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum basilicum*) dapat memperbaiki jumlah sel spermatogenik tikus putih yang rusak akibat MSG, yang mana MSG menyebabkan terbentuknya radikal bebas. Ekstrak kemangi pada dosis 5,6mg/20g, 11,2mg/20g dan 16,8mg/20g dapat pula mencegah dan mengurangi kerusakan hepatosit mencit akibat paparan oksidan dari minyak kelapa sawit yang dipanaskan berulang (Kusuma, 2010). Penelitian Savira (2012) juga menyatakan ekstrak kemangi pada dosis 80 mg/200gBB dan 120 mg/200gBB dapat menurunkan kadar enzim SGPT pada tikus putih yang diinduksi parasetamol dosis toksik 750 mg/kgBB selama 10 hari berturut-turut.

Berdasarkan pemaparan diatas, penelitian ini akan dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum Citriodorum*) terhadap kadar SOD pada organ paru tikus yang dipapar asap rokok.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

Apakah pemberian ekstrak daun kemangi dapat berpengaruh terhadap kadar SOD pada organ paru tikus yang dipapar asap rokok?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap paru tikus setelah paparan asap rokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk memberikan data pendukung bahwa ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat menaikkan kadar SOD pada organ paru tikus yang dipapar asap rokok

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Menambah wawasan peneliti tentang potensi antioksidan alami yang dimiliki oleh daun kemangi (*O. citriodorum*)
2. Memberikan pengalaman bagi peneliti dalam menerapkan ilmu yang dipelajari selama pendidikan
3. Menambah kepustakaan ilmu tentang potensi antioksidan alami yang didapat dari keragaman hayati di Indonesia

1.4.2 Manfaat Aplikatif

1. Diharapkan dapat memberikan informasi secara ilmiah kepada masyarakat tentang aktivitas antioksidan daun kemangi.

2. Meningkatkan konsumsi daun kemangi di masyarakat sebagai salah satu alternatif antioksidan alami.
3. Memberikan kontribusi dalam pengembangan sumber daya alam Indonesia dalam bidang pengobatan herbal khususnya antioksidan.
4. Diharapkan dapat menambah informasi dan berguna sebagai bahan pembelajaran dan sumber acuan (referensi) bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak daun kemangi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rokok

2.1.1 Pengertian Rokok

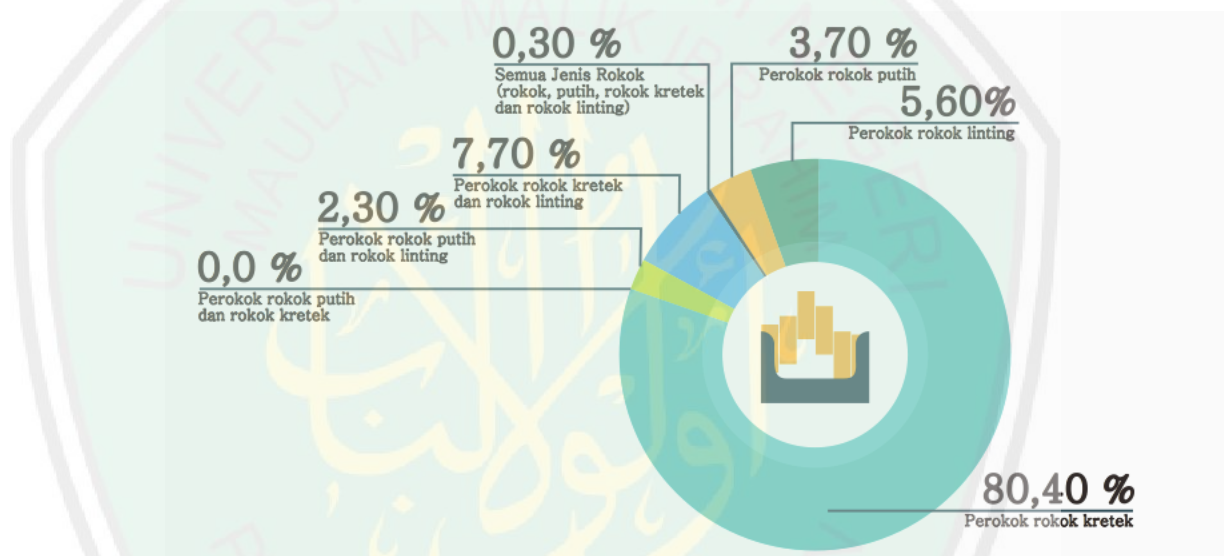
Rokok merupakan hasil olahan tembakau yang terbungkus menjadi cerutu, berasal dari tanaman spesies *Nicotia tabacum*, *Nicotiana rustica* dan spesies lainnya, yang mana sintesisnya memiliki kandungan nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan (Pemerintah Indonesia, 2003). Rokok dibungkus dengan kertas sehingga berbentuk silinder berukuran panjang antara 70 sampai 120 milimeter dan diameter 10 milimeter (Effendi *et al*, 2014).

2.1.2 Jenis Rokok

Berdasarkan bahan yang digunakan, rokok dibagi dalam tiga jenis yaitu rokok putih, rokok kretek dan rokok klembak. Rokok kretek berbahan tembakau dan cengkeh rajangan serta bahan lainnya yang memiliki bau dan rasa yang khas serta adanya bunyi mengeretek akibat pembakaran cengkeh (Soetiarto, 1995). Rokok putih menggunakan tembakau dan bahan lainnya tanpa menambahkan bahan cengkeh, sedangkan rokok klembak adalah rokok yang berbahan dasar tembakau, cengkeh serta kemenyan (Sitepoe, 2000). Kandungan nikotin dan tar pada rokok kretek cukup tinggi jika dibandingkan dengan produk rokok yang lain (Aji *et al.*, 2015). Bila dilihat dari penggunaan filter pada rokok, dapat dibedakan menjadi rokok dengan filter, yaitu rokok yang terdapat gabus pada pangkalnya dan rokok non-filter yang tidak memiliki gabus pada pangkalnya (Aji *et al.*, 2015). Filter dari rokok berfungsi menyerap asap rokok dan akumulasi partikel

asap rokok sehingga dapat mengurangi kandungan berbahaya dari asap rokok yang dapat mengganggu kesehatan (Muthmainnah *et al.*, 2014).

Menurut laporan *Global Adult Tobacco Survey* tahun 2011 sebanyak 80,4% (54,3 juta orang) perokok di Indonesia memilih produk rokok jenis kretek saja. Sisanya, 5,6% memilih rokok linting saja, 7,7% memilih rokok kretek serta rokok linting, dan 3,7% memilih produk rokok jenis rokok putih saja (WHO, 2012). Jenis produk rokok yang dikonsumsi perokok dapat dilihat secara detail pada Gambar 2.1 berikut ini.



Gambar 2.1. Jenis Produk Rokok yang Dikonsumsi oleh Perokok
Sumber : *Global Adult Tobacco Survey*, 2011

2.2 Perokok

Perokok dibagi menjadi dua, yaitu perokok aktif dan perokok pasif. Perokok aktif adalah orang yang menghisap asap rokok langsung dari batang rokok yang dibakar, sedangkan seseorang yang secara terpaksa menghirup campuran hembusan asap dari perokok aktif dan asap dari pangkal rokok yang membara dinamakan perokok pasif (WHO, 2013).

2.2.1 Perokok Aktif

Merokok adalah aktivitas seorang perokok aktif dalam membakar batang rokok pada salah satu ujungnya dan dibiarkan membara sehingga mengeluarkan asap yang kemudian dihisap. Menurut Lohse *et al.* (2016) seseorang yang menghabiskan 1-9 batang rokok sehari dikategorikan sebagai perokok ringan, 10-19 batang rokok sehari perokok sedang, dan bila lebih dari 19 batang sehari maka masuk kategori perokok berat.

2.2.2 Perokok Pasif

Campuran hembusan asap perokok aktif dan asap dari pembakaran batang rokok yang kemudian terhirup perokok pasif mengandung lima kali lipat lebih banyak karbon monoksida dan empat kali lipat tar dan nikotin daripada asap yang dihirup perokok aktif (Wardoyo, 1996). Hal tersebut dikarenakan adanya filter pada ujung rokok, sehingga asap yang terhirup perokok pasif memiliki kandungan berbahaya lebih besar daripada asap yang dihirup perokok aktif. Perokok pasif beresiko 20-30% menderita kanker paru dan stroke bergantung pada durasi dan tingkat paparan asap rokok (Naeem, 2015).

Selain durasi dan tingkat paparan, paparan asap rokok terhadap individu juga bergantung pada konsentrasi polutan udara, yaitu berupa asap rokok di area tertentu, waktu yang dihabiskan di area tersebut, ukuran area, serta kecepatan angin (bila berada di luar ruangan) (California Environmental Protection Agency, 2005). Perokok pasif dapat dikategorikan berdasarkan nilai paparan harian total individu, yaitu jumlah paparan yang dialami sepanjang 24 jam sehari baik di lingkungan *indoor* dan *outdoor*. Kelompok pertama adalah individu yang tinggal

di rumah bebas rokok dan hanya terpapar asap rokok secara singkat, sehingga konsentrasi paparan rata-rata dalam 24 jam rendah. Kelompok kedua merupakan individu yang tinggal di rumah dengan perokok dalam ruangan dan mengalami paparan dalam kendaraan, konsentrasi paparan rata-rata individu kelompok ini lebih dari 24 jam dan dikategorikan terpapar secara maksimal (California Environmental Protection Agency, 2005).

Selain kategori berdasar lama paparan dalam 24 jam, Aryanpur *et al.* (2019) menggolongkan perokok pasif berdasarkan periode paparan terhadap asap rokok, yaitu paparan selama kehamilan (periode fetal) dan paparan setelah kelahiran (periode setelah fetal). Merokok di dalam rumah akan merugikan kesehatan anggota keluarga terutama bayi dan anak-anak. Paparan asap rokok periode fetal meningkatkan resiko gangguan pertumbuhan janin (fisik dan mental) dan kejang pada kehamilan. Paparan asap rokok pada bayi dan anak-anak meningkatkan resiko berat bayi lahir rendah, gangguan imunitas, sindrom kematian bayi mendadak, induksi serta eksaserbasi asma, peningkatan resiko infeksi saluran pernapasan, gangguan pertumbuhan fungsi paru, peningkatan resiko infeksi telinga tengah, dan dampak perkembangan lainnya (Tobacco Control Support Centre, 2015; California Environmental Protection Agency, 2005).

2.3 Kandungan Senyawa Kimia Rokok

2.3.1 Kandungan Kimia Tembakau

Tembakau merupakan bahan penting dalam pembuatan rokok. Kualitas tembakau berpengaruh penting terhadap mutu asap yang dihasilkan. Aroma yang harum, rasa isap menyegarkan dan enteng serta tidak memiliki rasa pahit, pedas

maupun menggigit merupakan ciri dari tembakau kualitas baik (Tirtosastro S, Murdiyati A S, 2010).

Menurut Hiroe *et al.* (1975) dan Tso (1999) zat yang dapat memengaruhi kualitas tembakau adalah sebagai berikut

1 Persenyawaan nitrogen (nikotin dan protein).

Daun tembakau mengandung senyawa organik nikotin yang menimbulkan rangsangan psikologis berupa ketagihan bagi setiap orang yang menghisapnya. Semakin sedikit kadar nikotin yang terkandung dalam rokok maka rasa isapnya akan semakin enteng (hambar). Sebaliknya, rasa isap rokok akan semakin berat bila kandungan nikotinnya tinggi. Protein yang terkandung dalam tembakau memberikan rasa pedas dan menggigit ketika dihisap.

2 Senyawa karbohidrat

Senyawa karbohidrat seperti selulose, pati, dan bentuk senyawa karbohidrat lainnya akan dirombak menjadi gula. Gula memberikan efek meringankan ketika menghisap rokok. Namun, bila kandungannya berlebihan akan menyebabkan rasa pedas dan iritasi pada kerongkongan

3 Resin dan minyak atsiri

Resin dan minyak atsiri yang terkandung dalam getah daun tembakau memberikan efek bau harum pada asap rokok.

4 Asam organik (asam oksalat, asam sitrat, asam malat)

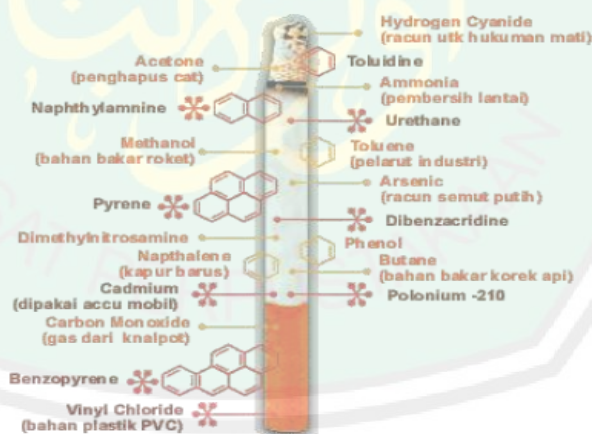
Asam organik memantu daya pijar serta memberi rasa segar saat menghisap rokok.

5 Zat warna

Zat warna pada daun mempengaruhi aroma dan rasa isap rokok. Klorofil (hijau) dapat menyebabkan aroma dan bau tidak sedap (apek) sedangkan santofil (kuning) dan karotin (merah) tidak mempengaruhi aroma dan rasa isap rokok.

Tabel 2.1. Kandungan Kimia Tembakau

Golongan	Kandungan(%)
Selulose	7-6
Gula	0-22
Trigliserida	1
Protein	3,5-20
Nikotin	0,6-5,5
Pati	2-7
Abu (Ca, K)	9-25
Bahan organik	7-25
Lilin	2,5-8
Pektinat, polifenol, flavon, karotenoid, minyak atsiri, parafin, sterin, dll.	7-12



Gambar 2.2. Rokok dan Kandungan yang Terdapat pada Setiap Bagiannya
Sumber : Pengaruh rokok terhadap jumlah sel spermatozoa mencit jantan, 2014.

2.3.2 Kandungan Kimia Asap Rokok

Asap rokok merupakan radikal bebas yang berasal dari luar tubuh (eksogenus). Asap rokok mengandung lebih dari 10^{14} radikal bebas dan oksidan

per hisapan, selain itu asap rokok juga dikaitkan dengan kandungan tar, nikotin, serta karbon monoksida (CO) yang dimilikinya (Suhartono, 2016). Tembakau yang dibakar akan menghasilkan tar. Tar termasuk hidrokarbon aromatik polisiklik bersifat karsinogen (Herawati, 2010). Kandungan lain yaitu nikotin, termasuk senyawa alkaloid toksik dan merupakan senyawa adiktif yang menimbulkan rasa ketagihan serta ketergantungan (Toha *et al.*, 2016). Ketika rokok dibakar, sebagian kecil nikotin akan terkandung dalam komponen asap. Pembakaran rokok juga menghasilkan CO yang sering dihubungkan dengan resiko penyakit kardiovaskular (Geiss O, Kotzias D, 2007). Hemoglobin (Hb) cenderung berikatan lebih kuat dengan CO daripada dengan oksigen (O_2) karena afinitas Hb terhadap CO 240 kali lebih besar daripada dengan O_2 (Sherwood L, 2016). Ikatan antara Hb dan CO (HbCO) menyebabkan Hb tidak lagi mengikat oksigen sehingga kandungan oksigen dalam darah berkurang.

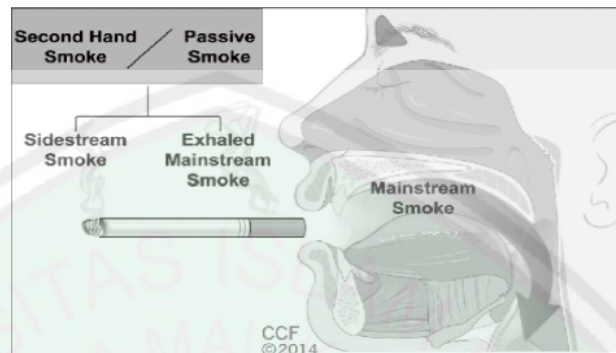
Selain tiga kandungan asap rokok yang telah disebutkan diatas, masih banyak kandungan senyawa berbahaya lain, yaitu spesies reaktif superoksida (O_2^-), oksida nitrogen (NO), peroksinitrit, dan hidrogen peroksida. Oksidan yang dihasilkan tersebut dapat menurunkan jumlah antioksidan intraseluler dalam sel paru-paru melalui mekanisme tekanan oksidan (Winarsi, 2007). Bila dibedakan dari fasenya, komponen senyawa asap rokok dapat dibagi menjadi dua fase, yaitu partikel dan gas. Berikut adalah tabel berisi nama senyawa kimia yang terkandung dalam tiap fase serta tipe toksisitasnya menurut Geiss O dan Kotzias D (2007).

Tabel 2.2. Senyawa Kimia yang Terkadung dalam Tiap Fase serta Tipe Toksisitasnya

Konstituen dan contohnya	Fase	Tipe toksisitas
Hidrokarbon aromatik polisiklik		
Benzo[a]piren	Partikel	Karsinogen
Aza-arene		
Quinolin	Partikel	Karsinogen
Senyawa heterosiklik		
Nikotin	Partikel	Toksik
Piridin	Partikel	Toksik
Amina aromatik		
2-Naptilamin,4-aminobifenil	Partikel	Karsinogen
N- amina heterosiklik		
<i>Aminopyridoindolesi</i> dan imidazol	Partikel	Karsinogen
N-Nitrosamin		
NNK	Partikel	Karsinogen
Nitrosamin volatil	Gas	Karsinogen
Aldehid		
Formaldehid	Gas	Karsinogen
Asetaldehid	Gas	Karsinogen
Akrolein	Gas/Partikel	Toksik
Krotonaldehida	Gas/Partikel	Toksik
Hidrokarbon volatil		
1,3- Butadiena	Gas	Karsinogen
Isoprena	Gas	Karsinogen
Benzena	Gas/Partikel	Karsinogen
Senyawa Organik Lain		
Etilena oksida	Gas	Karsinogen
Metanol	Gas	Toksik
Fenol, Katekol	Partikel	Promotor Tumor
Asetamida, <i>Maleic hydrzide</i>	Partikel	Suspek Karsinogen
Senyawa Anorganik		
CO	Gas	Toksik
NO _x , CS ₂ , HCN, H ₂ S	Gas	Toksik
Logam (Ni, Cd, Co, Cr, Pb)	Partikel	Karsinogen

Selain dibedakan dari fasenya, asap rokok berdasarkan alirannya dibagi menjadi tiga yaitu aliran asap yang dihisap perokok (*mainstream*), aliran asap dari bara rokok (*sidestream*) dan asap yang dihembuskan perokok (*exhaled mainstream smoke*) (Duhita, Rahmawati, 2019). Perokok aktif lebih banyak menghirup asap *mainstream* dan pula sebaliknya, perokok pasif banyak menghirup asap *sidestream*. Asap *sidestream* lebih berbahaya karena merupakan

asap hasil pembakaran tembakau yang langsung dibebaskan ke udara. Kandungan nikotin pada asap *sidestream* lebih banyak 4-6 kali daripada asap *mainstream* (Susanna D *et al.*, 2003).



Gambar 2.3. Jenis Asap yang Dihasilkan oleh Rokok

Sumber: *Potential effect of smoking on semen quality through DNA damage and the downregulation of Chk1 in sperm*, 2016

2.4 Radikal Bebas

2.4.1 Pengertian Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu molekul atau senyawa yang pada orbital luarnya mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan, sehingga menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif dalam mencari pasangan demi mencapai kestabilan. Cara radikal bebas mencapai kestabilan adalah dengan menyerang dan mengikat elektron molekul yang berada di sekitarnya (Soeatmaji, 1998).

2.4.2 Jenis radikal bebas

Bentuk umum radikal bebas adalah ROS dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) (Marciniak *et al.*, 2009; Kothari *et al.*, 2010). ROS terdiri dari kelompok radikal dan kelompok bukan radikal. Kelompok radikal bebas diantaranya radikal

superoksida (O_2^-), radikal hidroksil ($\cdot OH$), radikal peroksil (ROO^\cdot), serta alkoksil (RO^\cdot). ROS kelompok bukan radikal diantaranya oksigen singlet (1O_2), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan asam hipoklorit ($HOCl$) (Suhartono, 2016). Contoh RNS meliputi *nitric oxide* (NO), *nitrous oxide* (N_2O), *peroxynitrite* (NO_3^-), *nitroxyl anion* (HNO) dan *peroxynitrous acid* (HNO_3^-) (Marciniak *et al.*, 2009; Kothari *et al.*, 2010).

2.4.3 Pembentukan dan Sumber Radikal Bebas

Radikal bebas pada dasarnya terbentuk melalui dua mekanisme, yaitu secara endogen (sebagai respon normal proses biokimia intrasel maupun ekstrasel) dan secara eksogen seperti yang dijabarkan berikut:

A. Sumber endogen

Radikal hidroksil dapat terbentuk dari radiasi pengion (x-ray dan UV) yang mampu melisiskan air. Ion logam transisi (Cu^+ , Co^{2+} , Ni^{2+} , dan Fe^{2+}) ketika bereaksi dengan oksigen atau hidrogen peroksida juga dapat menghasilkan radikal hidroksil. Nitrat oksida (faktor relaksasi berasal dari endotel) merupakan radikal yang dapat bereaksi dengan superoksida dan menghasilkan peroksinitrit yang kemudian terurai menjadi radikal hidroksil.

Ledakan respiratorik makrofag juga menghasilkan radikal bebas sebagai agen sitotoksik untuk membunuh mikroorganisme yang difagosit. Proses pembentukan radikal tersebut adalah dengan meningkatkan penggunaan glukosa untuk mereduksi $NADP^+$ menjadi NADPH serta meningkatkan penggunaan oksigen untuk mengoksidasi NADPH menjadi radikaloksigen dan halogen :

$$NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + 2O_2^- + 2H^+$$

Selain itu, konsumsi oksigen setiap harinya menyumbang sebesar 1,5 mol radikal bebas seperti oksigen singlet, hidrogen peroksida, superoksida, perhidroil dan radikal hidroksil. Hal ini dikarenakan oksigen tersebut tidak mengalami reduksi sempurna menjadi air (Murray *et al.*, 2014).

B. Sumber eksogen

Sumber eksogen radikal bebas menurut Yuslianti E R (2018) diantaranya adalah:

- Asap rokok : asap rokok mengandung banyak radikal bebas berbahaya seperti nitrit oksida, radikal peroksil dan radikal berbasis karbon (O_2CCL_3). Radikal asap rokok dapat menghabiskan antioksidan intraseluler paru-paru melalui mekanisme yang terkait dengan tekanan oksidan. Oksidan (aldehida, epoksida, peroksida) dan radikal bebas lain dapat menyebabkan kerusakan alveoli dan saluran napas apabila jumlahnya cukup besar.
- Radiasi elektromagnetik sinar X, sinar gamma, dan radiasi partikel elektron, proton, neutron, alfa dan beta dapat menghasilkan radikal, yang kemudian radikal tersebut dapat mengalami reaksi sekunder bersama oksigen yang terurai atau bersama cairan seluler. Reaksi sekunder yang terjadi menyebabkan kerusakan jaringan.
- Senyawa klorotetrafluorida (CCl_4) : senyawa ini terdapat pada pestisida. Ketika masuk ke dalam tubuh, CCl_4 akan bereaksi dengan sitokrom P450 monooksidase dan menghasilkan triklorometil (CCL_3) dan triklorometilperoksil (CCL_3O_2).
- Senyawa hasil pemanggangan makanan : makanan yang dipanggang

sampai gosong mengandung senyawa *benzo(a)pirene* yang bila masuk ke dalam tubuh akan menghasilkan radikal bebas karsinogenik 7,8-diol-9-10-epoksida.

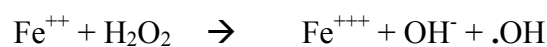
- Pewarna makanan minuman dan zat aditif lain : *Red E120* dan asam karmiat mampu membentuk senyawa radikal yang berperan dalam peroksidasi lipid dan menyebabkan kerusakan membran sel serta kematian sel maupun jaringan.

Radikal bebas dalam jumlah normal diperlukan tubuh dalam menjalankan proses fisiologis. Sel normal membutuhkan radikal bebas ROS sebagai molekul pemberi sinyal untuk mengatur proses-proses seperti pembelahan sel, inflamasi, fungsi imunitas, autofagi, dan respon terhadap stres (Finkel T, 2011).

Sifat radikal bebas yang reaktif dalam menarik elektron di sekelilingnya secara agresif mengakibatkan radikal bebas mampu mengubah molekul menjadi suatu radikal baru yang lain, dan begitu seterusnya sehingga dinamakan reaksi berantai. Namun, bila dua senyawa radikal bertemu, elektron yang tidak berpasangan pada masing-masing senyawa radikal akan membentuk ikatan kovalen stabil. Pembentukan radikal bebas menurut Winarsi H (2007) terbagi dalam tiga tahap yang diuraikan sebagai berikut:

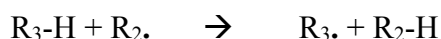
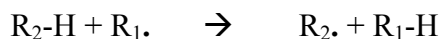
- Tahap inisiasi : Tahap awal pembentukan radikal bebas yang mana prosesnya dikatalisis oleh panas, cahaya matahari dan adanya ion logam

Contoh:



- Tahap propagasi : Tahap perubahan radikal bebas menjadi radikal bentuk lain

Contoh:



- Tahap terminasi : Tahap senyawa radikal bereaksi dengan senyawa radikal lain atau dengan penangkap radikal, sehingga propagasinya rendah



Radikal bebas oksigen yang disebut anion superoksida (O_2^-) terbentuk melalui teraktivasinya oksigen. ROS dapat terbentuk lewat jalur enzimatik maupun metabolik contohnya proses kaskade asam arakidonat menjadi prostaglandin dan prostasiklin yang dipicu enzim lipoksigenase, siklooksigenase, dan oksidase yang hasil akhirnya membentuk anion superoksida atau hidroperoksida. Produksi ROS juga dapat terjadi dalam kondisi stres maupun tidak stres. Kondisi tidak stres menyebabkan terjadinya keseimbangan antara pembentukan dan pemusnahan ROS. Kondisi stres cenderung memiliki kecepatan pembentukan ROS lebih tinggi dibanding pemusnahannya, sehingga sistem pertahanan tubuh berupa antioksidan harus bekerja lebih keras dan apabila tetap tidak bisa mengimbangi banyaknya radikal bebas yang ada, maka terjadilah stres oksidatif (Winarsi H, 2007).

2.5 Stres oksidatif

Stres oksidatif terjadi ketika jumlah dan produksi radikal bebas melebihi

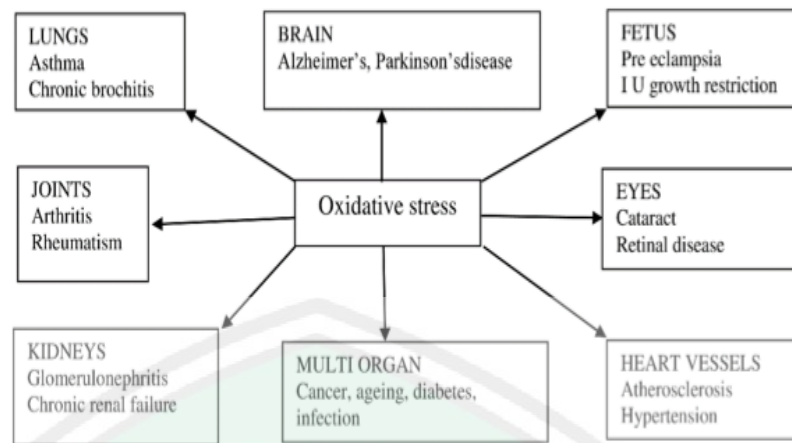
kadar yang dapat diatasi oleh mekanisme pertahanan antioksidan alami tubuh, sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel (Sheerwood, 2016). Radikal oksigen reaktif (ROS) merupakan radikal bebas yang paling merusak dalam sistem biologis, terutama superoksida (O_2^-), hidroksil (OH^\cdot), dan perihidroksil (O_2H) (Guyton, Hall, 2014). Kerusakan akibat radikal oksigen disebut kerusakan oksidatif. Kerusakan oksidatif menyerang tiga senyawa penting yang memiliki peran menjaga integritas sel, yaitu (Winarsi, 2007):

- Asam lemak, terutama asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen penting fosfolipid (penyusun membran sel).
- DNA, merupakan perangkat genetik sel.
- Protein, yang berperan sebagai antibodi, reseptor, enzim, serta penyusun matriks dan skeleton.

Radikal bebas oksidan dapat menyebabkan kematian sel lewat jalur terprogram (apoptosis) dan nekrosis. ROS dapat mengaktivasi Protein 53 (p53) yang mana p53 ini merupakan protein penting dalam proses kematian sel oleh ROS. Aktivasi dari p53 meningkatkan permeabilitas pori mitokondria sehingga menyebabkan keluarnya sitokrom-c dari mitokondria menuju sitosol. Sitokrom-c dapat menginduksi apoptosis lewat enzim kaspase dengan cara membentuk kompleks dengan *protease activating factor-1*, *pro-caspase-9* dan ATP. Kaspase menginaktifkan enzim yang mengkatalis sintesis poli (ADP-ribosa), subunit U1 *small nuclear ribonucleoprotein* 70 kDa dan *topoisomerase I* yang mana berperan dalam menjaga integritas, replikasi, dan perbaikan struktur DNA, selain itu kaspase juga dapat mengatur faktor-faktor yang terlibat dalam degradasi DNA. Kaspase mengaktifkan *Caspase activated DNase* (CAD) yang kemudian

menyebabkan terjadinya fragmentasi DNA sehingga terjadi apoptosis yang dimediasi enzim CAD (Ryter *et al.*, 2007). Radikal bebas menginduksi peroksidasi lipid berupa fosfolipid dan asam lemak tak jenuh dalam membran sel, sehingga terjadi penurunan integritas struktural dan fungsional sel. Penurunan integritas struktural sel menyebabkan membengkaknya sitoplasma akibat cairan interstitial masuk ke dalam sel yang lama kelamaan menyebabkan sel pecah sehingga isi sel bocor ke ruang ekstraseluler. Isi sel yang keluar ke ruang ekstraseluler dikenali tubuh sebagai sinyal bahaya, akibatnya proses nekrosis ini biasanya terkait dengan peradangan (Festjens *et al.*, 2006).

Dampak stres oksidatif bervariasi mulai dari kerusakan sel dan jaringan, penyakit autoimun, penyakit degeneratif, hingga kanker. Struktur asam lemak tak jenuh pada membran sel yang dirusak oleh radikal bebas membuat membran sel menjadi rapuh. Senyawa oksigen reaktif mampu merusak struktur pembuluh darah sehingga terjadi pengendapan kolesterol yang menimbulkan aterosklerosis (Estenbauer *et al.*, 1991). Kanker juga dapat ditimbulkan oleh radikal bebas lewat perusakan DNA *base* (Halliwell dan Gutteridge, 1991). Selain itu, peroksida yang terbentuk dari perusakan jaringan lipid oleh radikal bebas dapat memicu penyakit degeneratif (Winarsi H, 2007).



Gambar 2.4. Efek Buruk Radikal Bebas dalam Tubuh Manusia
Sumber: *Natural Antioxidants - The Key to Safe and Sustainable Life*, 2016.

2.6 Antioksidan

2.6.1 Pengertian Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menghambat terjadinya reaksi oksidasi dengan cara mengikat radikal bebas maupun molekul yang reaktif (Winarsi, 2007). Senyawa antioksidan memiliki struktur molekul yang dapat memberikan elektron kepada molekul radikal bebas tanpa mengganggu fungsinya sehingga dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas (Murray *et al.*, 2014).

2.6.2 Mekanisme Kerja Antioksidan

Menurut Adwas *et al.* (2019) mekanisme kerja antioksidan meliputi: 1) penghentian produksi radikal bebas, 2) penangkapan radikal bebas 3) melakukan konversi pada radikal bebas reaktif menjadi kurang reaktif, 4) menghentikan produksi metabolit sekunder yang toksik dan mediator inflamasi, 5) menghentikan perpanjangan rantai dari proses oksidasi, 6) perbaikan molekul yang rusak, serta 7) menginisiasi dan meningkatkan sistem pertahanan tubuh oleh antioksidan endogen.

2.6.3 Klasifikasi Antioksidan

Winarsi (2007) mengklasifikasikan antioksidan berdasarkan mekanisme kerjanya sebagai berikut:

A. Antioksidan Primer (Antioksidan Endogen)

Antioksidan primer merupakan senyawa yang dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada senyawa radikal, sehingga radikal antioksidan yang terbentuk berubah menjadi senyawa yang lebih stabil sebelum sempat bereaksi dengan molekul lain. Superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathion peroksidase (GPx) termasuk antioksidan primer. Enzim-enzim tersebut mampu memutus reaksi berantai, sehingga antioksidan primer disebut juga *chain breaking antioxidant* (Winarsi, 2007).

SOD mereduksi anion superoksida menjadi hidrogen peroksidase dan berkompetensi dengan nitrit oksida untuk bereaksi dengan O_2^- sehingga tidak terbentuk radikal bebas nitrit peroksida. Hidrogen peroksida yang dihasilkan ini, nantinya akan direduksi lebih lanjut oleh enzim katalase dan glutathion peroksidase (Chakraborty *et al.*, 2009).

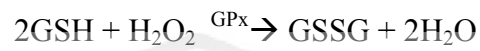


Katalase (CAT) berbentuk tetramer dengan berat molekul 220.000 kDa. Enzim ini mengatalisis dismutasi hidrogen peroksida (H_2O_2) yang terbentuk dalam peroksisom menjadi air dan oksigen melalui reaksi oksidasi, seperti oksidasi asam-asam lemak, siklus glioksilat (dalam fotorespirasi), dan katabolisme purin (Winarsi, 2007).



Glutathion peroksidase (GPx) adalah enzim yang mengandung selenium

(Se) pada sisi aktifnya. Enzim ini bekerja dengan cara mengubah molekul hidrogen peroksida menjadi air. GPx merupakan enzim intraseluler yang terdispersi dalam sitoplasma, namun aktivitasnya juga ditemukan dalam mitokondria (Winarsi, 2007).



B. Antioksidan Sekunder (Antioksidan Eksogenus)

Antioksidan sekunder disebut juga sebagai antioksidan non enzimatis atau dapat pula disebut antioksidan eksogen. Antioksidan ini banyak ditemukan di sayuran dan buah-buahan. Senyawa fitokimia yang terkandung dalam sayuran dan buah-buahan membantu melindungi sel dari bahaya radikal bebas dengan cara menghambat terbentuknya senyawa oksigen reaktif melalui pemotongan reaksi oksidasi berantai atau dengan menangkap radikal bebas, sehingga pembentukan radikal bebas yang akan bereaksi dengan komponen seluler tidak terjadi (Winarsi H. 2007). Salah satu contoh kandungan fitokimia yang ada pada sayuran hijau diantaranya betakaroten, vitamin C, asam folat, zat besi (Fe), dan klorofil yang didalamnya mengandung banyak senyawa karotenoid dan kandungan fitokimia lain (Winarsi 2007). Antioksidan non-enzimatis menurut Winarsi (2007) dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan sifat kelarutannya, yaitu :

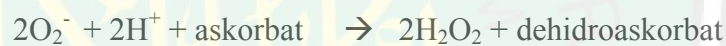
- (1) Antioksidan larut lemak: -tokoferol, karotenoid, flavonoid, quinon, dan bilirubin.
- (2) Antioksidan larut air: asam askorbat, asam urat, protein pengikat logam, dan protein pengikat heme.

Beberapa jenis dan mekanisme antioksidan diuraikan sebagai berikut

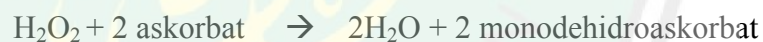
menurut Winarsi (2007):

(1) Vitamin C

Vitamin C atau L-asam askorbat merupakan antioksidan yang larut air dan termasuk bagian dari sistem pertahanan tubuh melawan senyawa oksigen reaktif dalam plasma dan sel. Sebagai antioksidan, askorbat mampu menangkap radikal bebas oksigen baik dengan atau tanpa katalisator enzim. Askorbat akan mereduksi radikal superoksida, hidrogen peroksida, maupun radikal tokoferol yang kemudian membentuk asam monodehidroaskorbat dan atau asam dehidroaskorbat. Reaksi askorbat mirip dengan kerja enzim SOD, yaitu



Reaksi askorbat dengan hidrogen peroksida yang dikatalis oleh enzim askorbat peroksidase menghasilkan monodehidroaskorbat sebagai berikut,



Reaksi reduksi radikal tokoferol oleh vitamin C, yaitu



Produk oksidasi diatas yaitu monodehidroaskorbat kemudian akan kembali menjadi asam askorbat oleh enzim monodehidroaskorbat reduktase dan dehidroaskorbat reduktase.

(2) Vitamin E

Vitamin E atau alfa tokoferol termasuk antioksidan larut lemak.

Vitamin ini ditemukan di lapisan fosfolipid membran sel, berfungsi melindungi asam lemak tak jenuh ganda dan komponen membran sel lain dengan memutus rantai peroksidasi lipid sehingga bioaktivitas sel dapat dipertahankan (Wibowo, 2012). Mekanisme kerja antioksidan ini adalah dengan mendonorkan ion hidrogen, sehingga dapat mengubah radikal peroksil (hasil peroksidasi lipid) menjadi radikal tokoferol yang kurang reaktif. Radikal vitamin E ini kemudian akan diregenerasi oleh glutathion atau asam askorbat. Pemberian vitamin E dengan dosis 1,44 mg/hari pada tikus wistar dengan berat 150-200 gram terbukti mampu mencegah kerusakan oksidatif, seperti peroksidasi lipid akibat radikal bebas dan degradasi protein (Iswara, 2009).

(3) Flavonoid

Flavonoid adalah sekelompok besar senyawa polifenol tanaman yang terkandung dalam berbagai sayuran dan buah-buahan dengan konsentrasi yang beragam. Jenis flavonoid sangat banyak yaitu telah teridentifikasi lebih dari 4000 jenis. Sebagai antioksidan, flavonoid mampu menangkap radikal bebas (*free radical scavenger*), menghambat pengumpulan keping sel darah, merangsang produksi nitrit oksida sebagai vasodilator, dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Flavonoid dapat melindungi sel dari oksigen reaktif seperti oksigen singlet, superoksida, radikal peroksil, radikal hidroksil, dan peroksinitrit. Salah satu komponen flavonoid yaitu isoflavon, dapat meningkatkan aktivitas enzim SOD dan mampu secara langsung

menangkap ion radikal superoksida kemudian mengubahnya menjadi molekul H_2O_2 .

C. Antioksidan tersier

Metionin sulfoksida reduktase dan sistem enzim *DNA-Repair* merupakan contoh kelompok antioksidan tersier, berperan dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Rusaknya DNA akibat radikal bebas dicirikan oleh rusaknya *Single* dan *Double strand* baik gugus non-basa maupun basa (Winarsi H, 2007).

Selain jenis antioksidan diatas, antioksidan juga dapat diklasifikasikan berdasarkan sumbernya yaitu antioksidan dari bahan alami dan sintetis. Antioksidan alami adalah antioksidan yang diperoleh dari hasil ekstraksi bahan alami, sedangkan antioksidan sintetis berasal dari hasil sintesis reaksi kimia. Contoh antioksidan sintetis yang umumnya dipakai dalam industri makanan, misalnya butil hidroksilanisol (BHA), butil hidroksitoluen (BHT), propilgallat, dan etoksiquin (Arsyad, 2014). Antioksidan alami umumnya lebih disukai oleh konsumen daripada antioksidan sintetis. Beberapa penelitian menyatakan bahwa antioksidan alami lebih efisien dalam menangkal radikal bebas dibanding antioksidan sintetis, selain itu, beberapa antioksidan sintetis tersimpan di jaringan adiposa sedangkan antioksidan alami dapat di metabolisme sempurna (Sarkar & Ghosh, 2016).

2.6.4 Respon Antioksidan terhadap Radikal Bebas Endogen dan Eksogen

Kemampuan sistem antioksidan biologis berupa superoksida dismutase, katalase dan glutathione peroksidase bukan hanya sangat penting, tetapi juga tak

tergantikan dalam meredam serangan radikal bebas. Radikal superoksida (O_2^-) atau radikal oksigen singlet (1O_2) yang dihasilkan dalam jaringan melalui metabolisme atau reaksi dalam sel dikonversi secara katalitik menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen molekuler (O_2) oleh superoksida dismutase (SOD). Ketika H_2O_2 terakumulasi maka H_2O_2 tersebut adalah racun bagi jaringan atau sel-sel tubuh. Adanya ion logam Fe^{2+} akan bereaksi dengan H_2O_2 dan dikonversi menjadi radikal hidroksil yang merusak (OH^\cdot) melalui reaksi fenton. Tubuh mencegah reaksi fenton tersebut dengan adanya peran enzim katalase yang berlimpah dalam peroksisom. Enzim katalase berfungsi memecah H_2O_2 menjadi air dan oksigen molekuler, sehingga kerusakan yang diakibatkan radikal bebas dapat dihindari. Namun, katalase tidak terkandung dalam mitokondria, oleh karena itu reduksi H_2O_2 menjadi air dilakukan oleh glutathione peroxidase (GPx), selain itu, GPx mampu mengonversi peroksida lipid menjadi alkoholnya. Upaya perlindungan kolektif ini disebut pertahanan antioksidan lini pertama. Antioksidan yang terlibat dalam proses tersebut disebut sebagai antioksidan pertahanan lini pertama (antioksidan primer). Peran dan efektivitas antioksidan pertahanan lini pertama yang pada dasarnya meliputi superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT) dan glutathione peroxidase (GPX) sangat penting dan diperlukan dalam seluruh strategi pertahanan antioksidan, terutama yang mengacu pada radikal anion super oksida (O_2^-) yang terus-menerus dihasilkan dalam metabolisme tubuh normal. (Ighodaro, Akinloye, 2018).

2.7 Superoksida Dismutase (SOD)

Enzim SOD adalah antioksidan endogen merupakan pertahanan tubuh lini

pertama yang penting dan paling kuat dalam mengatasi ROS. Enzim ini berfungsi sebagai katalisator reaksi dismutasi dari anion superoksida menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2) (Winarsi, 2007). SOD merupakan metaloenzim yang mana aktivitasnya dipengaruhi oleh logam-logam. Berdasarkan adanya logam yang berperan sebagai kofaktor pada sisi aktif enzim, SOD diklasifikasikan menjadi empat bentuk menurut Winarsi (2007), yaitu:

(1) Cu/Zn-SOD (SOD1)

Isoenzim Cu/Zn-SOD merupakan homodimer, di dalam sel hewan. Enzim ini terletak dalam sitosol dalam jumlah sedikit, tetapi cukup banyak ditemukan di dalam lisosom, inti, dan di ruang antara bagian dalam dan luar mitokondria (Suhartono, 2016). Mineral Cu dan Zn memiliki fungsi tersendiri dalam enzim SOD, yaitu Cu penting dalam reaksi dismutasi sedangkan Zn penting untuk fungsi struktural kestabilan enzim.

(2) Mn-SOD (SOD2)

Isoenzim Mn-SOD merupakan homotetramer dengan satu atom Mn^{+++} dalam setiap subunit. Mn-SOD berada di matriks mitokondria dan peroksisom (Fridovich, 1998). Sintesis Mn-SOD diinduksi beberapa faktor yaitu, hiperoksia, penyinaran, TNF- α , IL-1, IFN- γ , LDL teroksidasi, dan keadaan sel yang mengalami oksidasi.

(3) Fe-SOD

Fe terikat dengan SOD dalam bentuk Fe^{++} . Ketersediaan oksigen yang berlebih dapat menyebabkan teroksidasinya mineral Fe, yang mana ketika kadar Fe^{++} menurun, SOD nantinya akan berikatan dengan

logam lain yaitu Mn dan Cu-Zn. Fe-SOD ditemukan dalam eukariot dan prokariot. Isoenzim ini berada di sitoplasma eukariot, peroksisom, kloroplas, dan periplasma prokariot. Jenis Fe-SOD dibagi menjadi dua, yaitu Fe-SOD₁ yang merupakan homodimer dan Fe-SOD₂ berbentuk tetramer yang banyak ditemukan di tanaman tingkat tinggi.

(4) EC-SOD

Selain tiga bentuk isoenzim diatas, terdapat SOD ekstraseluler (EC-SOD) dalam mamalia yang merupakan glikoprotein dan berada di matriks jaringan intersisial. Isoenzim ini berbentuk homotetramer dan aktif dalam cairan matriks ekstraseluler seperti jantung, plasenta dan paru-paru.

SOD diaktivasi oleh faktor transkripsi yaitu Nrf2 (*Nuclear Respiratory Factor 2*) dan Nuclear factor kappa B (NF- κ B). Nrf2 dan NF- κ B bertugas menginduksi gen-gen yang mengkode antioksidan (Kim, Nosratola, 2010). Pada kondisi fisiologis normal, Nrf2 disimpan di sitosol secara inaktif dan berikatan dengan protein inhibitorynya yaitu *Kelch-like ECH-associated protein-1* (Keap1), sedangkan NF- κ B berada di sitoplasma dalam keadaan inaktif. Protein kinase, berperan pada fosforilasi Nrf2 dan NF- κ B yang penting dalam aktivasi Nrf2. Jalur kinase yang tersebut meliputi *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), MAPKs, PKC, dan *glycogen synthase kinase-3* (GSK-3). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa dalam jaringan di mana proses antioksidan dan detoksifikasi rutin terjadi, seperti paru-paru, hati, dan ginjal, Nrf2 relatif berlimpah (Liu, Ci 2019). Nrf2 dan NF- κ B yang teraktivasi akan bertranslokasi ke nukleus dan terikat pada sekuens regulator yang disebut *Antioxidant response*

element/ electrophile response elements (ARE/EpRE). Kemudian, akibat proses ini akan terjadi peningkatan transkripsi berbagai antioksidan, termasuk SOD (Choi *et al.*, 2014 ; Turpaev, 2013).

Kondisi dan penyakit seperti reumatoid arthritis, anemia Fanconi, infeksi saluran pernapasan, katarak dan infertil merupakan implikasi dari penurunan SOD. Namun, peningkatan SOD juga dapat berkaitan dengan suatu penyakit, sehingga pengukuran SOD dapat membantu penegakan diagnosis penyakit seperti kanker, jantung koroner, hepatitis, diabetes, abnormalitas hemoglobin, distrofi muskular, *down syndrome*, *schizophrenia*, dan depresi (Winarsi, 2007).

2.8 Paru-paru

2.8.1 Tinjauan Umum tentang Paru

Paru adalah sepasang organ penting pada sistem pernapasan (respirasi) yang menempati sebagian besar rongga toraks (Sherwood L, 2016). Sistem pernapasan dibagi menjadi bagian atas dan bagian bawah. Paru diklasifikasikan sebagai saluran pernapasan bagian bawah bersama dengan laring dan trakea (Paulsen, Waschke, 2012). Organ ini terlindung oleh 12 pasang iga melengkung yang berhubungan dengan sternum pada sisi anterior, dan vertebra torakalis pada sisi posterior yang mana keduabelas pasang iga tersebut dihubungkan satu sama lain oleh otot rangka (Sherwood L, 2016). Paru memiliki bagian kranial paru yang disebut apeks pulmonis dan bagian kaudal (dasar) paru yang luas disebut basis pulmonis (Paulsen, Waschke, 2012). Berat paru kiri sekitar 299 gram (rata-rata 108-736 gram) sedangkan paru kanan 340 gram (rata-rata 142-835 gram) (Molina DK, DiMaio VJ, 2015). Kedua paru masing-masing dibagi menjadi beberapa

lobus, yaitu pada paru kanan terdapat tiga lobus (Lobi superior, medius dan inferior) sedangkan paru kiri hanya memiliki dua lobus (Lobi superior dan inferior) (Paulsen, Waschke, 2012). Pemisah rongga toraks dan rongga abdomen disebut diafragma yang merupakan suatu lembaran otot rangka berbentuk kubah (Sherwood L, 2016).

Fungsi utama paru adalah fungsi respiratorik yaitu sebagai tempat pertukaran O₂ dan CO₂ antara lingkungan eksternal dan sel tubuh (Sherwood L, 2016). Sedangkan fungsi non respiratorik paru diantaranya adalah (Joseph, Puttaswamy, Krovvidi, 2013):

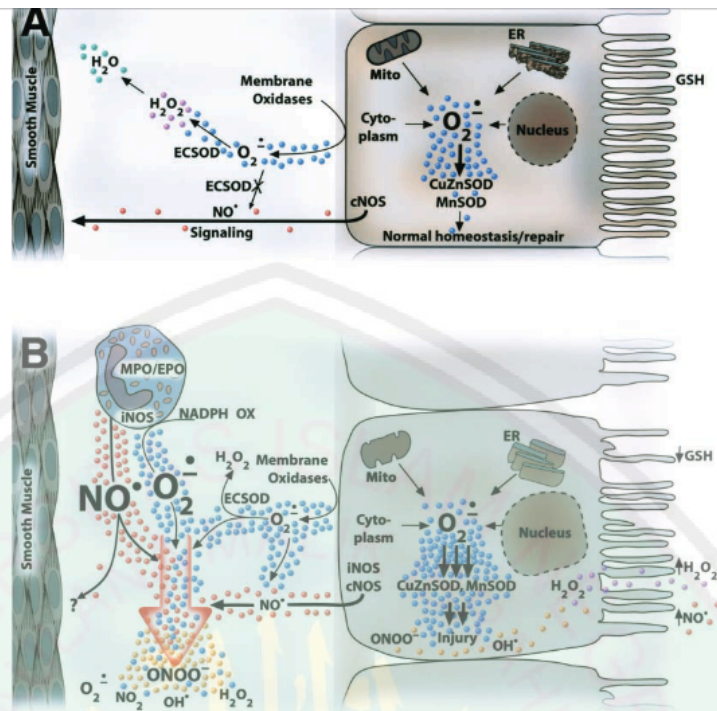
- A. Reservoir vaskular atau kemampuan menampung darah sebab pembuluh darah paru memiliki struktur tipis dan mengandung relatif sedikit otot polos sehingga dapat berdistensi maksimal. Fungsi ini berguna saat melakukan aktivitas fisik yang berat, seperti olahraga, karena paru-paru akan membantu jantung bekerja lebih efisien.
- B. Penyaringan oleh kapiler paru terhadap substansi yang terkandung dalam darah seperti gumpalan darah (*clots*), gumpalan fibrin, dan bahan endogen dan eksogen lainnya dari memasuki sirkulasi sistemik. Ini memainkan peran penting dalam mencegah iskemia atau bahkan infark pada organ vital.
- C. Metabolisme obat. Enzim detoksifikasi tubuh yang utama yaitu sitokrom P450 (CYP) paling banyak berada di sel hati namun, tidak hanya pada sel hati, CYP juga terekspresi di paru-paru adalah tempat penting untuk fungsi oksidasi oleh sistem sitokrom P450, berbeda dengan hati, kapasitas metabolisme paru kecil dan mudah jenuh.

Sistem metabolisme yang sama juga berperan dalam biotransformasi dan detoksifikasi zat yang dihirup. Namun, beberapa obat seperti *budesonide*, *ciclesonide*, *salmeterol*, *fluticasone propionate*, dan *theophilin* lebih efektif kerjanya apabila dimetabolisme di hati (Olsson *et al.*, 2015).

- D. Pelindung dari substansi yang terhirup. Mukus atau cairan lengket yang berada di jalur pernapasan berfungsi sebagai perangkap debu dan bakteri. Selain itu, di saluran pernapasan juga terdapat silia yang akan membantu partikel debu dan bakteri yang terperangkap tersebut bergerak menuju faring dan trakea. Faktor yang dapat mengganggu fungsi mukosilia diantaranya adalah penggunaan opioid, kondisi dehidrasi, merokok, suhu ekstrim, anestesi, dan lain-lain. Ketika mekanisme pembersihan oleh mukosilia menurun, batuk sangat diperlukan untuk mengeluarkan sekresi dari jalur pernafasan.

2.8.2 Radikal bebas dalam Patogenesis Penyakit Paru pada Manusia

Radikal bebas terbukti berperan dalam penyakit obstruktif paru dan asma. Asma berhubungan dengan inflamasi kronis dan peningkatan oksidan. Sel inflamasi pada pasien asma teraktivasi dan menyebabkan peningkatan jumlah radikal bebas. Hembusan udara pasien asma memiliki level H_2O_2 dan nitrit oksida lebih besar. Epitel bronkus pasien asma menunjukkan peningkatan ekspresi nitrit oksida yang dihubungkan dengan peningkatan jumlah nitrit oksida dalam udara yang dihembuskan pasien asma (Kinnula V.L, Crapo J.D, 2003).



Gambar 2.5. Sumber Stres Oksidatif pada Penyakit Inflamasi Paru
 Sumber : *Superoxide Dismutases in the Lung and Human Lung Diseases*, 2003

Superoksida dalam homeostasis sel normal (A) diproduksi pada beberapa kompartemen sel seperti mitokondria, retikulum endoplasma, sitosol, membran nukleus, dan membran sel. Produksi superoksida dan hidrogen peroksida intraseluler diimbangi dengan banyaknya enzim antioksidan dalam sel. Produksi superoksida ekstraseluler cukup rendah karena tidak adanya inflamasi dan diimbangi adanya superoksida ekstrasel (ECSOD) pada membran sel saluran nafas. Sinyal nitrit oksida (NO) intraseluler dilindungi dari serangan superoksida oleh ECSOD. Selama terjadi stres oksidatif (inflamasi asma) jalur penghasil superoksida dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) keduanya diinduksi di dalam sel. Sel inflamasi (eosinofil, monosit, dan neutrofil) direkrut ke celah subseluler dibawah epitel saluran nafas. Stres oksidan yang meningkat menyebabkan terganggunya homeostasis normal, dan transduksi sinyal yang

dimediasi nitrit oksida terganggu dengan konversi NO^- menjadi spesies proinflamasi dan sitotoksik seperti peroksinitrit (Kinnula V.L., Crapo J.D, 2003).

Radikal bebas juga terbukti berperan pada penyakit paru obstruktif. Lebih dari 90% kasus PPOK dihubungkan dengan merokok karena saluran pernafasan dan paru-paru adalah organ pertama dalam tubuh yang terkontaminasi oleh asap rokok. Satu isapan rokok mengandung 10^{14-16} radikal bebas dan saluran napas pasien PPOK mengandung peningkatan jumlah neutrofil, yang ketika teraktivasi mampu meningkatkan kapasitas untuk memproduksi radikal bebas. Neutrofil yang teraktivasi juga dapat menyebabkan α -1-antitrypsin inaktif sehingga menambah resiko emfisema paru. Selain itu, senyawa aktif dari asap rokok (tar dan nikotin) akan melewati alveolus dan sel fibroblas serta epitel paru yang mana ketiganya memiliki afinitas yang besar terhadap nikotin. Nikotin berpengaruh pada peningkatan aktivitas *epidermal growth factor receptors* (EGFR) yang menginduksi sintesis mukus berlebih sehingga terjadi hipersekresi mukus dari sel goblet saluran pernafasan (Toha, 2016).

Tingginya konsentrasi radikal bebas pada rokok tembakau juga dinyatakan berkontribusi terhadap penyebab kanker paru-paru karena efek karsinogeniknya. Selain itu, radikal bebas dihubungkan pada beberapa penyakit paru akut. Penggunaan oksigen konsentrasi tinggi pada terapi komplikasi paru yang parah menyebabkan toksisitas oksigen secara akut. Selain itu, radikal bebas juga berhubungan dengan penyakit paru seperti infeksi, kelainan pleura, dan penyakit pulmonal yang jarang terjadi seperti kistik fibrosis, hipertensi pulmonal, dan lainnya. Obat-obatan juga dapat menghasilkan ROS serta kerusakan paru, bleomisin adalah obat kemoterapi yang banyak diteliti karena dapat menyebabkan

kerusakan paru lewat oksidan yang terbentuk dan fibrosis paru (Kinnula V.L., Crapo J.D, 2003).

2.8.3 SOD Paru

Jaringan paru dilindungi dari radikal bebas oleh mekanisme antioksidan dimana hanya superoksida dismutase (SOD) yang mampu merubah radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida. Organ paru memiliki konsentrasi ECSOD paling banyak dibanding organ lain seperti liver, ginjal, jantung dan otak. Tingkat ECSOD yang relatif tinggi di paru-paru kemungkinan berhubungan dengan paparan langsung paru-paru dengan radikal bebas dari lingkungan eksternal yang terhirup. Berikut adalah tabel tempat ekspresi seluler superoksida dismutase pada paru manusia (Kinnula V.L., Crapo J.D, 2003).

Tabel 2.3. Tempat Ekspresi Superoksida Dismutase pada Paru Manusia

Jenis SOD	Tempat
MnSOD	Sel epitel alveolar tipe II Makrofag alveolar Epitel bronkus
CuZnSOD	Epitel bronkus Makrofag alveolar Sel epitel alveolar tipe II
ECSOD	Dinding saluran nafas Pembuluh darah paru Makrofag alveolar

2.9 Kemangi (*Ocimum citriodorum*)

2.9.1 Klasifikasi Kemangi (*Ocimum citriodorum*)

Klasifikasi kemangi (*Ocimum citriodorum*) menurut GBIF Secretariat (2019) yaitu:

Kingdom: Plantae

Filum : Tracheophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Lamiales

Famili : Lamiaceae

Genus : *Ocimum* L.

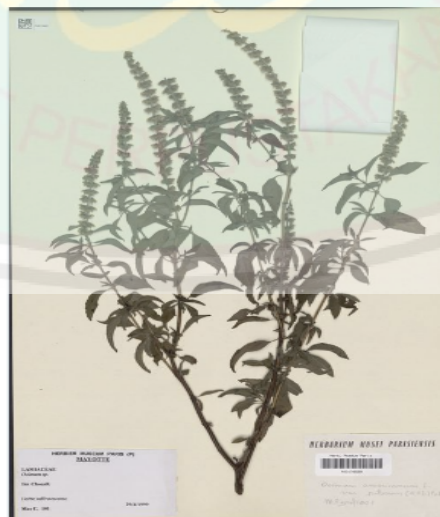
Spesies: *Ocimum citriodorum*

= *Ocimum africanum* Lour

= *Ocimum graveolens*

= *Ocimum petitianum*

= *Ocimum pilosum*



Gambar 2.6. Kemangi (*Ocimum citriodorum*)

Sumber : *The vascular plants collection (P) at the Herbarium of the Muséum national d'Histoire Naturelle, 2019*

2.9.2 Morfologi dan Habitat Kemangi (*Ocimum citriodorum*)

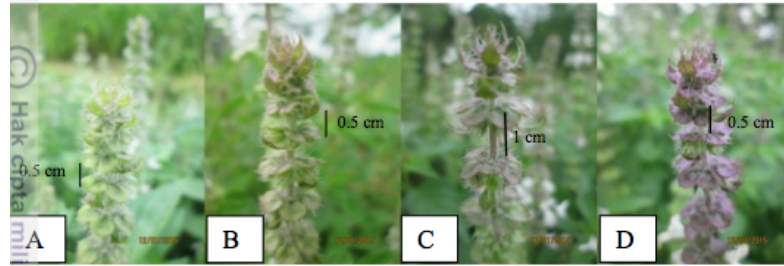
Spesies *O. citriodorum* merupakan hasil persilangan alami antara *O. basilicum* L. dengan *O. americanum* L. (Conn, 2014). Menurut Paton *et al.* (1999), Simon *et al.* (1999) dan Patel *et al.* (2015), tumbuhan yang biasa disebut kemangi ini, merupakan tumbuhan aromatik yaitu beraroma lemon yang kuat dengan tinggi 20-70 cm, memiliki banyak cabang serta tangkai daunnya memiliki panjang 3-25 mm. Bentuk daun kemangi membulat-memanjang, berukuran 2,5-5 cm x 1-2,5 cm, pertulangan daun menyirip, meruncing pada ujungnya, tepi daun menggergaji, jumlahnya tunggal serta letak daun berhadapan berseling. Perbungaan bentuk gandan dengan panjang 15 cm, panjang kelopak 2-5mm berwarna hijau ungu dan panjang mahkota 4-7 mm berwarna putih-merah muda. Alat kelamin jantan dan betina berada dalam dalam satu bunga yang memiliki cara reproduksi terbuka. Tanaman dengan reproduksi terbuka cenderung terjadi penyerbukan silang (*cross-pollination*) yaitu serbuk sari dari satu bunga menyerbuki putik dari bunga lain. Genus *Ocimum* dibantu lebah madu dan kupu-kupu kubis dalam proses penyerbukan (Raju, 1989). Buah *Ocimum citriodorum* berbentuk kotak, setiap buah memiliki 4 biji berwarna coklat kehitaman berbentuk elipsoid berukuran 1,9mm x 1,0 mm. Tumbuhan ini memperbanyak diri dengan biji dari buah yang telah matang. Ciri dari buah yang sudah matang yaitu berwarna hitam dan kering (Patel *et al.*, 2015).

Habitat *Ocimum citriodorum* berada di daerah yang lembab dengan tanah miskin hara. Spesies ini tumbuh di dataran pada ketinggian 500-2000 mdpl dan toleran terhadap cuaca panas maupun dingin, sehingga mudah dibudidayakan. Tumbuhan ini tersebar di beberapa daerah di Indonesia, sehingga *O. citriodorum*

memiliki sebutan berbeda dalam berbagai bahasa, yaitu kemangi (Indonesia), camangi (Makassar), serawung (Sunda), lufe-lufe (Ternate), dan kelampes (Jawa Tengah) (Mead, 2014). Selain di Indonesia, *Ocimum citriodorum* tersebar di beberapa negara, yaitu Angola, Botswanam, Kamboja, Kamerun, beberapa daerah di Cina, Etiopia, India, Laos, Madagaskar, Myanmar, Sri Lanka, Taiwan, dan negara-negara lainnya (Govaerts, 2019).

2.9.3 Kandungan Senyawa Kemangi

Kemangi (*Ocimum citriodorum*) mengandung beberapa senyawa bioaktif, yaitu eukaliptol, linalool, kamfer, estragol, *eugenol*, *methyl (E)-Cinnamate*, *caryophyllene*, *α -bergamotene*, *β -bisabolene*, *α -farnesene*, *sphatulenol* (Vieira, Simon 2006), *navadensin*, *salvigenin*, *cirsimaritin* (Vieira et al., 2003), *geranial*, dan *neral* (Stanko et al., 2011; Santos et al., 2015). Selain itu, kemangi mengandung antosanin yang merupakan metabolit sekunder dan tergolong dalam senyawa flavonoid (Denny dan Buttriss 2005). Antosanin dapat diidentifikasi dari pigmen warna merah, ungu, biru, oranye, dan kemerahan pada tumbuhan. Ragamnya warna akibat antosianin ini dipengaruhi konsentrasi, pH vakuola dan interaksi dengan pigmen lain. Pewarnaan oleh antosianin dapat ditemukan pada buah-buahan, sayuran, biji-biji sereal, dan bunga (Konczak dan Zhang 2004). Bagi kemangi, senyawa tersebut bermanfaat menyerap sebagian energi cahaya radiasi aktif ketika daun berfotosintesis (Politycka dan Golcz 2004).



Gambar 2.7. Variasi Pigmen Antosianin pada Perbungaan *O. x citriodorum*
 Sumber : Analisis keberagaman genetik kemangi (*Ocimum x africanum* Lour) berdasarkan marka morfologi dan inter-simple sequence repeats, 2016

Senyawa fenolik turunan flavonoid yang juga terkandung dalam kemangi adalah Tanin. Adanya tanin pada tanaman dicirikan dengan rasanya yang sepat saat dikonsumsi. Tanin berfungsi mengikat, mengendapkan, menyusutkan protein, merupakan alat pertahanan patogen dan sebagai penentu nilai gizi suatu tanaman (Ashok dan Upadhyaya 2012).

2.9.4 Manfaat Kemangi

Menurut kedokteran klasik, kemangi dapat digunakan untuk meringankan sakit kepala dan menyebabkan tidur. Biji kemangi bermanfaat mengobati diare kuning, meredakan sakit perut, dan memperkuat jantung. Ibnu sina menggunakan kemangi sebagai obat ambeien, mabuk dan mimisan. Beberapa pendapat juga mengatakan bahwa dalam dunia kedokteran masa lampau, bunga kemangi dapat membangkitkan semangat. Rendaman kemangi dengan air dingin dapat mencegah muntah sedangkan rendaman dengan air panas dapat mencegah mual. Selain itu, rendaman kemangi dapat menguatkan, melebatkan, serta mencegah kerontokan rambut. Tumbukan daun kering kemangi, dahulu digunakan para wanita untuk mengobati penyakit ayan dan penyempitan rahim (Mahmud M H, 2007).

Menurut kedokteran modern, seperti di negara Amerika utara, Eropa, dan

China, tumbuhan yang mengandung antosianin seperti kemangi telah dimanfaatkan sebagai obat terhadap berbagai penyakit terutama penyakit jantung, beberapa jenis kanker, demam, gangguan hati, diare, batu ginjal, diabetes, infeksi saluran kemih, meningkatkan ketajaman visual, dan memperbaiki sirkulasi peredaran darah (Konczak, Zhang 2004). Antosianin juga dapat dimanfaatkan dalam industri makanan sebagai pewarna alami dalam (Konczak, Zhang 2004). Pemanfaatan lain kemangi adalah sebagai pengharum bau mulut, anti kejang, insomnia, nyeri haid, dan India menggunakan kemangi untuk penyakit kelainan seks (Mahmud M H, 2007). Berikut adalah manfaat kemangi berdasarkan penelitian, yaitu :

a. Antibakteri

Penelitian Susanto *et al.* (2013) yang menggunakan minyak atsiri *Ocimum basilicum* L sebesar 0,168%, terbukti dapat menghambat formasi biofilm *Streptococcus mutans* melalui metode mikrodilusi dengan aktivitas penghambatan sebesar 50%. Minyak atsiri daun kemangi mengandung linalool yang berpotensi utama sebagai antibakteri (Sajjadi, 2006). Kandungan linalool dan *estragole* daun kemangi mampu menghambat koagulasi sel inti mikroba, menyebabkan gangguan pada membrane sitoplasma bakteri serta mengganggu perubahan gradien pH sitoplasma (Sakkas, Chrissanthy, 2017).

b. Analgesik, Antiinflamasi dan Sedatif

Ocimum basilicum mengandung komponen utama yaitu linalool, 1,8-cineol dan eugenol (Ismail, 2006). Ekstrak *Ocimum basilicum* memiliki efek analgesik aktif dalam dosis 100 mg/kg yang bekerja secara terpusat sebagai

antagonis nosiseptor (nyeri neurogenik) dan bekerja pada perifer (aksi penghambatan atau pelepasan prostaglandin) (nyeri inflamasi) pada tikus yang diuji formalin untuk rangsangan nyeri (Al-Ghurabi, 2014). Eugenol dapat meningkatkan afinitas reseptor untuk mengikat GABA sehingga memiliki efek anestesi, sedatif, dan relaksasi otot (Boissier *et al.*, 1967). Flavonoid yang terkandung dalam kemangi juga memiliki efek analgesik dan antiinflamasi lewat penghambatan lipoksigenase, yaitu jalur utama produksi mediator kimia dalam nyeri dan proses inflamasi (Ficarra *et al.*, 1995). Kandungan lain dalam kemangi yaitu tanin dan *caffeic acid* memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat pelepasan prostaglandin (Neradil *et al.*, 2003; Seeram *et al.*, 2005). *Cineole* dalam minyak atsiri *Ocimum basilicum* memberikan aktivitas antikonvulsan dan memiliki efek penghambatan pada aktivitas lokomotor (Santos, Rao, 2000).

c. Antioksidan

Hasil penelitian ekstrak etanol daun kemangi *Ocimum basilicum* L memiliki aktivitas sedang sebagai antioksidan dengan nilai IC_{50} 52,68 $\mu\text{g/mL}$. Nilai tersebut menggambarkan besarnya konsentrasi *Ocimum basilicum* yang dapat menangkap radikal sebesar 50%. Aktivitas antioksidan ini dihasilkan oleh senyawa fenolik maupun non-fenolik yang terkandung didalamnya (Erviana *et al.*, 2016). Pemberian ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum basilicum*) dapat memperbaiki jumlah sel spermatogenik tikus putih yang rusak akibat radikal bebas dari MSG dosis tinggi (Mahidin *et al.*, 2018). Penelitian Kusuma (2010) menyatakan bahwa ekstrak kemangi dapat mencegah dan mengurangi kerusakan hepatosit mencit akibat paparan

oksidan dari minyak kelapa sawit yang dipanaskan berulang pada dosis 5,6 mg/20g, 11,2 mg/20g, dan 16,8 mg/20g. Penelitian Umar Fathia (2015) menggunakan ekstrak kemangi sebagai protektor jantung dari radikal bebas yang berasal dari minyak goreng bekas yang dilihatnya melalui histologi sel otot jantung dan menyatakan bahwa ekstrak kemangi dapat digunakan sebagai protektor jantung. Ekstrak kemangi dapat juga digunakan sebagai hepatoprotektor pada penelitian Muslimin (2017) yang membuktikan bahwa ekstrak daun kemangi dapat mencegah peningkatan kadar SGOT dan SGPT mencit yang diinduksi isoniazid yang mana isoniazid ini dapat mengasikkan radikal bebas lewat metabolisemenya di hepar.

d. Antifungi

Penelitian Umar (2011) menyatakan bahwa ekstrak daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) 50% dapat menghambat pertumbuhan *Candida sp.* Efek antifungi tersebut diduga berhubungan dengan aktivitas linalool yang dapat mengganggu biosintesis *ergosterol* dan integritas membran sel jamur.

e. Anti-aging

Linalool dan estragol berperan sebagai antioksidan yang menghambat peroksidasi lipid pada proses penuaan akibat radikal bebas (Kalita *et al.*, 2013).

Berbagai tanaman yang diciptakan Allah pasti bermanfaat bagi tubuh makhluk hidup, seperti yang dijelaskan dalam Al-Quran surat Luqman (31):10,

{وَأَنْزَلْنَا مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ} [لقمان: 10]

Artinya: “ Dan kami turunkan air hujan dari langit, lalu kami tumbuhkan

padanya segala macam tumbuh-tumbuhan yang baik”

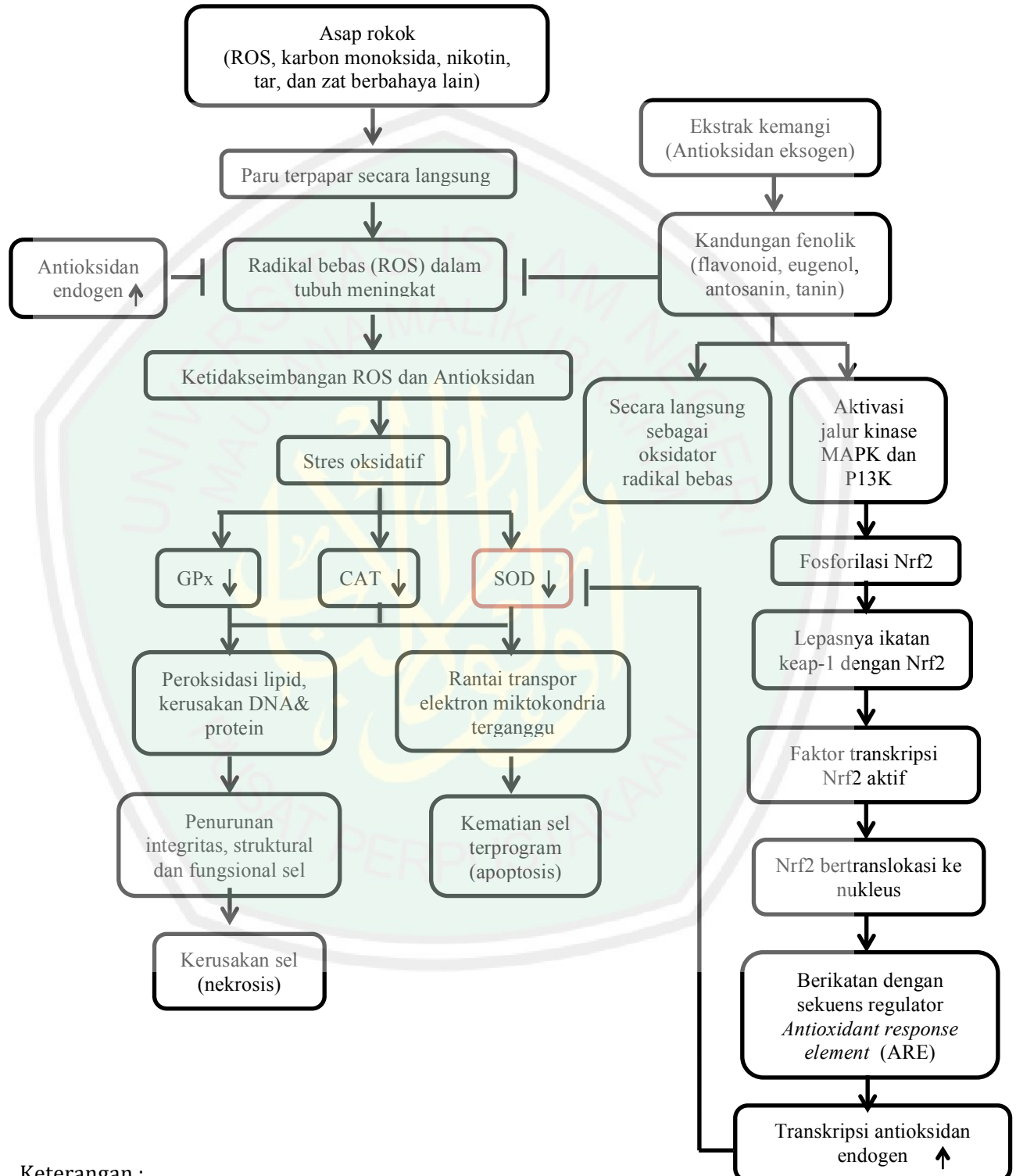
Berdasarkan firman Allah SWT dalam al-Quran surat Luqman (31):10, inti yang perlu digaris bawahi dari ayat tersebut adalah bahwa Allah menciptakan segala sesuatu pasti memiliki manfaat bagi makhluk-Nya, termasuk berbagai tumbuhan yang ditumbuhkan Allah dari tanah dan menjadi subur akibat air dari hujan yang diturunkan Allah SWT dari langit. Berbagai tumbuhan tersebut mengandung antioksidan yang diperlukan tubuh untuk meredam radikal bebas. Salah satu diantara tumbuhan yang mengandung antioksidan adalah kemangi.



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

→ : Efek merangsang/ memicu

—| : Efek menghambat

□ : Variabel yang diteliti

Asap rokok termasuk polutan lingkungan yang merupakan sumber radikal oksigen reaktif (ROS) dan mengandung karbon monoksida, nikotin, tar, serta zat berbahaya lain. Superoksida (O_2^-) yang merupakan salah satu jenis ROS merupakan radikal bebas yang paling merusak sistem biologis. Paru adalah organ yang secara langsung kontak dengan udara sekitar, sehingga bila udara yang dihirup mengandung banyak radikal bebas, maka tubuh akan meresponnya dengan mekanisme pertahanan berupa antioksidan enzimatik dan non-enzimatik. Berdasarkan responnya terhadap radikal bebas, antioksidan dapat dibedakan menjadi lini pertama, lini kedua, lini ketiga, dan lini keempat.

Jaringan paru dilindungi oleh radikal bebas dengan beberapa mekanisme antioksidan diantaranya adalah superoksida dismutase (SOD) yang mana merupakan satu-satunya antioksidan yang mampu mendetoksifikasi radikal superoksida dengan mengubahnya menjadi hidrogen peroksida. Banyaknya radikal bebas yang ada di dalam tubuh menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi antioksidan dan radikal bebas yang masuk. Ketidakseimbangan inilah yang disebut stres oksidatif. Stres oksidatif semakin menginisiasi keluarnya enzim antioksidan endogen, namun reaktivitas ROS yang mampu mengoksidasi DNA, protein, dan lipid penyusun sel, akan menurunkan kadar enzim antioksidan SOD, katalase (CAT), dan glutathion peroksidase (GPx) yang merupakan protein. Oleh karenanya, kadar ROS dalam tubuh yang tinggi dapat dideteksi oleh rendahnya aktivitas enzim SOD, CAT, GPx, serta antioksidan endogen lainnya.

Turunnya SOD dan antioksidan enzimatik lainnya menyebabkan menumpuknya radikal bebas yang menyebabkan kematian sel melalui proses nekrosis dan apoptosis. Proses nekrosis terjadi karena radikal bebas mampu

menginisiasi peroksidasi lipid pada fosfolipid dan asam lemak tak jenuh dalam membran sel, sehingga, terjadi penurunan integritas struktural sel (membran sel tidak lagi intak). Hal tersebut menyebabkan masuknya cairan ekstraseluler kedalam sitoplasma kemudian sel menjadi bengkak dan pecah. Selain itu, stres oksidatif juga menyebabkan apoptosis melalui pengaktifan protein 53 oleh radikal bebas yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran mitokondria sehingga sitokrom-c dalam mitokondria dapat menembus membran dan keluar ke sitoplasma. Sitokrom-c membentuk kompleks dengan *protease activating factor-1*, *pro-caspase-9* dan ATP. Kompleks tersebut mengakibatkan teraktifasinya enzim kaspase yang mana kaspase tersebut dapat mengaktifasi *Caspase activated DNase* (CAD) yang kemudian menyebabkan terjadinya fragmentasi DNA. Hal ini dapat diminimalisir dengan penambahan antioksidan eksogen berupa daun kemangi.

Daun kemangi mengandung senyawa fenolik berupa flavonoid, eugenol, antosanin, tanin, dan lain sebagainya. Antioksidan eksogen ini membantu menangkal radikal bebas dengan cara langsung menghambat terbentuknya senyawa oksigen reaktif melalui pemotongan reaksi oksidasi berantai atau dengan menangkap radikal bebas atau dengan mempengaruhi kerja antioksidan enzimatis, contohnya flavonoid yang mampu meningkatkan aktivitas antioksidan enzimatis salah satunya SOD. Mekanisme peningkatan aktivitas SOD ini belum sepenuhnya dipahami, namun senyawa flavonoid dapat mengaktifkan kinase seluler seperti MAPK dan P13K yang mana kedua jalur tersebut akan menyebabkan fosforilasi Nrf2, sehingga Nrf2 menjadi aktif dan tidak lagi terikat dengan protein pengikatnya yaitu Keap-1. Nrf2 yang telah aktif ini kemudian bertranslokasi ke

nukleus dan berikatan dengan sekuens regulator yaitu *Antioxidant Response Element* (ARE) dan terjadilah transkripsi antioksidan termasuk SOD, sehingga penurunan kadar SOD akibat oksidasi radikal bebas dapat diimbangi dengan produksi SOD yang diinduksi flavonoid.

3.2 Hipotesis penelitian

Hipotesis yang akan diuji berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan dalam penelitian ini adalah:

Pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat berpengaruh terhadap kadar SOD pada organ paru tikus yang dipapar asap rokok.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik (*true experimental laboratories*) karena dilakukan di laboratorium menggunakan hewan coba tikus wistar jantan sebagai subjek penelitian dengan metode *post test only control group design* yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar SOD (Superoksida dismutase) pada paru tikus setelah dipapar asap rokok.

4.2 Variabel Penelitian

4.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) yang diberikan per oral pada kelompok perlakuan.

4.2.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar SOD pada jaringan paru-paru tikus dalam persen (%) dengan metode hidrosilamin.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2019 – April 2020.

- Pemeliharaan hewan coba dan perlakuan dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

- Determinasi dilakukan di Materia Medica Batu kemudian ekstraksi daun kemangi proses UAE dilakukan di Laboratorium Fitokimia Jurusan Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang dan proses rotary dilakukan di Laboratorium Fakultas Sains dan Teknik UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Uji SOD dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik PSPD Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.4 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang berumur 6-8 minggu dengan berat 150-250 gram dan didapat dari Wistar Farm Purnomo Malang.

4.5 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 24 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan, yang kemudian dibagi secara acak menjadi 6 kelompok. Estimasi jumlah tersebut didapatkan dari perhitungan menggunakan rumus Federer yaitu (Hasanah Annisa, 2015) :

$$(p - 1)(n - 1) \geq 15$$

Keterangan:

p : jumlah sampel tiap kelompok

n : jumlah kelompok percobaan

Berdasarkan rumus diatas, p adalah jumlah sampel tiap kelompok yang akan dicari menggunakan rumus Freder dan n adalah jumlah kelompok percobaan yaitu 6 sehingga bila dimasukkan ke dalam rumus

$$(p-1)(6-1) \geq 15,$$

$$(p-1)(5) \geq 15$$

$$p-1 \geq 3$$

$$p \geq 4$$

Total sampel yang digunakan minimal 4 sampel untuk masing-masing kelompok dan jumlah kelompok yang digunakan 6 kelompok, sehingga total sampel dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus. Tikus - tikus tersebut kemudian dibagi secara acak dalam 6 kelompok yaitu:

1. Kelompok Normal : Merupakan kelompok kontrol normal (hanya paparan udara lingkungan) dan diberi aquadest selama 14 hari.
2. Kelompok kontrol - : Merupakan kelompok kontrol negatif (-), tikus dipapar asap rokok dan diberi aquadest selama 14 hari.
3. Kelompok kontrol + : Merupakan kelompok kontrol positif (+), tikus dipapar asap rokok dan diberi antioksidan berupa Vitamin E dosis 1,44 mg/hari selama 14 hari.
4. Kelompok dosis I : Merupakan kelompok tikus dengan perlakuan dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 50 mg/kgBB selama 14 hari.
5. Kelompok dosis 2 : Merupakan kelompok tikus dengan perlakuan dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 100 mg/kgBB selama 14 hari.

6. Kelompok dosis 3 : Merupakan kelompok tikus dengan perlakuan dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 150 mg/kgBB selama 14 hari.

Penentuan dosis Vitamin E sebesar sebesar 1,44 mg/hari mengacu pada penelitian Iswara (2009) yang dalam penelitiannya, dosis tersebut mampu mencegah kerusakan oksidatif utama seperti degradasi oksidatif protein dan peroksidasi lipid yang disebabkan oleh suatu radikal bebas. Dosis ekstrak kemangi mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Al- Ghurabi (2014) yang menunjukkan bahwa kemangi (*O. basilicum*) memberikan efek analgesik dan antiinflamasi yang optimal pada dosis 100 mg/kgBB. Maka peneliti memutuskan dosis perlakuan yang akan diberikan adalah 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Pemaparan asap rokok dilakukan selama 14 hari sebanyak 3 batang per hari selama 1 jam mengacu pada penelitian Adiyttia (2014) yang menyatakan adanya peningkatan kadar penanda terjadinya stres oksidatif yaitu Malondialdehida (MDA) pada kelompok perlakuan dengan jumlah batang rokok tersebut.

4.5.1 Kriteria Inklusi

Tikus wistar berjenis kelamin jantan, kondisi sehat dengan berat 150-250 gram, berusia sekitar 6-8 minggu, tanpa ada kecacatan dan bergerak aktif.

4.5.2 Kriteria Ekslusi

Sakit (memiliki penampakan rambut kusam, rontok, botak, aktivitas tidak aktif, keluarnya eksudat yang tidak normal dari mata, mulut, anus dan genital),

mengalami penurunan berat badan >10% setelah masa adaptasi di laboratorium dan mati selama masa perlakuan.

4.6 Alat dan Bahan

4.6.1 Alat

4.6.1.1 Alat yang Digunakan Saat Pemeliharaan Hewan Coba

Alat yang digunakan saat pemeliharaan adalah kandang hewan coba, tempat makan dan minum hewan coba, sekam, dan neraca hewan.

4.6.1.2 Alat yang Digunakan Saat Pemaparan Asap Rokok

Alat yang digunakan saat pemaparan asap rokok diantaranya adalah korek api, *smoking chamber* terbuat dari kotak kontainer plastik ukuran 42 cm x 29 cm x 33 cm dilengkapi dengan ventilasi dan jeruji pemisah daerah pembakaran rokok, spuit 60 cc sebagai *smoking pump*.

4.6.1.3 Alat yang Digunakan Saat Pembuatan dan Pemberian Ekstrak

Alat yang digunakan saat pembuatan ekstrak adalah timbangan neraca, *beaker glass*, pengaduk, *aluminium foil*, perangkat UAE (*Ultrasonic Assisted Extraction*), labu erlenmeyer, jeriken, labu ukur, *Rotary Evaporator* dan oven. Alat yang digunakan saat pemberian ekstrak ke hewan coba adalah oral sonde.

4.6.1.4 Alat yang Digunakan Saat Pembedahan Hewan Coba

Alat yang digunakan saat pembedahan hewan coba adalah papan bedah, seperangkat alat bedah, jarum pentul, dan tabung penyimpanan organ.

4.6.1.5 Alat yang Digunakan Saat Uji SOD

Alat yang digunakan saat uji SOD adalah neraca, *eppendorf tube*, tabung reaksi, gelas beaker, botol pereaksi gelap, alu dan mortar, *centrifuge tube*, *vortex mixer*, sentrifugator, mikropipet, kuvet, *water bath 37⁰C*, dan Spektrofotometer UV-Vis (550 nm).

4.6.2 Bahan

4.6.2.1 Bahan yang Digunakan Saat Pemeliharaan Hewan Coba

Bahan yang digunakan saat pemeliharaan berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan strain Wistar, pakan (BR 1), dan air minum, masker dan sarung tangan.

4.6.2.2 Bahan yang Digunakan Saat Pembuatan Ekstrak

Bahan yang digunakan saat pembuatan ekstrak adalah simplisia daun kemangi (*O. citriodorum*), etanol 70%, alumunium foil, kertas saring, masker dan sarung tangan.

4.6.2.3 Bahan yang Digunakan Saat Perlakuan

Bahan yang digunakan saat perlakuan berupa aquades, rokok kretek, vitamin E (Natur-E 100 IU), ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*), Na CMC, masker dan sarung tangan.

4.6.2.4 Bahan yang Digunakan Saat Pembedahan dan Uji SOD

Bahan yang digunakan saat pembedahan dan uji SOD berupa jaringan paru, larutan *Phosphate Buffered Saline* (PBS), kertas label, kit uji aktivitas total SOD, aquabides, masker dan sarung tangan.

4.7 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini adalah:

- a. Paparan asap rokok adalah pemberian asap rokok kretek yang dijual di pasaran dengan kadar 38 mg Tar dan 2,2 mg nikotin (dengan cara membakar rokok yang telah disambungkan ke *smoking pump* sehingga asap rokok akan masuk ke dalam *smoking chamber* yang kemudian terhirup oleh tikus. Paparan asap rokok diberikan sebanyak 3 batang rokok per hari dengan durasi 60 menit dalam jangka waktu 14 hari.
- b. Daun kemangi adalah daun tanaman kemangi yang didapatkan dari pasar lokal di Kabupaten Malang kemudian dilakukan ekstraksi dengan metode UAE menggunakan pelarut etanol 70%, diberikan ke hewan coba 60 menit setelah paparan asap rokok dengan cara di sonde dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB.
- c. SOD adalah salah satu biomarker kemampuan tubuh dalam menangkal radikal bebas dan tingkat kerusakan oksidatif yang akan diukur kadarnya pada organ paru dengan kit uji aktivitas total SOD Elabscience.
- d. Dosis vitamin E adalah jumlah vitamin E (digunakan sediaan murni) yang diberikan kepada tikus per hari nya dengan dosis yaitu 1,44 mg/hari. Dosis ini didapatkan dari hasil perhitungan sebagai berikut:

Dosis vitamin E dengan asumsi bahwa $1 \text{ IU} = 0,666 \text{ mg}$

Dosis pencegahan untuk manusia = 120 IU/hari ($120 \text{ IU} = 80 \text{ mg}$)

Dosis konversi untuk tikus = $0,018 \times 80 \text{ mg} = 1,44 \text{ mg/hari}$ (Iswara, 2009). Vitamin E dilarutkan terlebih dahulu dengan NaCMC 0,5% sebelum diberikan ke hewan coba.

4.8 Prosedur Penelitian

4.8.1 Persiapan Hewan Coba

Sebelum penelitian dilakukan, dilakukan persiapan tempat pemeliharaan hewan coba yang meliputi kandang, sekam, tempat makan, tempat minum, pakan dan minum hewan coba. Hewan coba diadaptasikan selama tujuh hari di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Malang dengan diberi pakan dan minum sesuai kebutuhan serta dilakukan penimbangan setiap hari sebelum diberikan pakan. Proses adaptasi ini bertujuan untuk menghindari risiko timbulnya stres pada hewan coba serta untuk menyamakan pola makan atau pola hidup dengan lingkungan yang baru sehingga hewan coba akan memiliki kondisi yang homogen dan diharapkan tidak menimbulkan hasil yang bias pada hasil pemeriksaan SOD. Selanjutnya semua tikus secara acak dibagi menjadi 6 kelompok. Masing-masing kelompok berisi 4 ekor tikus dengan perlakuan berbeda pada tiap kelompoknya.

4.8.2 Pembuatan Ekstrak Daun Kemangi

Tanaman kemangi (*Ocimum citriodorum*) segar dikumpulkan dan dibersihkan dari bahan asing yang terbawa, lalu tanaman dicuci dengan air

mengalir. Selanjutnya, kemangi yang telah dicuci ditiriskan dan dikeringkan. Daun yang telah kering dihaluskan hingga didapatkan serbuk daun kemangi (simplisia). Serbuk ini kemudian diekstraksi dengan metode UAE menggunakan pelarut etanol 70% dimasukkan kedalam gelas beker dengan perbandingan 1:10 yaitu sebanyak 100g simplisia dilarutkan dalam 1000ml etanol kemudian dihomogenkan. Gelas beker tersebut kemudian dimasukkan kedalam mesin UAE yang telah diisi air dengan ditutup *aluminium foil*. Proses paparan ultrasonik dilakukan selama 6 menit dimana tiap 2 menit dilakukan pengadukan, namun pada proses terakhir tidak perlu dilakukan pengadukan. Setelah dilakukan proses UAE, larutan disaring dengan kertas saring sehingga hanya tersisa larutan tanpa ampas. Hasil larutan tanpa ampas berupa ekstrak etanol cair kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga didapat ekstrak kental dan dikeringkan dengan oven

4.8.3 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%

Na CMC digunakan sebagai sediaan larutan dengan konsentrasi 0,5% dengan memanaskan 1000mL aquades ke dalam gelas beker kemudian memasukkan 500mg serbuk Na CMC secara bertahap sambil diaduk. Pengadukan dilakukan sampai tidak ada lagi serbuk yang menggumpal dan larutan menjadi kental seperti jel berwarna bening. Sediaan kemudian direndam dalam wadah berisi air sebagai proses pendinginan kemudian setelah sediaan mencapai suhu ruang, sediaan disimpan dalam kulkas.

4.8.4 Persiapan Larutan Ekstrak Etanol Daun Kemangi

Dosis daun kemangi pada tiap kelompok adalah 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB, sehingga dosis perhitungannya adalah sebagai berikut:

a. Menentukan Konsentrasi Sediaan

Dosis Perlakuan (mg/kgBB) : Porsen Pemberian (mL/100gBB)

- Dosis 1 Tikus = 50 mg/kgBB : 1 mL/100gBB
= 5 mg/mL
= 0,5% (g/mL)
- Dosis 2 Tikus = 100 mg/kgBB : 1 mL/100gBB
= 10 mg/mL
= 1% (g/mL)
- Dosis 3 Tikus = 200 mg/kgBB : 1 mL/100gBB
= 20 mg/mL
= 2% (g/mL)

b. Menentukan Berat Ekstrak yang Ditimbang

Dosis Perlakuan x Total Berat Hewan (rata-rata berat x jumlah hewan)

- Dosis 1 Tikus = 50 mg/kgBB x (200gBB x 4)
= 40 mg/hari untuk 4 ekor tikus
- Dosis 2 Tikus = 100 mg/kgBB x (200gBB x 4)
= 80 mg/hari untuk 4 ekor tikus
- Dosis 3 Tikus = 200 mg/kgBB x (200gBB x 4)
= 160 mg/hari untuk 4 ekor tikus

c. Menentukan Volume Sediaan Ekstrak yang Dibuat

Berat Ekstrak yang Diperlukan : Konsentrasi Sediaan

- Dosis 1 Tikus = 40 mg : 0,5% (0,5g / 100 mL)
= 8 mL/hari untuk 4 ekor tikus
- Dosis 2 Tikus = 80 mg : 1% (1g / 100 mL)
= 8 mL/hari untuk 4 ekor tikus
- Dosis 3 Tikus = 160 mg : 2% (2g / 100 mL)
= 8 mL/hari untuk 4 ekor tikus

Perhitungan diatas menggunakan persen pemberian sebesar 1% (1mL/100gBB) yang mana persen pemberian tersebut umum bagi obat/ekstrak yang akan diberikan melalui oral. Konsentrasi ekstrak etanol daun kemangi yang diberikan secara oral ini dilarutkan dalam Na CMC 0,5% dan diberikan dengan cara disonde dan volumenya berkisar 2 mL tiap tikus. Volume tersebut dipilih agar tidak melebihi volume maksimal lambung tikus yaitu pada 3-5mL, sehingga meminimalisir terjadinya komplikasi yang tidak diinginkan pada penelitian ini.

4.8.5 Perlakuan Hewan Coba

Setelah aklimatisasi, yaitu pada hari ke-8, masing-masing kelompok dimasukkan ke dalam *smoking chamber* (kecuali kelompok normal) secara bergantian. Setelah itu, tikus dipapar asap rokok jenis kretek sebanyak tiga batang untuk menimbulkan stres oksidatif, kemudian tikus dibiarkan dahulu selama 1 jam terhitung sejak paparan asap rokok diberikan (Adyttia, 2014). Kemudian diberikan perlakuan sesuai kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif diberikan aquadest, kelompok kontrol positif diberikan vitamin E, dan kelompok perlakuan diberikan ekstrak daun kemangi sesuai dosis masing-masing kelompok, perlakuan

diberikan secara per oral menggunakan sonde. Pemaparan asap rokok sebanyak 3 batang dan perlakuan dilakukan selama 14 hari.

4.8.6 Pengambilan Organ Paru

Hari ke-21, tikus dipuasakan selama 16 jam setelah perlakuan terakhir sebelum dilakukan pembedahan. Hari ke-22 tikus diterminasi secara dislokasi leher dan dilakukan pembedahan dengan cara diposisikan terlentang diatas papan datar dengan alat gerak difiksasi menggunakan jarum pentul untuk kemudian dilakukan pembedahan bagian toraks. Organ paru yang telah diambil dari rongga toraks kemudian dicuci dengan NaCl 0,9%, lalu dimasukkan kedalam cawan berisi larutan *Phosphate Buffered Saline* (PBS) dengan perbandingan berat(g) : volume (mL) = 1:9, lalu digerus menggunakan alu mortar, dihomogenkan secara mekanik dengan vortex, kemudian disentrifugasi pada 1500 g selama 10 menit. Supernatan diambil untuk pemeriksaan kadar SOD.

4.8.7 Prosedur Pengukuran SOD

Pengukuran kadar SOD menggunakan kit Superoksida dismutase total metode hidroksilamin dengan alat spektrofotometri. Prinsip deteksi SOD adalah dengan menggunakan reaksi xantin dan xantin oksidase yang kemudian menghasilkan radikal bebas superoksida (O_2^-), O_2^- yang terbentuk mengoksidasi hidroksilamin untuk membentuk nitrit sehingga warna larutan akan berubah menjadi ungu ketika dicampurkan cairan developer. Ketika sampel mengandung SOD, SOD tersebut secara spesifik menginhibisi O_2^- , sehingga efek inhibisi SOD

ini akan menurunkan terbentuknya nitrit dan reaksi ini diamati berdasarkan absorbansi pada panjang gelombang 550 nm (Elabscience, 2018). Pengukuran dilakukan dengan langkah sebagai berikut:

- a. Menyiapkan tabung sampel dengan isi 1mL reagen1 dan 100 μ l sampel serta tabung kontrol berisi 1mL reagen dan 100 μ l aquabides.
- b. Menambahkan 0,1mL reagen 2, 0,1 mL reagen 3, dan 0,1 mL reagen 4 pada tabung langkah pertama.
- c. Memasukkan larutan ke dalam mixer vortex dan diinkubasi selama 40 menit pada suhu 37⁰C.
- d. Menambahkan 2 mL agen *Chromogenic* ke tabung langkah 3.
- e. Memasukkan larutan ke dalam mixer vortex selama 10 menit pada suhu ruangan.
- f. Menyetel ke angka nol dengan aquabides dan mengukur nilai OD setiap tabung pada gelombang 550nm dengan kuvet 1 cm.

Data absorbansi yang didapatkan kemudian diplotkan ke dalam rumus pengukuran SOD sehingga didapatkan konsentrasi SOD sampel dalam persen.

4.9 Analisis Data

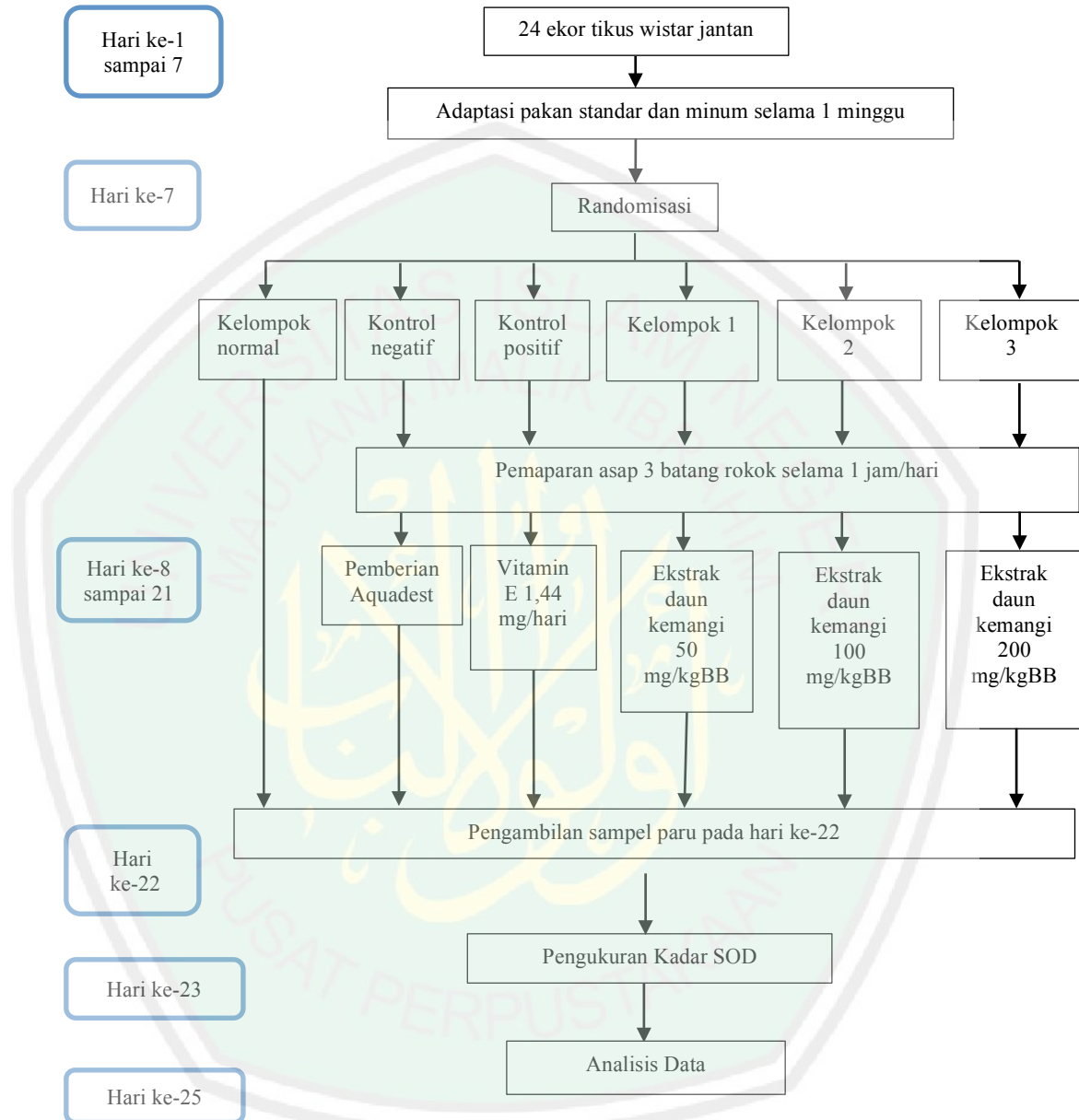
Data diambil dari eksperimen langsung pada tikus putih Wistar yang telah diberi perlakuan. Data yang terkumpul kemudian dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi normal dari data dengan metode *Saphiro Wilk*. Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui kesamaan varian populasi dengan metode *Levene*. Bila data terdistribusi normal dan homogen, kemudian dilakukan analisis statistik dengan *One Way Anova*

menggunakan program komputer *SPSS for Windows* versi 21 untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan pada kelompok perlakuan. Pengujian statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95% ($p < 0,05$).

Apabila terdapat perbedaan yang nyata, dilakukan Uji Beda Nyata Terkecil untuk menganalisis letak perbedaan yang bermakna pada data. Namun, bila hasil tidak terdistribusi secara normal dan tidak homogen, maka dilakukan uji nonparametric dengan metode *Kruskal-Wallis* guna menentukan adakah perbedaan bermakna antar kelompok. Bila data tidak terdistribusi normal dan data homogen akan dilakukan uji nonparametrik Mann-Whitney U.



4.10 Alur Penelitian



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Hasil Pengukuran SOD

Pengukuran kadar SOD paru dilakukan dengan mereaksikan sampel paru tikus dengan *SOD Activity Assay Kit* menggunakan metode hidrosilamin. Larutan kemudian diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 550 nm, sehingga didapatkan nilai absorbansi tiap sampel. Data nilai absorbansi yang dihasilkan kemudian dimasukkan kedalam rumus kadar persen SOD berikut ini : aktivitas SOD (%)= $(1-A/B) \times 100\%$, yang mana A=Absorbansi larutan sampel dan B=Absorbansi larutan kontrol (Yunarsa I Putu, 2018).

Setelah didapatkan data hasil pengukuran SOD, kemudian data diolah dengan analisis deskriptif kuantitatif serta dilanjutkan dengan uji statistik menggunakan program *Statistical Program Service Solution* (SPSS) versi 21 untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar superoksida dismutase (SOD) paru tikus wistar setelah paparan asap rokok. Uji yang digunakan untuk menjawab tujuan tersebut adalah dengan uji *One Way ANOVA* pada derajat kepercayaan 95% ($p < 0,05$) dengan $\alpha = 0,05$ dan *Post Hoc Test* metode *Tukey*. Namun terlebih dahulu dilakukan pengecekan asumsi normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan homogenitas ragam menggunakan *Levene's Test*. Data dikatakan terdistribusi normal dan memiliki ragam homogen jika $\text{sig} > 0,05$. Apabila data tidak normal maka uji *One Way ANOVA* diganti menggunakan uji alternatif *Kruskal Wallis* dan *Post Hoc Mann Whitney*.

Hasil SOD pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 5.1 Kadar SOD Paru Tikus Setelah Dipapar Asap Rokok dan Diberi Perlakuan

Kelompok	Mean \pm SD
Normal	52,59 \pm 1,40
K-	47,72 \pm 5,79
K+	57,81 \pm 2,09
P1	53,36 \pm 2,46
P2	58,75 \pm 4,02
P3	54,69 \pm 4,78

Berdasarkan nilai dalam tabel 5.1, dapat diketahui rata-rata dan standar deviasi kadar SOD paru tikus dari 6 kelompok. Kelompok perlakuan normal yaitu kelompok tikus tanpa paparan asap rokok dan diberikan aquades memiliki rata-rata kadar SOD paru sebesar 52,59 \pm 1,40. Kemudian kelompok perlakuan kontrol negatif yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok disertai pemberian aquades memiliki rata-rata kadar SOD paru sebesar 47,72 \pm 5,79. Kelompok perlakuan kontrol positif yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok kemudian diberikan vitamin E sebagai antioksidan poten memiliki rata-rata kadar SOD paru sebesar 57,81 \pm 2,09. Selanjutnya, kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok kemudian diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dengan dosis 50 mg/kgBB memiliki rata-rata kadar SOD paru sebesar 53,36 \pm 2,46. Kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok kemudian diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dengan dosis 100 mg/kgBB memiliki rata-rata kadar SOD paru sebesar 58,75 \pm 4,02. Kelompok terakhir, yaitu kelompok perlakuan 3 yang mana adalah kelompok tikus yang dipapar asap rokok kemudian diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*)

dengan dosis 200 mg/kgBB memiliki rata-rata kadar SOD paru sebesar $54,69 \pm 4,78$.

Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa kadar SOD paru tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dosis 100 mg/kgBB dengan rata-rata kadar SOD paru $58,75 \pm 4,02$ yang selisihnya tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol positif dengan rata-rata $57,81 \pm 2,09$. Sedangkan rata-rata kadar SOD paru terendah terdapat pada kontrol negatif yaitu $47,72 \pm 5,79$.

Data kemudian diuji normalitas dan hasil pengujian diperoleh nilai sig *Shapiro Wilk* $> 0,05$ (5%) yang menunjukkan bahwa data memenuhi asumsi normalitas. Setelah dilakukan uji normalitas, dilakukan uji homogenitas ragam menggunakan uji *Levene* yang bertujuan untuk mengetahui apakah data yang diambil berasal dari ragam yang homogen atau tidak. Hasil pengujian homogenitas menunjukkan bahwa ragam data homogen sebab memiliki nilai signifikansi atau $p > 0,05$ yaitu sebesar 0,137.

Uji beda pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) terhadap kadar SOD paru tikus yang dipapar rokok dilakukan menggunakan *One Way ANOVA*. Hasil pengujian ANOVA diperoleh nilai statistik uji *F* sebesar 5,441 dan sig sebesar 0,003. Nilai sig $< \alpha$ (5%), sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna pada perlakuan pemberian ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) terhadap kadar SOD paru tikus yang dipapar asap rokok.

Tahap akhir setelah uji *one-way ANOVA* adalah melakukan analisa lanjutan menggunakan uji *Post Hoc Tukey HSD (Honestly Significance Different)* untuk melihat signifikansi perbedaan antar kelompok. Perbedaan antar kelompok

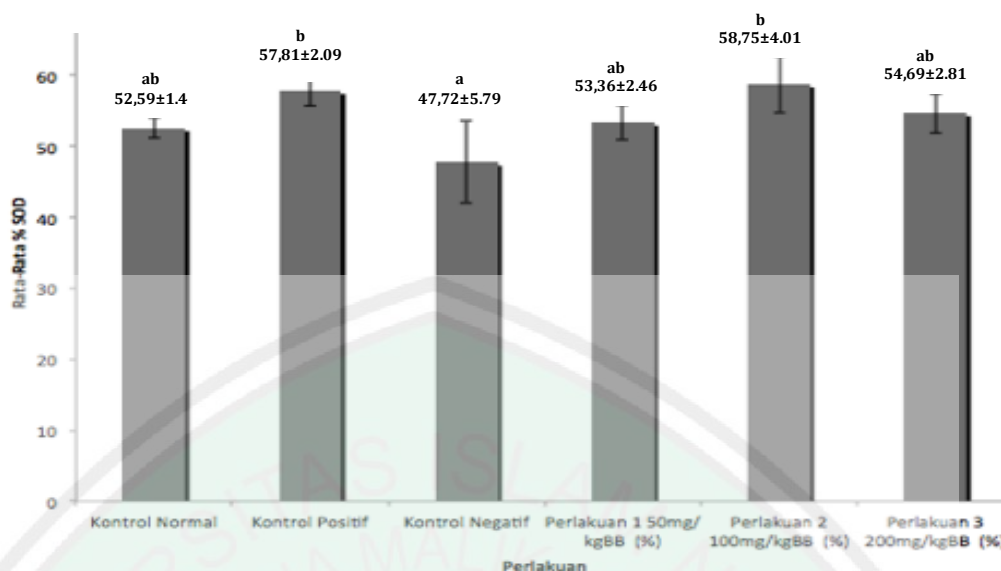
dianggap signifikan apabila $p < 0,05$ dengan kriteria bahwa apabila satu pasang perlakuan menghasilkan probabilitas \leq *level of significance* ($\alpha = 5\%$). Hasil analisis *Tukey HSD* perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) terhadap kadar SOD pada tikus yang dipapar asap rokok dapat diketahui melalui tabel berikut ini:

Tabel 5.2 Hasil Uji *Post Hoc Tukey HSD*

Perlakuan	Rata-Rata	Probabilitas						Notasi
		N	KP	KN	P1	P2	P3	
N	52.59		0,302	0,370	10,000	0,161	0,949	ab
KP	57.81	0,302		0,006	0,464	0,999	0,786	b
KN	47.72	0,370	0,006		0,231	0,003	0,088	a
P1	53.36	1,000	0,464	0,231		0,270	0,993	ab
P2	58.75	0,161	0,999	0,003	0,270		0,559	b
P3	54.69	0,949	0,786	0,088	0,993	0,559		ab

Ket: Angka yang didampingi oleh huruf yang sama tidak berbeda nyata pada taraf 0.05

Kadar SOD Paru Tikus



Gambar 5.1 Grafik Rata-Rata Kadar SOD Paru Tikus Setelah Dipapar Asap Rokok dan Diberikan Perlakuan

Ket :

Normal : diberi aquadest ; K- : dipapar asap rokok dan diberi aquadest selama 14 hari; K+ : dipapar asap rokok dan diberi antioksidan berupa Vitamin E dosis 1,44 mg/hari ; P1 : dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 50 mg/kgBB selama 14 hari ; P2 : dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 100 mg/kgBB selama 14 hari ; P3 : dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 200 mg/kgBB selama 14 hari.

Berdasarkan Gambar 5.1 di atas, menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (dipapar asap rokok dan diberi aquades), memiliki kadar SOD paru paling rendah. Kelompok tersebut memiliki kadar SOD paru yang tidak berbeda signifikan dengan kelompok normal (tanpa diberi perlakuan), kelompok perlakuan 1 (dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dosis 50 mg/kgBB), dan kelompok perlakuan 3 (dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dosis 200 mg/kgBB).

Gambar grafik tersebut juga menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 2 (dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dosis 100 mg/kgBB) menunjukkan rata-rata kadar SOD paru yang paling tinggi dan berbeda

signifikan dengan kelompok kontrol negatif (dipapar asap rokok dan diberi aquades). Kelompok tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan kadar SOD paru tikus pada kelompok kelompok normal (tanpa diberi perlakuan), kelompok positif (dipapar asap rokok dan diberi antioksidan berupa Vitamin E dosis 1,44 mg/hari), kelompok perlakuan 1 (dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dosis 50 mg/kgBB), dan kelompok perlakuan 3 (dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dosis 200 mg/kgBB).

Selanjutnya kelompok kontrol positif (dipapar asap rokok dan diberi antioksidan berupa Vitamin E dosis 1,44 mg/hari), juga memiliki hasil yang berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (dipapar asap rokok dan diberi aquades) karena kadar SOD paru kelompok kontrol positif tidak jauh berbeda dengan kelompok perlakuan 2 (dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dosis 100 mg/kgBB)

5.2 Pembahasan

Penelitian ini termasuk jenis penelitian eksperimental laboratorik (*true experimental laboratories*) yang mana dilakukan di laboratorium menggunakan hewan coba tikus wistar jantan sebagai subjek penelitian dengan metode *post test only control group design*. Tikus wistar jantan yang digunakan selama percobaan adalah berusia 6-8 minggu dengan berat badan 150-250 gram sebanyak 24 sampel dan dibagi dalam 6 kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok normal adalah kelompok tanpa dilakukan pemaparan asap rokok (normal terpapar udara bebas) dan diberi aquades. Kelompok kontrol negatif yaitu kelompok dengan perlakuan

berupa pemberian paparan asap rokok kemudian diberi aquades. Kelompok kontrol positif adalah kelompok dengan perlakuan berupa paparan asap rokok kemudian diberi Vitamin E dengan dosis pencegahan yaitu 1,44 mg/hari dengan cara disonde sebagai antioksidan eksogen yang poten. Sedangkan kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) terdiri dari 3 kelompok yaitu kelompok dengan perlakuan berupa pemberian paparan asap rokok kemudian diberi ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dengan (1) dosis 50 mg/kgBB/hari, (2) 100 mg/kgBB/hari, dan (3) 200 mg/kgBB/hari dengan cara disonde sebagai dosis uji ekstrak terhadap potensinya menjadi antioksidan eksogen.

Tiap kelompok diaklimatisasikan selama 7 hari, kemudian hari ke-8 diberikan perlakuan selama 14 hari. Setelah perlakuan selesai, hewan coba dideterminasi dengan cara dislokasi leher kemudian dilakukan pembedahan thoraks untuk mengambil sampel paru. Masing-masing sampel paru tikus dilakukan pengukuran kadar SOD lalu dilakukan uji data statistik. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa setiap kelompok tikus memiliki kadar SOD paru yang berbeda.

5.2.1 Pengaruh Paparan Asap Rokok Terhadap Kadar SOD

Penelitian ini melakukan pengukuran kadar SOD paru pada kelompok tikus normal (tidak dipapar asap rokok) agar dapat diketahui kadar SOD paru pada tikus yang tidak dipapar sumber radikal eksogen secara sengaja berupa asap rokok. Rata-rata kadar SOD paru pada kelompok normal adalah $52,59 \pm 1,40$. Kemudian pengukuran kadar SOD paru kelompok kontrol negatif yang mana adalah kelompok yang dipapar asap rokok tanpa diberikan antioksidan eksogen

didapatkan rata rata SOD paru terendah yaitu $47,72 \pm 5,79$. Superoksida dismutase merupakan antioksidan utama dan paling kuat dalam perlindungan tubuh menangkal radikal superoksida, yang pada penelitian ini bersumber dari asap rokok. SOD mengkatalisi reaksi dismutasi dari radikal anion superoksida menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) yang memiliki potensi bahaya lebih kecil kemudian H_2O_2 ini akan diubah menjadi H_2O oleh enzim katalase dan glutathion peroksidase (Ighodaro, Akinloye, 2018). Oksidan tersebut kemudian akan mengaktifasi reaksi dalam regulasi faktor transkripsi seperti *nuclear faktor* k B, yang mana dapat menginduksi transkripsi enzim antioksidan, sehingga kadar SOD akan meningkat. Antioksidan enzim mendetoksifikasi radikal bebas untuk memproteksi jaringan tubuh dari kerusakan akibat stres oksidan (Vuokko *et al.*, 2003). Hasil pengujian *Post Hoc Tukey* ditemukan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok normal dan kontrol negatif meskipun bila dilihat nilai kadar SOD paru dari kedua kelompok terdapat perbedaan. Hasil ini dikarenakan pada tahap pemaparan asap rokok kelompok kontrol negatif, bergantung pada kemampuan hewan coba untuk menghilangkan stres (Wang G, *et al.*, 2018). Apabila kadar SOD yang meningkat dalam upaya mengimbangi tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh sudah cukup, maka kerusakan tidak akan terjadi. Sebaliknya, bila transkripsi antioksidan endogen sudah ditingkatkan, namun kadarnya belum cukup untuk mereduksi radikal bebas yang ada, maka stres oksidatif akan terjadi. Kondisi stres oksidatif inilah yang nantinya mampu merusak struktur protein SOD sehingga aktivitas enzimatik dan fungsi SOD menghilang (Phaniendra *et al.*, 2014). Bila dikaitkan dengan hasil penelitian, dapat dikatakan bahwa SOD paru kelompok kontrol negatif memiliki kadar dan

aktivitas yang masih cukup mampu dalam meredam paparan radikal bebas dalam jangka waktu pemaparan 14 hari sebanyak 3 batang rokok per hari, sehingga kadar SODnya belum menurun secara drastis dibandingkan dengan kadar SOD paru kelompok normal. Temuan ini sejalan dengan penelitian Prayitno *et al* (2015) yang mana dalam penelitiannya menyatakan bahwa paparan asap rokok selama 14 hari menyebabkan penurunan SOD lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal dan kelompok perlakuan terapi ekstrak serbuk siri merah dan vitamin E, meskipun tidak signifikan. Penelitian Wulandari (2016) juga menunjukkan penurunan aktivitas SOD akibat keadaan stres paparan asap rokok jenis kretek.

Superoksida dismutase termasuk enzim antioksidan yang penting dalam komponen sistem pertahanan lini pertama terhadap ROS (Ighodaro, Akinloye, 2018). Tubuh memproduksi SOD dalam jumlah terbatas pada kondisi normal, sehingga ketika tubuh dihadapkan dengan kondisi yang tidak normal, SOD dan ROS akan berada dalam jumlah yang tidak seimbang (Izyumov *et al.*, 2010). Hal ini terlihat pada kelompok perlakuan normal. Hewan coba pada kelompok normal tidak diberi perlakuan stres berupa paparan asap rokok sebagai sumber radikal bebas yang berasal dari luar tubuh (eksogen) sehingga pemakaian antioksidan endogen SOD juga rendah dan berada dalam jumlah seimbang (Rahman, 2007).

Kadar SOD paru pada kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata paling rendah dibandingkan kelompok lain dalam penelitian. Hal ini dikarenakan adanya paparan asap rokok yang merupakan sumber radikal bebas eksogen. Asap rokok mengandung lebih dari 10^{14} radikal bebas dan oksidan per hisapan, selain itu asap rokok juga dikaitkan dengan kandungan tar, nikotin dan karbon monoksida (CO)

yang dimilikinya (Suhartono, 2016). Menurut Yokus B *et al.* (2005) paparan dalam asap rokok mengandung banyak spesies oksidatif, bila terhirup perokok pasif terutama pada lingkungan tertutup menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang sama seperti yang dialami perokok aktif. Sejalan dengan penelitian tersebut, penelitian Barnoya J & Glantz S (2005) menyebutkan bahwa stres oksidatif yang dialami perokok pasif tersebut juga menyebabkan penurunan kadar antioksidan endogen plasma.

Ketika terdapat radikal bebas dalam tubuh, produksi antioksidan endogen termasuk SOD akan meningkat (Izyumov *et al.*, 2010). Namun, apabila paparan radikal bebas menetap dan dalam jumlah banyak maka antioksidan endogen tidak lagi mampu meredam reaktivitas radikal bebas dan terjadilah stres oksidatif (Fitria *et al.*, 2013). Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, penelitian ini mengacu pada penelitian Adyttia (2014) yang mana pada penelitiannya paparan 3 batang rokok/hari selama 14 hari mampu menghasilkan stres oksidatif. Keadaan stres oksidatif ini memungkinkan radikal bebas untuk merusak struktur dalam tubuh termasuk protein enzim sehingga menyebabkan hilangnya aktivitas enzimatik dan fungsi SOD (Phaniendra *et al.*, 2014). Penelitian Widyanti *et al* (2019) menyebutkan bahwa pemberian asap rokok kretek sebanyak 2 batang/hari tanpa diberikan antioksidan eksogen berupa ubi jalar ungu, mampu menurunkan kadar SOD tikus wistar jantan dengan kadar $22,34 \pm 3,98$. Pemakaian enzim SOD yang terlalu besar demi menetralsir radikal bebas secara terus-menerus juga akan menurunkan aktivitas enzim tersebut (Muhammad, 2009). Sehingga kadar SOD paru tikus kelompok kontrol negatif yang diberi perlakuan paparan asap rokok tanpa diberi suplementasi antioksidan eksogen berupa vitamin E maupun ekstrak

daun kemangi memiliki kadar SOD paru paling rendah yaitu sebesar $47,72 \pm 5,79$.

5.2.2 Pengaruh Pemberian Vitamin E dan Ekstrak Daun Kemangi (*O. citriodorum*) Terhadap Kadar SOD

Pemberian vitamin E sebagai terapi preventif terhadap paparan asap rokok menunjukkan hasil kadar SOD yang meningkat secara signifikan bila dibandingkan kelompok kontrol negatif. Dilihat dari grafik gambar 5.1, kadar SOD paru kelompok kontrol positif yaitu kelompok yang diberikan paparan asap rokok dan pemberian vitamin E, memiliki rata-rata kadar SOD paru sebesar $57,81 \pm 2,09$. Temuan ini sejalan dengan penelitian Shah *et al.* (2016) yang menunjukkan bahwa tambahan suplemen vitamin E dapat meningkatkan kadar SOD pada ayam broiler yang diberikan kondisi stres panas. Mirvaghefi A, Ali M, Asadi F (2015) juga menyebutkan bahwa pemberian vitamin E dapat memodulasi level antioksidan enzimatik tubuh, termasuk SOD, meskipun pada penelitiannya peningkatan tidak signifikan.

Aktivitas antioksidan vitamin E dapat diukur dengan metode DPPH, yang mana metode ini memberikan informasi reaktivitas senyawa yang diuji dengan suatu radikal stabil (Lung Jackie, Destiani, 2017) . Menurut penelitian Diniatik *et al* (2016) nilai IC_{50} vitamin E adalah sebesar 57,114 yang menunjukkan bahwa vitamin E memiliki intensitas antioksidan kuat. Vitamin E adalah antioksidan pemutus rantai yang kuat dan mampu menghambat produksi spesies oksigen reaktif ketika lemak mengalami oksidasi dan selama propagasi reaksi radikal bebas dengan cara mendonorkan ion hidrogennya sehingga kereaktifan radikal bebas akan berkurang. Vitamin E meningkatkan keteraturan membran lipid

sehingga membantu mempertahankan permeabilitas membran sel (Rizvi *et al*, 2014; Winarsi, 2007). Temuan Ryan MJ *et al*. (2010) menunjukkan bahwa suplemen vitamin antioksidan seperti vitamin E dan C meningkatkan aktivitas antioksidan enzimatik pada tikus sehat maupun tikus yang mengalami stres oksidatif, hipotesisnya adalah bahwa suplementasi vitamin E dan C akan meminimalisir tingkat stres oksidatif sehingga memungkinkan peningkatan adaptasi enzim oksidatif seperti SOD. Oleh karena itu, pemberian Vitamin E pada kelompok kontrol positif memberikan hasil peningkatan kadar SOD paru dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Perlakuan selanjutnya kelompok tikus yang diberikan ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*). Ketiga kelompok tersebut masing-masing memiliki kadar SOD paru yang bervariasi. Secara analisis deskriptif, kadar SOD pada dosis pertama (50 mg/kgBB) memiliki rata-rata berkisar $53,36 \pm 2,46$, dosis kedua (100 mg/kgBB) memiliki rata-rata berkisar $58,75 \pm 4,02$, dan dosis ketiga (200 mg/kgBB) memiliki rata-rata berkisar $54,69 \pm 4,78$. Pemberian ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) sebagai antioksidan eksogen dapat meningkatkan kadar SOD paru. Hal ini dapat dilihat dari rata-rata kadar SOD paru yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Ekstrak daun kemangi sebagai antioksidan juga terbukti dalam penelitian Desi *et al* (2018) yang menyatakan bahwa daun kemangi (*O. basilicum*) dengan dosis 150 mg/kgBB, 350 mg/kgBB dan 700 mg/KgBB berpengaruh terhadap motilitas spermatozoa tikus putih galur wistar yang diinduksi stres *Monosodium Glutamate* (MSG) dimana semakin tinggi dosis yang berikan maka semakin tinggi pula presentase motilitas spermatozoa.

Ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) yang diberikan pada kelompok perlakuan P1, P2, maupun P3 merupakan suplementasi antioksidan dari luar tubuh. Sistem pertahanan antioksidan endogen manusia meliputi superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), dan glutathione (GSH). Namun, sistem pertahanan antioksidan endogen tersebut tidak lengkap tanpa senyawa pereduksi eksogen yang bersumber dari makanan (Bouayed *et al.*, 2010). Suplementasi antioksidan eksogen membantu menangkal radikal bebas dengan cara menghambat terbentuknya senyawa oksigen reaktif secara langsung dengan memotong reaksi oksidasi berantai atau dengan menangkap radikal bebas. Tambahan antioksidan eksogen tersebut juga diperlukan untuk membantu fungsi antioksidan endogen dalam mencegah terjadinya stres oksidatif, yang mana stres oksidatif terjadi akibat ketidakseimbangan oksidan dengan antioksidan (Fitria *et al.*, 2013).

Daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) mengandung beberapa senyawa bioaktif, yaitu eukaliptol, linalool, kamfer, estragol, eugenol, *methyl (E)-Cinnamate*, *caryophyllene*, *α -bergamotene*, *β -bisabolene*, *α -farnesene*, *sphatulenol* (Vieira dan Simon 2006), *navadensin*, *salvigenin*, *cirsimaritin* (Vieira *et al.*, 2003), *geranial* dan *neral* (Stanko *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2015). Selain itu, kemangi mengandung antosanin yang merupakan metabolit sekunder dan tergolong dalam senyawa flavonoid (Denny, Buttriss 2005). *Ocimum sp* memiliki aktivitas antioksidan sedang, dimana aktivitas antioksidan ini dihasilkan oleh senyawa fenolik maupun non-fenolik yang terkandung di dalam daun kemangi (Erviana *et al.*, 2016).

Flavonoid yang merupakan senyawa fenolik, dapat meningkatkan aktivitas

antioksidan enzimatis termasuk SOD (Winarsi, 2007). Flavonoid mampu menginduksi translokasi Nrf2 (Xing Hai *et al.*, 2015). *Nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2)* adalah pengatur regulasi antioksidan endogen termasuk SOD. Sebagian besar gen penyandi enzim antioksidan memiliki urutan elemen respon antioksidan (ARE) pada promotor regionnya. Dalam lingkungan fisiologis normal, Nrf2 berada dalam sitoplasma terikat dengan *Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)*. Bila terjadi stres oksidatif atau bila terinduksi, Nrf2 terdisosiasi dari Keap1 dan berpindah ke nukleus kemudian berikatan dengan protein *Musculoaponeuroticfibrosarcoma (Maf)* untuk membentuk heterodimer dan mengenali urutan ARE yang sesuai untuk transkripsi gen antioksidan SOD sehingga produksi SOD akan meningkat dan kondisi stres oksidatif dapat dicegah (Luo, Y *et al.*, 2018). Mekanisme lain dari flavonoid dalam mencegah kerusakan akibat radikal bebas adalah dengan secara langsung menyumbangkan satu atom hidrogennya untuk menstabilkan molekul radikal bebas (Procházková *et al.*, 2011).

Kelompok perlakuan dosis 2 (100 mg/kgBB) memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan negatif. Hal tersebut dikarenakan pada perlakuan dosis 2 diberikan suplementasi antioksidan eksogen yang dapat menstabilkan radikal bebas dengan cara secara langsung menyumbangkan atom hidrogennya dan juga menginisiasi produksi antioksidan endogen. Mekanisme tersebut mencegah kondisi stres oksidatif yang malah akan menurunkan SOD lewat oksidasi protein (Younus, 2018). Dosis 2 (100 mg/kgBB) memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol negatif, sedangkan kedua dosis lainnya mengalami peningkatan meskipun perbedaannya dengan kadar SOD paru kelompok kontrol negatif tidak signifikan. Peningkatan yang signifikan pada

ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dosis 100 mg/kgBB sejalan dengan penelitian Al- Ghurabi (2014) yang dijadikan dasar penentuan dosis pada penelitian ini. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kemangi (*O. basilicum*) memberikan efek analgesik dan antiinflamasi yang optimal pada dosis 100 mg/kgBB.

Namun, ketika terjadi kenaikan kadar SOD paru pada kelompok perlakuan dosis 50 mg/KgBB, kemudian kadar SOD semakin meningkat pada kelompok perlakuan dosis 100 mg/KgBB, pada kelompok dosis ketiga yaitu 200 mg/KgBB malah mengalami penurunan kadar SOD paru jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 100 mg/KgBB. Hal ini mungkin terjadi, karena flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dapat berubah menjadi prooksidan pada kondisi tertentu.

Kemungkinan efek prooksidan dari flavonoid terjadi jika ion logam transisi bebas terlibat dalam proses oksidasi. Flavonoid mampu mereduksi Cu (II) menjadi Cu (I) dengan demikian memungkinkan pembentukan radikal pemicu (Procházková *et al*, 2011). Tembaga (Cu) adalah logam transisi yang mampu bereaksi dengan spesies oksigen yang tereduksi sebagian seperti hidrogen peroksida (H_2O_2) dan anion superoksida (O_2^-) yang kemudian menghasilkan radikal hidroksil ($\cdot OH$) yang sangat reaktif dan merusak (Carvalho do Lago L, *et al.*, 2011). Tubuh manusia menyimpan ion logam dalam bentuk yang tidak dapat mengkatalisis reaksi radikal bebas (mis. caeruloplasmin atau ferritin). Namun kerusakan jaringan memungkinkan pelepasan besi dan tembaga, sehingga dalam hal ini potensi flavonoid sebagai prooksidan akan terjadi. Sifat prooksidan flavonoid bergantung pada konsentrasi (Procházková *et al*, 2011). Sebagai contoh,

Yen et al (2003) memonitor sifat prooksidan dari *quercetin*, *naringenin*, *hesperetin* dan *morin* dalam limfosit manusia. Konsentrasi H₂O₂ tidak dapat dideteksi ketika flavanon *naringenin* dan *hesperetin* ditambahkan dalam kisaran konsentrasi 0-200 μM. Namun, *quercetin*, flavonol dan *morin* meningkatkan konsentrasi H₂O₂ dalam kisaran konsentrasi 25-200 μM dan 125-200 μM. Selain itu, *quercetin* dan *myricetin* secara kuat menghambat peroksidasi lipid hepar tikus yang diinduksi besi pada konsentrasi mikromolar rendah ($IC_{50} \leq 1,5 \mu M$). Namun, bila konsentrasi senyawa ditingkatkan hingga 100 μM, terbukti meningkatkan pembentukan radikal hidroksil hingga delapan kali lipat (Laughton MJ *et al*, 1989). Dengan demikian, flavonoid tidak hanya dapat dianggap murni sebagai antioksidan, karena dalam kondisi reaksi tertentu mereka juga dapat menampilkan aktivitas prooksidan (Procházková *et al*, 2011).

5.2.3 Perbedaan Pengaruh Pemberian Vitamin E dan Ekstrak Daun Kemangi (*O. citriodorum*) Terhadap Kadar SOD

Penelitian ini menggunakan paparan asap rokok sebanyak 3 batang/ hari selama satu jam dalam jangka waktu 14 hari. Perlakuan tersebut menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Oleh karena itu, dibutuhkan suplementasi antioksidan eksogen yang mana dalam penelitian ini berupa vitamin E dan ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*). Pemberian vitamin E dan ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) diharapkan dapat membantu tubuh dalam menanggulangi kelebihan radikal bebas yang masuk.

Vitamin E dikenal efektif dalam mencegah peroksidasi lipid akibat radikal bebas (Yamauchi, 1997). Pemberian vitamin E dosis pencegahan sejumlah 120

IU/hari dapat meminimalisir dampak dari stres oksidatif yang terjadi (Iswara, 2009). Dosis tersebut apabila dikonversi menjadi dosis tikus yaitu 1,44 mg/hari pada kelompok kontrol positif, mampu menaikkan rata-rata kadar SOD hingga $57,81 \pm 2,09$.

Penurunan kadar SOD juga dapat dicegah dengan pemberian ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*). Penelitian ini menggunakan ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dengan dosis 1 sebesar 50 mg/kgBB, dosis 2 sebesar 100 mg/kgBB, dan dosis 3 sebesar 200 mg/kgBB. Pengukuran kadar SOD paru masing-masing dosis ditemukan bahwa pada dosis 1 (50 mg/kgBB) rata-rata kadar SOD paru sebesar $53,36 \pm 2,46$, pada dosis 2 (100 mg/kgBB) rata-rata kadar SOD paru sebesar $58,75 \pm 4,02$, dan kelompok dosis 3 (200 mg/kgBB) memiliki rata-rata kadar SOD paru sebesar $54,69 \pm 4,78$.

Dosis 1 mengalami kenaikan SOD yang nilainya paling kecil bila dibandingkan dengan kelompok dosis ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*). Namun, pemberian dosis ini sudah berperan sebagai antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas. Hal ini terbukti dari meningkatnya kadar SOD paru kelompok perlakuan dosis 1 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Selain itu, ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dengan dosis 50 mg/kgBB mampu menaikkan kadar SOD hingga kadarnya sama dengan kelompok normal, yaitu kelompok tanpa pemaparan radikal bebas berupa asap rokok. Bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang pada perlakuan tersebut diberikan suplementasi antioksidan eksogen berupa vitamin E dengan dosis 1,44 mg/hari, kadar SOD paru kelompok perlakuan dosis 1 masih lebih rendah. Hasil

tersebut dikarenakan, sesuai dengan penelitian terdahulu, vitamin E merupakan antioksidan dengan aktivitas kuat.

Kelompok perlakuan dosis 2 memiliki kadar SOD paru paling tinggi dibandingkan dosis pertama dan dosis ketiga. Pemberian dosis ini dapat dikatakan mampu meningkatkan kadar SOD paru yang hasilnya sama atau bahkan sedikit lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok positif karena memang jumlahnya yang lebih besar 2 kali lipat dibandingkan dosis 1. Temuan ini sesuai dengan penelitian oleh Vinnata *et al* (2018) yang dalam penelitiannya menunjukkan bahwa kemangi dengan spesies berbeda yaitu *americanum* (*O. americanum*) memberikan efek antioksidan dan fertilitas (penyubur) yang optimal terhadap spermatozoa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) pada dosis 100 mg/KgBB.

Temuan berbeda didapatkan pada dosis 3. Hewan coba pada perlakuan dosis 3 mengalami penurunan kadar SOD paru bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 2, meskipun penurunannya tidak signifikan. Hal ini dikarenakan adanya kemungkinan sebagian dari senyawa flavonoid ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) yang awalnya bersifat antioksidan malah berbalik menjadi prooksidan. Perubahan sifat flavonoid menjadi prooksidan ini bergantung pada konsentrasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kandungan flavonoid pada dosis 3 belum secara total mengalami perubahan sifat menjadi prooksidan yang malah menyebabkan kondisi stres oksidatif dan menurunkan kadar SOD paru secara signifikan. Kadar SOD paru dosis 3 masih sedikit diatas kadar kelompok normal yaitu $54,69 \pm 4,78$.

Kegiatan *back to nature* dewasa ini telah mendunia, yakni dengan adanya gerakan hidup sehat secara alami, salah satunya kembali ke bahan-bahan alami termasuk obat-obatan. Penggunaan ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dapat menjadi pilihan suplemen antioksidan alami, terutama bagi konsumen yang lebih memilih mengonsumsi makanan yang bebas dari tambahan bahan sintesis (Caleja *et al.*, 2017). Selain itu, Antioksidan dari sumber alami dapat dimetabolisme secara sempurna, sedangkan beberapa antioksidan sintesis tidak dapat dimetoblisme sempurna dan tersimpan di jaringan lemak (Gulcin, 2012). Antioksidan sintetik sebenarnya telah banyak digunakan, namun masalah keamanannya telah meningkat dari waktu ke waktu. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara asupan jangka panjang antioksidan sintetis dan beberapa masalah kesehatan, seperti alergi kulit, masalah saluran pencernaan dan beberapa kasus dapat meningkatkan risiko kanker. Antioksidan sintetis dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan DNA dan menginduksi penuaan dini (Lourenço, S. C *et al.*, 2019). Contoh antioksidan sintetis yang digunakan dalam penelelitian ini adalah Vitamin E. Vitamin E sintesis utamanya mengandung vitamin e jenis *alfa tocopherol*. *Alfa-tocopherol* memiliki efek prooksidan bahkan dalam konsentrasi rendah. Selain itu, *alfa tocopherol* ini memiliki aktivitas antioksidan paling rendah dibandingkan jenis *tocopherol* lain seperti *delta tocopherol*, *gamma tocopherol*, dan *beta tocopherol* (Valenzuela, Nieto, 1996). Beberapa alasan tersebut menyebabkan kecenderungan untuk mengganti antioksidan sintesis dengan yang alami telah meningkat. Sehingga dapat disimpulkan pada penelitian ini, antioksidan alami berupa ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) dapat digunakan sebagai alternatif pilihan sumber antioksidan

alami dengan dosis optimal sebesar 100 mg/kgBB. Dosis tersebut dapat dikatakan dosis optimal karena memberikan efek menaikkan kadar SOD yang paling tinggi dan signifikan bila dibandingkan dengan kelompok dosis lain.

Penelitian ini dilakukan di masa pandemi Covid-19 yang mana mengharuskan perlakuan tikus dari Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang di pindahkan ke rumah pada minggu kedua perlakuan. Pemindahan hewan coba ke rumah dapat memicu terjadinya stres, seperti contohnya stres akibat kebisingan (Koolhaas *et al.*, 1997). Namun stres akibat kebisingan tidak terjadi karena rumah untuk penempatan tikus adalah rumah yang sedang tidak dihuni. Letak rumah dan kampus tidak jauh sehingga kondisi lingkungan (suhu) tergolong sama, yang mana meminimalisir terjadinya stres akibat perubahan suhu (John, Sealander, 1956). *Handling* pada tikus saat perlakuan juga tidak membutuhkan waktu yang lama karena hanya memindahkan tikus dari kandang ke *smoking chamber* sehingga stres akibat *handling* hewan coba minimal (Balcombe, Barnard, Sandusky, 2004). Hal tersebut dibuktikan dengan tidak terjadinya penurunan berat badan >10% selama perlakuan dan hewan coba bergerak aktif.

5.3 Kajian Integrasi Islam Dalam Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar SOD Tikus Setelah Paparan Asap Rokok

Syari'at Islam merupakan pedoman untuk mengatur kehidupan untuk mencapai kebahagiaan hidup baik di dunia maupun akhirat, yang diwahyukan oleh Nabi Muhammad SAW dan disampaikan kepada manusia. Syariat Islam yang

bersumber dari Alquran dan hadis tersebut berisi ketentuan-ketentuan Ilahi yang bersifat komprehensif dan universal. Komprehensif yang di maksud artinya dapat mencakup semua aspek kehidupan manusia, baik ritual (ibadah) maupun sosial (muamalah). Kemudian universal berarti syariat Islam dapat diterapkan sepanjang masa, kapan dan di mana saja. Nash-nash (kejelasan) agama baik Alquran maupun hadis umumnya mengandung penjelasan dari sebuah permasalahan. Beberapa contoh persoalan seperti ibadah, pernikahan, dan pembagian harta dijelaskan secara rinci dalam Alquran dan hadis karena persoalan tersebut memiliki sifat konstan dan tidak akan berubah seiring berjalannya waktu. Namun, permasalahan lain umumnya dijelaskan secara *ijmali* (global) tanpa memberikan detail atau rincian lebih lanjut, begitu pula permasalahan mengenai rokok (Syaripuddin Said, 2016).

Rokok adalah kertas dilinting berbentuk silinder yang berisi cacahan daun tembakau dan mengandung sekitar 4000 senyawa kimia berbahaya (Ambarwati *et al*, 2014). Senyawa tersebut diantaranya adalah tar, nikotin, benzovrin, metal-kloridae, aseton, amonia, dan karbon monoksida (Bustan, 2007). Nikotin dalam rokok menyebabkan penggunaanya kecanduan (Ambarwati *et al*, 2014).

Asap rokok yang dihasilkan dari aktivitas merokok mengandung banyak senyawa toksik seperti karbon monoksida, hidrogen sianida, nikotin, dan radikal bebas. Radikal bebas merupakan senyawa oksigen reaktif yang memiliki elektron tidak berpasangan sehingga cenderung ingin menarik elektron dari molekul lain untuk menjadi stabil sehingga menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel. Molekul tersebut juga akan menjadi radikal baru karena strukturnya tidak lagi stabil setelah kehilangan elektronnya (Fitria *et al*, 2013).

Data dari GATS tahun 2011 menyebutkan bahwa Indonesia merupakan negara ketiga dengan jumlah perokok tertinggi di dunia setelah Cina dan India dengan prevalensi perokok sebanyak 36,1% (Aliansi Pengendalian Tembakau Indonesia, 2013). Kebiasaan merokok sudah menjadi gaya hidup masyarakat. Rokok mungkin telah memberikan manfaat ekonomi yang cukup besar baik bagi rakyat kecil seperti petani tembakau maupun negara, namun disisi lain, merokok membahayakan kesehatan (dilarar), berpotensi terjadi pemborosan (israf), dan merupakan tindakan tabdzir (Ihsan M, 2017).

Hukum merokok tidak dijelaskan secara tegas baik dalam Alquran maupun hadis, sehingga fuqaha (para ahli syariat Islam) mencari solusi dengan jalan ijtihad untuk menghukumi masalah rokok. Ijtihad yang dilakukan pasti memunculkan perbedaan pendapat di antara para ahli fikih. Beberapa pendapat yang dikeluarkan dalam memberikan hukum tentang rokok diantaranya adalah ;

1. Pendapat yang mengharamkan
2. Pendapat yang makruh
3. Pendapat yang mubah
4. Sikap yang berada di tengah-tengah, tidak mengeluarkan pendapat apapun
5. Pendapat rokok bisa terkena masing-masing hukum tersebut, (bisa haram, makruh, dan mubah) sesuai dengan situasi dan kondisi.

Dalil Alquran yang digunakan para ulama dalam menghukumi rokok antara lain Surat al-A'raf ayat 157, al-Baqarah ayat 195, an-Nisa' ayat 29, al-Isra' ayat 26-27. Adapun hadis yang digunakan sebagai dalil pengharaman rokok adalah hadis dari Ibnu Majah, Ahmad, dan Malik, serta hadis dari Ahmad dan

Abu Daud (Ihsan M, 2017). Surat al-A'raf ayat 157 menegaskan bahwa agama Islam memperbolehkan atau bahkan menganjurkan segala yang baik, namun melarang segala yang buruk.

...يَأْمُرُهُمْ بِالْمَعْرُوفِ وَيَنْهَاهُمْ عَنِ الْمُنْكَرِ وَيُحِلُّ لَهُمُ
الطَّيِّبَاتِ وَيُحَرِّمُ عَلَيْهِمُ الْخَبَائِثَ ...

“...Yang menyuruh mereka mengerjakan yang ma'ruf dan melarang mereka dari mengerjakan yang mungkar dan menghalalkan bagi mereka segala yang baik dan mengharamkan bagi mereka segala yang buruk...” (QS. Al-A.raf: 157) (Departemen Agama RI, 2015).

Menurut penafsiran Ridha yang dimaksud dengan *ma'ruf* adalah kebaikan yang dapat diketahui oleh akal sehat dan apabila dilakukan hati menjadi tenang dan senang karena kebaikan itu sesuai dengan fitrah manusia. Kemudian yang dimaksud *munkar* merupakan suatu yang tercela dan tidak dibenarkan oleh akal sehat dan juga tidak disukai oleh kata hati. Ayat tersebut berisikan pendirian yang lebih tegas tentang kemampuan akal manusia dalam mengetahui baik dan buruknya suatu perbuatan, termasuk perilaku merokok (Athailah, 2006). Kemudian dalam surat al-Baqarah ayat 195 berisikan tentang larangan menjatuhkan diri ke dalam kebinasaan dan juga perbuatan bunuh diri.

وَأَنْفِقُوا فِي سَبِيلِ اللَّهِ وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ وَأَحْسِنُوا إِنَّ اللَّهَ
يُحِبُّ الْمُحْسِنِينَ

“...Dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, Karena Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik” (QS. Al-Baqarah: 195) (Departemen Agama RI, 2015).

Tafsir surat Al-Baqarah ayat 195 menurut as-Sai'di (2016) adalah bahwa tindakan menjatuhkan diri ke dalam dua perkara yaitu; meninggalkan perkara yang diperintahkan kepada hamba apabila tindakan meninggalkannya itu mengharuskan atau mendekatkan kepada rusaknya tubuh atau jiwa, dan melakukan perbuatan yang menyebabkan hilangnya jiwa atau ruh.

Ayat lain yang menjelaskan larangan menjatuhkan diri pada kebinasaan terdapat pada an-Nisa' ayat 29 yang berbunyi,

﴿٢٩﴾ وَلَا تَقْتُلُوا أَنْفُسَكُمْ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُمْ رَحِيمًا

“...Dan janganlah kamu membunuh dirimu; Sesungguhnya Allah adalah Maha Penyayang kepadamu”(QS. An-Nisa': 29) (Departemen Agama RI, 2015).

Al-Mukhtashar menafsirkan surat An-Nisa ayat 29 sebagai berikut, Dan janganlah kalian membunuh orang lain, bunuh diri, dan menjerumuskan diri kalian sendiri ke dalam kebinasaan. Sesungguhnya Allah Maha Penyayang terhadap kalian. Salah satu bentuk kasih sayang Allah kepada kalian ialah Dia mengharamkan darah, harta, dan kehormatan kalian (Ahmad, 2014). Penjelasan pada paragraf sebelumnya juga telah menyebutkan bahwa merokok merupakan suatu perbuatan yang berpotensi pemborosan dan mubadzir. Perbuatan mubadzir merupakan perbuatan yang di larang dan tertulis dalam Alquran surat *al-Isra'* ayat 26-27 sebagai berikut,

﴿٢٧﴾ وَءَاتِ ذَا الْقُرْبَىٰ حَقَّهُ وَالْمِسْكِينَ وَابْنَ السَّبِيلِ وَلَا تَبْذِرْ أَمْوَالَكُم مِّمَّ يَدَّبَّرُوا خُيُوتًا وَإِنَّ الْمُبْذِرِينَ كَانُوا إِخْوَانَ الشَّيْطَانِ ط وَكَانَ الشَّيْطَانُ لِرَبِّهِ كَفُورًا

﴿٢٧﴾

“Dan berikanlah kepada keluarga-keluarga yang dekat akan haknya, kepada orang miskin dan orang yang dalam perjalanan dan janganlah kamu menghambur-hamburkan (hartamu) secara boros. Sesungguhnya

pemboros-pemboros itu adalah Saudara-saudara syaitan dan syaitan itu adalah sangat ingkar kepada Tuhannya”(QS. Al- Isra’: 26-27) (Departemen Agama RI, 2015).

Tafsir al-Mukhtashar dalam surat Al-Isra ayat 26 adalah bahwa janganlah sekali-kali menggunakan hartamu dalam kemaksiatan, atau menghambur-hamburkannya secara boros. Sedangkan ayat 27 ditafsirkan bahwa Sesungguhnya orang-orang yang menggunakan harta mereka dalam kemaksiatan, dan orang-orang yang menghambur-hamburkannya secara boros adalah saudara-saudara setan, mereka mentaati segala apa yang diperintahkan para setan tersebut berupa sikap boros dan menghambur-hamburkan harta, padahal setan itu sangat ingkar kepada Tuhannya, ia tidak beramal kecuali dengan amalan maksiat, dan tidak pula memerintahkan kecuali dengan perintah yang mengundang kemurkaan Tuhannya (Ahmad, 2014).

Telah dijelaskan bahwa Indonesia merupakan negara ketiga dengan jumlah perokok tertinggi di dunia. Prevalensi perokok aktif yang tinggi tersebut menyebabkan jumlah perokok pasif juga tinggi. Perokok pasif di Indonesia telah mengalami peningkatan setiap tahunnya. Menurut penelitian Sihombing dan Notohartoyo (2015) perokok pasif di Indonesia memiliki prevalensi sebesar 58,9%. Perokok pasif sebenarnya mendapatkan kandungan berbahaya dalam asap rokok lebih banyak dibandingkan perokok aktif. Hal tersebut dikarenakan adanya filter pada ujung batang rokok yang mana menyebabkan resiko terkena penyakit akibat kandungan berbahaya asap rokok pada perokok pasif lebih besar dibanding perokok aktif. Sehingga, ketika seseorang merokok maka ia tidak hanya memberikan *mudharat* (kerugian) baginya, namun juga bagi orang lain, yang mana hal tersebut merupakan perbuatan yang dilarang. Larangan menimbulkan

mudharat bagi diri sendiri dan orang lain terkandung dalam hadis riwayat Ibnu Majah, Ahmad, dan Maliki (2017) yaitu,

عَنْ أَبِي سَعِيدٍ سَعْدِ بْنِ مَالِكِ بْنِ سِنَانَِ الْخُدْرِيِّ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ أَنَّ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ : لَا ضَرَرَ وَلَا ضِرَارَ

“Dari Abû Sa’îd Sa’d bin Mâlik bin Sinân al-Khudri Radhyallahu anhu, Rasûlullâh Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda. Tidak boleh (menimbulkan) bahaya dan juga tidak boleh membahayakan (orang lain).” (HR. Ibnu Majah, kitab *al-Ahkam*, no. 2340) (Muzakkir, 2018).

Hadis diatas dijadikan acuan oleh beberapa ulama dalam menghukumi rokok menjadi haram, namun beberapa ulama masih menghukumi rokok dengan hukum makruh jika masih belum terlihat nyata kemudharatannya. Sehingga, rokok sebaiknya di jauhi karena dikhawatirkan menyebabkan dampak negatif di kemudian hari.

Hasil penelitian ini, merokok diketahui membawa dampak negatif yaitu menyebabkan ketidak seimbangan antara antioksidan dan radikal bebas (prooksidan) sehingga ketidak seimbangan ini menyebabkan terjadinya kondisi stres oksidatif yang akan menurunkan SOD. Namun, sesungguhnya Allah telah menciptakan segala sesuatu secara seimbang yang telah disebutkan dalam Quran Surat Al-Mulk ayat 3, yang berbunyi,

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا مَا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفْوُوتٍ
فَأَرْجِعِ الْبَصَرَ هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ﴿٣﴾

“Yang telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. Kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan Yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka lihatlah berulang-ulang, adakah kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang?” (QS. Al-Mulk: 3) (Departemen Agama RI, 2015).

Tafsir menurut Kementrian Agama RI (2010) terhadap surat Surat Al-Mulk ayat 3 berisi bahwa tidak akan kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang aib atau tidak sempurna, pada ciptaan tuhan yang maha pengasih tuhan yang rahmat-Nya mencakup seluruh wujud, baik pada ciptaan-Nya yang kecil maupun yang besar. Ayat tersebut yang berisi tentang penciptaan Allah yang selalu seimbang berkaitan dengan penelitian ini. Radikal bebas dalam kadar yang terkontrol dibutuhkan dalam fungsi fisiologis tubuh, contohnya sebagai agen sitotoksik untuk membunuh mikroorganisme yang difagosit. (Murray *et al.*, 2014). Namun, bila kadarnya berlebih maka produksi antioksidan endogen juga akan ditingkatkan jumlahnya demi sehingga dapat meredam kereaktifan radikal bebas. Peningkatan produksi antioksidan endogen ini menyebabkan terjadi keseimbangan radikal bebas dan antioksidan endogen. Apabila antioksidan endogen gagal dalam menyeimbangkan jumlah radikal bebas, tubuh akan jatuh dalam kondisi stres oksidatif. Upaya yang dapat dilakukan dalam mencegah terjadinya stres oksidatif adalah dengan cara memanfaatkan tanaman yang ada di sekitar, dalam penelitian ini memanfaatkan daun kemangi, karena segala yang diciptakan Allah pasti memiliki manfaat. Hal tersebut sejalan dengan surat As-Syu'ara ayat 7,

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (QS. Asy-Syuara: 7) (Departemen Agama RI, 2015)

Ayat tersebut ditafsirkan dalam tafsir Al-Madinah Al-Munawwarah bahwa tidakkah mereka melihat keajaiban-keajaiban di bumi; Kami menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang indah dan memiliki banyak manfaat? Sungguh penumbuhan itu merupakan bukti yang jelas atas besarnya kekuasaan Allah.

Sungguh mayoritas manusia tidak beriman kepada Allah, dan Tuhanmu Maha Perkasa dalam kerajaan-Nya dan Maha Pengasih bagi makhluk-makhluk-Nya.

Penelitian ini memanfaatkan daun kemangi karena daun kemangi memiliki aktifitas antioksidan dari senyawa polifenolnya. Selain itu, kandungan minyak atsiri membuat tanaman ini berbau harum, sejalan dengan salah satu ayat dalam Alquran yaitu Surat Ar-Rahman ayat 12 yang berbunyi,

وَالْحَبُّ ذُو الْعَصْفِ وَالرَّيْحَانُ ۗ

“Dan biji-bijian yang berkulit dan bunga-bunga yang harum baunya.” (QS. Ar-Rahman: 12) (Departemen Agama RI, 2015)

Dalam Tafsir Jalalain, *al-ḥabbu ḡul-‘aṣfi* dimaknai dengan biji-bijian yang ada tangkainya. Lalu *ar-raihān* digambarkan sebagai daun-daunan yang harum wanginya. Dalam kitab *Zadul Ma’ad fi Hadi Khoiril ‘Ibad* dijelaskan bahwa penggunaan wewangian akan menimbulkan kesenangan bagi diri sendiri dan orang lain yang bergaul disekitarnya. Tanaman berbau harum yang tumbuh di bumi bisa dimanfaatkan menjadi santapan untuk manusia maupun binatang atau hanya menjadi kesenangan semata bagi manusia (Yasin, 2008). Salah satu daun yang berbau harum—adalah spesies *Ocimum* atau yang dikenal dengan kemangi (Marwat *et al.*, 2009).

Manfaat penelitian ini terhadap kemajuan Islam adalah sebagai berikut:

- Sebagai wahana pengkajian ilmu dan wawasan yang baru bagi kaum muslim tentang potensi pemanfaatan ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) sebagai antioksidan sehingga dapat meningkatkan kesehatan kaum muslim dan tercipta generasi Islam yang bugar dan sehat.
- Sebagai acuan bagi umat muslim yang bergerak dalam bidang penelitian ilmiah untuk meneliti lebih lanjut tentang uji keamanan penggunaan

ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) yang mana nantinya dikemudian hari dapat dikonsumsi dan dikembangkan menjadi sediaan produk praktis contohnya kapsul, sehingga mudah dalam mengonsumsi dan memiliki khasiat yang diinginkan. Hal tersebut nantinya juga memberikan peluang umat muslim dalam memperdagangkan ekstrak daun kemangi (*O. citriodorum*) sehingga diharapkan dapat membantu perekonomian kaum muslim.

- Penelitian ini termasuk *ikhtiar* (usaha) seorang umat muslim dalam menemukan temuan yang bermanfaat bagi umat manusia sehingga menunjukkan bahwa kaum muslim juga mampu menambah pustaka di bidang ilmu pengetahuan.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat berpengaruh terhadap kadar SOD pada organ paru tikus yang dipapar asap rokok.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka saran yang dapat diberikan :

1. Paparan rokok durasi 14 hari belum menurunkan kadar SOD secara bermakna, sehingga perlu dilakukan pemaparan dengan durasi lebih lama untuk membuat penurunan kadar SOD secara signifikan.
2. Belum diketahui jenis senyawa yang berperan dalam menaikkan kadar SOD pada penelitian ini, sehingga perlu dilakukan isolasi senyawa aktif dari ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) untuk mengetahui senyawa yang paling berpengaruh terhadap peningkatan kadar SOD.
3. Perlu dilakukan penelitian dengan kadar dosis yang lebih besar untuk mengetahui dosis toksik dari ekstrak etanol daun kemangi (*O. citriodorum*) dan penelitian lebih lanjut secara bertahap hingga uji klinis sebelum diaplikasikan dan dimanfaatkan oleh masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul Rasheed OF, Al-Rubayee WT. 2013. *Effects of cigarette smoking on lipid peroxidation and antioxidant status in Iraqi men at Baghdad city*. International Journal of Basic and Applied Sciences. Vol 2(1)
- Adwas Almokhtar, Elsayed Ata, Azab Azab, Quwaydir Fawzia. 2019. *Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body*. Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering. 6(1): 43-47.
- Adyttia, Asri. 2014. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Buas-Buas (Premna cordifolia. Linn) Terhadap Kadar MDA Tikus Wistar Jantan Pasca Paparan Asap Rokok*. Pontianak: Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
- Ahmad Syakir. 2014. *Mukhtashar Tafsir Ibnu Katsir Jilid 1*, Jakarta : Darus Sunnah Press
- Ahmed AM. 2013. *Salivary Antioxidants Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in smokers comparing to Non-smokers*. J. Biosci.Res. 4(1):4-9.
- Aji, Maulinda, Amin. 2015. *Isolasi Nikotin Dari Puntung Rokok Sebagai Insektisida*. Jurnal Teknologi Kimia Unimal. 4(1): 100-120
- Akbar Budhi. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Anti fertilitas*. Jakarta: Adabia Press
- Al-Ghurabi. 2014. *Study The Analgesic and Sedative Effect of Ocimum basilicum Alcoholic Extract In Male Rats*. Diyala Agricultural Sciences Journal. 6(1): 9-22
- Anbudhasan P, Surendraraj A, Karkuzhali, Sathishkumar, S. 2014. *Natural antioxidant and its benefits*. International Journal of Food and Nutritional Sciences. 3(6): 226-232
- Arabi M. *Nicotinic infertility: Assessing DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa*. Andrologia. 36 (5) :305-310
- Ariestiningsih, Nihlawati, Handayani. 2018. *Ubi Jalar Ungu Memperbaiki Kadar SOD dan Jumlah Foam Cell Tikus yang Dipapar Asap Rokok*. Nutrire Diaita Jurnal Gizi-Dietetik. 10(1)
- Aryanpur M, Yousefifard, Oraili, Heydari, Dijaziet, Sharifi, et al. 2019. *Effect of passive exposure to cigarette smoke on blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of epidemiologic studies*. BMC Pediatrics. 19(161)

- Ashok PK, Upadhyaya K. 2012. *Tannins Are Astringent*. J Pharmacognosy Phytochemist. 1(3):45-50.
- As-Sa'di. 2016. *Tafsir Al-Qur'an Jilid 3*. Jakarta: DarulHaq
- Athaillah. 2006. *Rasyid Ridha: Konsep Teologi Rasional dalam Tafsir al-Manar Ulama & cendekiawan Muslim*. Jakarta: Erlangga
- Balcombe, Barnard, Sandusky. 2004. *Laboratory Routines Cause Animal Stress*. American Association for Laboratory Animal Science. Vol 43(6)
- Barnoya J, Glantz S. 2005. *Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke*. AHA Journals. Vol 111(20)
- Benavente-Garia O, Catillo, Marin, Ortuno, Del Rio. 1997. *Use and properties of citrus flavonoids*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 45(12)
- Boissier J.R., P. Simon, B. Le Bourhis. 1967. *Experimental psychotropic effect of isomeric cis and trans-anetholes*. Therapie. 22: 309-323.
- Bouayed J., Bohn T. 2010. *Exogenous antioxidants- Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses*. Oxidative medicine and cellular longevity. 3(4)
- BPS Provinsi Jawa Timur. 2017. *Statistik Pemuda Provinsi Jawa Timur 2016*. Surabaya: BPS Provinsi Jawa Timur
- Brewer M. 2011. *Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications*. Comprehensive Review in Food and Food Safety. 10(4)
- Bustan, M.N. 2007. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Rineka Cipta
- Cahyadi, W. 2006. *Bahan Tambahan Pangan*. Jakarta: Bumi Aksara.
- California Environmental Protection Agency. 2005. *Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant*. UCSF: Center for Tobacco Control Research and Education. Diambil dari URL <https://escholarship.org/uc/item/8hk6960q>
- Caleja C, Barros L, Antonio AL, Oliveira MB, Ferreira IC. 2017. *A comparative study between natural and synthetic antioxidants: Evaluation of their performance after incorporation into biscuits*. Food Chem. Vol 216
- Cantin AM. 2010. *Cellular Response to Cigarette Smoke and Oxidants: Adapting to Survive*. American Thoracic Society Journals. Vol 7(6)

- Carvalho do Lago L, Matias, Nomura, Cerchiaro. 2011. *Radical production by hydrogen peroxide/bicarbonate and copper uptake in mammalian cells: Modulation by Cu(II) complexes*. Journal of Inorganic Biology. Vol 105(2)
- Choi Bo-hyun, Kyung-Shin Kang, Mi-Kyoung Kwak. 2014. *Effect of Redox Modulating Nrf2 Activators on Chronic Kidney Disease*. Molecules. Vol 19 (8)
- Conn BJ. 2014. *Ocimum L. (Lamiaceae) in Australia and Papua New Guinea*. J Plant Syst. Vol 17(1)
- Denny A, Buttriss J. 2005. *Plant Food and Health: Focus on Plant Bioactive. British (GB)*. British nutrition foundation.
- Departemen Agama RI. 2015. *Al-Quran Terjemahan*. 2015. Bandung: CV Darus Sunnah
- Desi Nur, Kurniasari, Romdhoni Maulana. 2018. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (Ocimum Basilicum) Terhadap Motilitas Spermatozoa Tikus Putih Galur Wistar Jantan (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Monosodium Glutamate (MSG)*. Saintika Medika. Vol 14(1)
- Dewi Fera. 2016. *Efek Ekstrak Kulit Buah Rambutan Terhadap Jumlah Eritrosit, Kadar Hemoglobin dan Hematokrit Tikus Putih Yang Dipapar Asap Rokok*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang
- Diniatik, Suparman, Dewi, Ibnu Ammar. 2016. *Uji Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Dan Kulit Batang Manggis Garcina Mangostana L*. Pharmacia. Vol 6(1)
- Duhita, Rahmawati. 2019. *Dampak Kesehatan Anak Pada Periode Embrio, Janin, Bayi dan Usia Sekolah dengan Ayah Perokok*. Jurnal Kesehatan Vokasional. 4(1)
- Effendi, Diyan Ermawan, Agung Dwi Laksono, and Eka Denis Machfutra. 2014. *"Diskursus Tentang Rokok."* In *Pro-Kontra Diskursus Rokok Dalam Media Sosial Youtube*. Yogyakarta: Kanisius.
- Erviana, L., Abdul, M., Ahmad, N. 2016. *Uji Aktivitas Antiradikal Bebas Ekstrak Etanol Daun Kemangi (Ocimum basilicum L.) dengan Menggunakan Metode DPPH*. Jurnal Fitofarmaka Indonesia. Vol 3(2)
- Estenbauer, Rothemeder, Waeg. 1991. *Role of Vitamine E in Preventing the Oxidant of Low Density Lipoprotein*. The American Journal of Clinical Nutrition. Vol 53
- Festjens, Berghe, Vandenabeele. 2006. *Necrosis, a well-orchestrated form of cell*

demise: Signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. Biochimica et Biophysica Acta. Vol 1757(9)

Ficarra R., P. Ficarra, S. Tommasini, M. L. Calabr, S. Ragusa, R. Barbera, 1995. *Leaf extracts of some Cordia species: analgesic and anti-inflammatory activities as well as their chromatographic analysis.* Dipartimento Farmacochimico, Universita di Messina, Italy. 50 (4): 245-256.

Finkel T. 2011. *Signal transduction by reactive oxygen species.* J. Cell Biol. Vol 194.

Fitria R.I.N.K, Retno Triandhini, Jubhar C. Mangimbulude, dan Ferry Fredy Karwur 2013. *Merokok dan Oksidasi DNA.* Sains Medika. Vol 5(2)

Fridovich SE, Porter NA. 1981. *Oxidation of arachidonic acid in micelles by superoxide and hydrogen peroxide.* Journal Bioi. Chem. Vol 256(1)

Gavali Y, Deore D, Surwase SP, Zingade U. 2013. *Study of the Serum Superoxide Dismutase Levels in Smoking and Non-Smoking Patients with COPD* .International Journal of Recent Trends in Science And Technology. Vol 5(3)

GBIF Secretariat . 2019. *Ocimum africanum* Lour GBIF Backbone Taxonomy. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2019-10-17.

Geiss O dan Kotzias D. 2007. *Tobacco, Cigarettes and Cigarette Smoke.* Italia : Institute for Health and Consumer Protection

Govaerts R. (ed). 2019. *WCSP: World Checklist of Selected Plant Families* (version Aug 2017). In: Species 2000 & ITIS Catalogue of Life, 2019 Annual Checklist. Digital resource at www.catalogueoflife.org/annual-checklist/2019. Species 2000: Naturalis, Leiden, the Netherlands. ISSN 2405-884X

Gulcin Ilhami. 2012. *Antioxidant activity of food constituents: an overview.* Arch Toxicol. Vol 86

Guyton, Hall. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* Edisi 12. Jakarta : EGC

Hakkim F.L, Arivazhagan, Boopathy. 2008. *Antioxidant property of selected Ocimum species and their secondary metabolite content.* Journal of Medicinal Plants Research Vol. 2(9)

Halliwell B, Gutteridge JMC. 1999. *Free Radicals, other reactive species and disease.* In *free Radicals in Biology Medicine.* New York: Oxford University

- Hasanah Annisa. 2015. *Efek Jus Bawang Bombay Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin*. Ejournal Universitas Muhammadiyah Malang. Vol 11(2)
- Herawati. 2010. *Bahan Yang Mengandung Zat Adiktif Pada Produk Rokok Dan Dampaknya Terhadap Kesehatan*. Yogyakarta: Puslitbang Biomedis dan Farmasi Badan Litbangkes Kemenkes RI
- Hiroe S., S. Fujita, T. Gunji. 1975. *Buku penuntun tentang tata cara pengeringan (curing) tembakau virginia*. The Japan Tobacco & Salt Public Corporation (JTS), Jakarta.
- Ighodaro, Akinloye. 2018. *First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid*. Alexandria Journal of Medicine. Vol 54 (2018)
- Ismail M. 2006. *Central properties and chemical composition of Ocimum basilicum essential oil*. Pharm Biol. Vol 44
- Iswara, Arya. 2009. *Pengaruh Pemberian Antioksidan Vitamin C dan E Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Terpapar Allethrin*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
- Izyumov, D. S., Domnina, L. V., Nepryakhina, O. K., Avetisyan, A. V., Golyshev, S. A., Ivanova, O. Y., Chernyak, B. V. 2010. *Mitochondria as source of reactive oxygen species under oxidative stress. Study with novel mitochondria-targeted antioxidants - The "Skulachev- Ion" derivatives*. Biochemistry (Moscow). Vol 75(2)
- Jaya M. 2009. *Pembunuh Berbahaya Itu Bernama Rokok*. Sleman: Riz'ma
- Jenifer HD, Bholia S, Kalburgi V, Warad S, Kokatnur VM. 2015. *The Influence of Cigarette Smoking on Blood and Salivary Superoxide Dismutase Enzyme Levels Among Smokers and Nonsmokers-A Cross Sectional Study*. Journal of Traditional and Complementary Medicine. Vol 5(2)
- John, Sealander. 1956. *Influence of Temperature Stress on Uptake of P³² in the Rat*. Americal Journal of Physiology. Vol 186(2)
- Joseph, Puttaswamy, Krovvidi, 2013. *Non-respiratory functions of the lung*. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. Vol 13(3)
- Kabel, Ahmed M. 2014. *Free Radicals and Antioxidant: Role of Enzymes and Nutrition*. World Journal Nutrition and Health. Vol 2 (3)

- Kaleta D, Dabrowska T M, Zaborszczyk E D, Fronczak A. 2012. *Determinants of Heavy Smoking: Results From The Global Adult Tobacco Survey In Poland (2009-2010)*. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. Vol 25(1)
- Kalita, J., Mohamed, L. 2013. *Commercial Potentialities of Essential Oil of Ocimum Members Growing in North East India*. International Journal of Pharmacy & Life Sciences. Vol 4(4)
- Kamceva, Gordana. 2016. *Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease*. Macedonian journal of medical sciences. Vol 4(4)
- KEMENKES. 2018. *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengemangan kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- KEMENKES. 2015. *Riset Kesehatan Dasar 2015*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengemangan kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- KEMENKES. 2013. *INFODATIN-Hari Tanpa Tembakau Sedunia*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengemangan kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- Kementrian Agama RI. 2010. *Al-qur'an Dan Tafsirnya, Jilid VIII*. Jakarta: Lentera Abadi
- Kim, Hyun Ju and Nosratola D. Vaziri. 2010. *Contribution of Impaired Nrf2-Keap1 Pathway to Oxidative Stress and Inflammation in Chronic Renal Failure*. American Journal of Physiology: Renal Physiology. Vol 298(3)
- Kinnula V.L., & Crapo J.D. 2003. *Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases*. American journal of respiratory and critical care medicine. Vol 167 (12).
- Koolhaas, De Boer, De Rutter, Meerlo, Sgoifo. 1997. *Social Stress in Rats and Mice*. Journal of Physiological Sciences. Vol 161
- Konczak I, Zhang W. 2004. *Anthocyanins- more than nature's colour*. J Biomed Biotechnol. 5 :239–240.
- Kothari S, Thompson A, Agarwal A, Plessis SS. 2010. *Free radicals: Their beneficial and detrimental effects on sperm function*. Indian Journal of Experimental Biology. Vol 48(5)
- Kurniawan S.S. 2003. *Pemerintah Batalkan Batasan Tar dan Nikotin Rokok*. Jakarta: Majalah Tempo.
- Kusuma, W. 2010. *Efek ekstrak daun kemangi (Ocimum sanctum L.) terhadap kerusakan hepatosit mencit akibat minyak sawit dengan pemanasan*

berulang. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

- Kusuma, Yuwono. Wulan, 2012. *Studi Kadar Nikotin dan Tar Sembilan Merk Rokok Kretek Filter yang Beredar di Wilayah Kabupaten Nganjuk*. J. Tek. Pert. Vol 5(3)
- Laughton MJ, Halliwell B, Evans PJ, Robin J, Hoult S. 1989. *Antioxidant and pro-oxidant actions of the plant phenolics quercetin, gossypol and myricetin: effects of lipid peroxidation, hydroxyl radical generation and bleomycin-dependent damage to DNA*. Biochem Pharmacol. Vol 38(17)
- Lourenço S. C., Moldão-Martins M., Alves V. D. 2019. Antioxidants of Natural Plant Origins: From Sources to Food Industry Applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*. Vol 24(22)
- Lei XG. 2002. *In vivo antioxidant role of glutathione peroxidase: evidence from knockout mice*. Methods Enzymol. Vol 347: 213-25.
- Liu Q., Gao Y., & Ci X. 2019. *Role of Nrf2 and Its Activators in Respiratory Diseases*. Oxidative medicine and cellular longevity. Vol 2019
- Lung Jackie, Destiani. 2017. *Uji Aktivitas Antioksidan Vitamin A, C, E Dengan Metode DPPH*. Jurnal Farmaka Suplemen. Vol 15(1)
- Mahidin, Maulanam Susiyadi. 2018. *The Effect Of Extract Etanol Of Basil Leaf (Ocimum Basilicum) To The Number Of White Galur Wistar Mael Rat Cells Spermatogenic (Rattus Norvegicus) Induced With Monosodium Glutamate*. Herb Medicine Journal. Vol 1(1)
- Mahmud M H. 2007. *Kesehatan Islami Mukjizat Kedokteran Nabi*. Jakarta: QultumMedia
- Marciniak A, Brzezczynska J, Gwozdzinski K, Jegier A. 2009. *Antioxidant capacity and physical exercise*. Biology of Sport. Vol 26(3)
- Martin M A, et al, 2008. *Cocoa flavonoids up-regulate antioxidant enzyme activity via the ERK1/2 pathway to protect against oxidative stress-induced apoptosis in HepG2 cells*. Journal of Nutritional Biochemistry. Vol 21(3)
- Marwat S.K., Khan, M.A., Rehman F., Bhatti, I.U. 2009. *Aromatic Plant Species Mentioned in the Holy Qura' and Ahadith and Their Ethnomedicinal Importnace*. Pakistan Journal of Nutrition. Vol 8(5)
- Mead D. 2014. *Basils (Ocimum spp.) in Indonesia*. Sulang Lang Data and Work Papers: Topics in Lexicography. 1:1–10.

- Mirvaghefi A, Ali M, Asadi F. 2015. *Effects of Vitamin E, Selenium and Vitamin C on Various Biomarkers Following Oxidative Stress Caused by Diazinon Exposure in Rainbow Trout*. Journal of Aquaculture & Marine Biology. Vol 2(4)
- Molina DK, DiMaio VJ. 2015. *Normal Organ Weights in Women: Part II-The Brain, Lungs, Liver, Spleen, and Kidneys*. The American Journal of forensic medicine and pathology. Vol 36(3)
- Murray, Granner, Rodwel. 2014. *Biokimia harper* (27 ed.). Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Museum national d'Histoire naturelle. 2019. *The vascular plants collection (P) at the Herbarium of the Muséum national d'Histoire Naturelle (MNHN - Paris)*. Version 69.137. Occurrence dataset <https://doi.org/10.15468/nc6rxy> accessed via GBIF.org on 2019-10-17. <https://www.gbif.org/occurrence/437161187>
- Muslim. 2017. *Ekstrak Daun Kemangi (Ocimum sanctum) Sebagai Hepatoprotektor Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Mencit (Mus musculus) yang Dinduksi Isoniazid*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Muthmainnah, Syarifah, dan Mulyono. 2014. *Analisis Fisis Membran Biofilter Asap Rokok Berbahan Biji Kurma Untuk Menangkap Radikal Bebas*. Jurnal Neutrino. Vol 7(1)
- Naeem Zahid. 2015. *Second-hand Smoke- Ignored Implications*. International Journal of Health Science 9(2)
- Nadia, Lula. 2016. *Pengaruh Negatif Merokok terhadap Kesehatan dan Kesadaran Masyarakat Urban*. Artikel. Universitas Terbuka, Tangerang Selatan. pp. 77-104
- Nasser A, Salah, Regassa, Alhakimy, Zhang. 2018. *Smoking prevalence, attitudes and associated factors among students in health-related Departments of Community College in rural Yemen*. Tobacco Induced Diseases. 16(July): 31.
- Neradil J, Veselska, J. Slanina. 2003. *UVC-protective effect of caffeic acid on normal and transformed human skin cells in vitro*. Folia. Biol. (Praha). Vol 49(5)
- Nurjanah, Kresnowati L., Mufid, A. 2014. *Gangguan Fungsi Paru Dan Kadar Cotinine Pada Urin Karyawan Yang Terpapar Asap Rokok Orang Lain*. Jurnal Unnes Kesmas. Vol 10(1)
- Nurrahmah. 2014. *Pengaruh Rokok terhadap Kesehatan dan Pembentukan*

Karakter Manusia. Prosiding Seminar Nasional Universitas Cokroaminoto Palopo. Vol 1(1)

- Olsson Bo, Bondesson, Borgström, Edsbaecker, Eirefelt, Ekelund, *et al.* 2015. *Chapter 2 Pulmonary Drug Metabolism , Clearance , and Absorption*. Swedia: Controlled Release Society
- Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky. 2007. *Mitochondria, oxidative stress and cell death*. Apoptosis. Vol 12(5)
- Patel DS, Khare PK, Chaurasia B. 2015. *Identification of morphologically close species of Ocimum L. on the basis of seed characters*. Indian J Plant Sci. Vol 4
- Paton A, Harley MR, Harley MM. 1999. *Ocimum—an Overview of Relationships and Classification*. Amsterdam (DE): Hardman, Hardwood Academic.
- Paulsen F.& J. Waschke. 2012. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia: Anatomi Umum dan Muskuloskeletal*. Jakarta : EGC.
- Pemerintah Indonesia. 1999. *Peraturan Pemerintah RI tentang Pengamanan Rokok Bagi Kesehatan Tahun 1999, No. 81*. Jakarta: Sekretariat Negara
- Permana, Vian Arif. 2007. *Profil Imunohistokimia Antioksidan Cooper,Zinc-Superoxide Dismutase (Cu,Zn-SOD) pada Jaringan Ginjal Tikus dengan Pemberian Isoflavon Kedelai, Vitamin E, dan Mineral Zn*. Skripsi. Tidak diterbitkan Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Phaniendra Alugoju, Jestadi Dinesh, dan Periyasamy Latha. 2014. *Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases*. Indian Journal of Clinical Biochemistry. Vol 30(1)
- Politycka B, Golcz A. 2004. *Content of chloroplast pigments and anthocyanins in the leaves of Ocimum basilicum L. depending on nitrogen doses*. Folia Hortic. Vol 16(1)
- Porth C.M. 2015. *Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states*. Edisi 4. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Pradono J., Kristanti Ch. 2003. *Perokok Pasif Bencana Yang Terlupakan*. Buletin Penelitian Kesehatan. Vol 31(4)
- Prayitno, Kusnadi, Murtini. 2015. *Pengaruh Ekstrak Etanol 90% Daun Sirih Merah terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Superoksida Dismutase (SOD) Mencit Tikus yang Dipapar Asap Rokok*. Journal of Chemistry. Vol 6(1)
- Procházková, Boušová, Wilhelmová. 2011. *Antioxidant and Prooxidant*

Properties of Flavonoids. Elsevier. Vol 82

- Putra Y. 2014. *Pengaruh rokok terhadap jumlah sel spermatozoa mencit jantan (Mus Musculus, Strain Jepang)*. Jurnal Saintek. Vol 6(1)
- Rahman, Khalid. 2007. *Studies On Free Radicals, Antioxidant, and Co-factors*. Clin Interv Aging. Vol 2(2)
- Raju SA. 1989. *Reproductive Ecology of Ocimum americanum L. and O. basilicum L. (Lamiaceae) in India*. Plant Species Biol. 4:107–116.
- Ryan M. J., Dudash H. J., Docherty M., Geronilla K. B., Baker B. A., Haff G. G, et al. 2010. *Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and positive muscle work in chronically loaded muscles of aged rats*. Experimental gerontology. Vol 45(11)
- Rizvi Saliha, Raza, dan Mahdi. 2014. *The Role of Vitamin E In Human and Some Disease*. Sultan Qaboos University Medical Journal. Vol.14(2)
- Ryter Stefan, Kim Hong, Hoetzel, Park Jeong, Nakahira, Wang, et al. 2007. *Mechanisms of Cell Death in Oxidative Stress*. Antioxidants & Redox Signaling. Vol 9(1)
- Safwan, Sugara T, Rohmi MK. 2016. *Pengaruh Ekstrak Daun Kemangi (Ocimum sanctum L.) Terhadap Motilitas Dan Konsentrasi Spermatozoa Mencit Jantan (Mus musculus)*. Jurnal Ilmiah Ibnu Sina. Vol 1(2)
- Sajjadi, S. E. 2006. *Analysis of the essential oils of two cultivated basil (Ocimum basilicum L.) from Iran*. Daru. Vol 14(3)
- Sakkas, H., Chrissanthy, P. 2017. *Antimicrobial Activity of Basil, Oregano and Thyme Essential Oils*. Journal of Microbiology and Biotechnology. Vol 27(3)
- Sarkar, Atreyi & Ghosh, Uma. 2016. *Natural Antioxidants -The Key to Safe and Sustainable Life*. International Journal of Latest Trends in Engineering and Technology. Vol 6
- Savira Intan. 2012. *Pengaruh Ekstrak Daun Kemangi (Ocimum sanctum) terhadap Penurunan Kadar SGPT Tikus Putih (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Parasetamol*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Santo A, Zhu Hong, Li R. 2016. *Free Radicals: From Health to Disease*. Reactive Oxygen Species. Vol 2(4)
- Santos A, Arrigoni-blank, Filho, de Santana, Alexandria Santos, Alves, et al. 2015. *Chemical diversity in basil (Ocimum sp.) germplasm*. Sci world J. Vol 2015

- Santos, F.A., V.S. Rao. 2000. *Anti-inflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils*. *Phytother Res.* Vol 4
- Sarkar, Atreyi dan Gosh, Uma. 2016. *Natural Antioxidants - The Key to Safe and Sustainable Life*. *International Journal of Latest Trends in Engineering and Technology (IJLTET)*. Vol 6(3)
- Seeram N.P., L.S. Adams, S.M. Henning. 2005. *In-vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice*. *J.Nutr.Biochem.* Vol 16(6)
- Shah, Khan Muhammad, Khan Saezamin, Ahmad, Alhidary, Khan Rifat, Shao. 2016. *Effect of different levels of alpha tocopherol on performance traits, serum antioxidant enzymes, and trace elements in Japanese quail (Coturnix coturnix japonica) under low ambient temperature*. *Revista Brasileira de Zootecnia*. Vol 45(10)
- Sherwood, L., 2016. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi VIII. Jakarta : EGC
- Sihombing Marice., Notohartoyo Indirawati. 2015. *Gambaran Sosiodemografi Perokok Pasif dengan ISPA dan Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian ISPA pada Balita di Indonesia*. *Jurnal Ekologi Indonesia*. Vol 14(4)
- Sikorska Jaroszyńska, Mielnik Błaszczak M, Krawczyk D, Nasiłowska Barud, Błaszczak J. 2012. *Passive smoking as an environmental health risk factor*. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Vol 19(3)
- Simon JE, Morales MR, Phippen WB, Vieira RF, Hao Z. 1999. *Basil: a source of aroma compounds and a popular culinary and ornamental herb*. *Jules Janick*. Vol 45
- Sitepoe M. 2000. *Kekhususan rokok Indonesia*. Jakarta: PT Gramedia
- Soeatmaji DW. 1998. *Peran stress oksidatif dalam patogenesis angiopati mikro dan makro DM*. *Medica*. 5(24): 318-325
- Soetiarto. 1995. *Mengenal Lebih Jauh Rokok Kretek*. *Media Litbangkes*. 5(4).
- Stanko CK, Liber Z, Politeo O, Strikic F, Kolak I, Milos M, et al. 2011. *Molecular and chemical characterization of the most widespread Ocimum species*. *Plant Syst E*. Vol 294(3)
- Subandrate, Safyudin, Arifin, Mutmainah Oktalisa, Wenni. 2015. *Kadar Superoksida Dismutase Mahasiswa Perokok Di Program Studi Pendidikan*

Dokter Universitas Sriwijaya. Jurnal Kedokteran Yarsi. Vol 23(2)

- Suhartono. 2016. *Toksisitas Oksigen Reaktif dan Antioksidan Di Bidang Kedokteran dan Kesehatan*. Yogyakarta: Gosyen Publishing.
- Supari. 1996. “Radikal Bebas dan Patofisiologi Beberapa Penyakit” dalam: *Prosiding Seminar Senyawa Radikal dan Sistem Pangan: Reaksi Biomolekuler, Dampak terhadap Kesehatan dan Penangkalan*. Pusat Studi Pangan dan Gizi IPB dan Kedubes Prancis-Jakarta
- Susanna D, Hartono B, dan Fauzan H. 2003. *Penentuan Kadar Nikotin dalam Asap Rokok*. Makara Kesehatan. Vol 7(2)
- Susanto, L.R.D., Nuryanti, A., Wahyudi, I.A. 2013. *Efek Minyak Atsiri Daun Kemangi (Ocimum Basilicum L.) Sebagai Agen Penghambat Pembentukan Biofilm Streptococcus Mutans, Bagian Biomedika*. Insisiva Dental Journal . Vol 2(1).
- Syaripuddin Said. 2016. Elastisitas Syari’at Islam dalam Perubahan Sosial. *Jurnal of Islamic Law*. Vol 15(1)
- Thabrew M, Samarawickrema, Chandrasena, Jayasekera. 1999. Effect of Oral Supplementation With Vitamin E on the Oxido-Reductive Status of Red Blood Cells in Normal Mice and Mice Subject to Oxidative Stress by Chronnic Administration of Adriamycin. *Ann Clin Biochem*. Vol 36
- Tobacco Control Support Centre. 2015. *Bunga Rampai Fakta Tembakau dan Permasalahannya di Indonesia Tahun 2014*. Jakarta: Tobacco Control Support Centre
- Toha, Diki, Utami, Dwisatyadini, Kurniawati, dan Heny. 2016. *Peran Matematika, Sains, dan Teknologi dalam Mendukung Gaya Hidup Perkotaan (Urban Lifestyle) yang Berkualitas*. Tangerang Selatan: Universitas Terbuka.
- Tirtosastro S, Murdiyati A S. 2010. *Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok*. Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri. 2 (1) :33-43
- Tso, T.C. 1999. *Seed to smoke. Tobacco: Producti-on, chemistry, and technology*. Nlackwell Sci. p.1–31.
- Turpaev, K.T. 2013. *Keap1-Nrf2 Signaling Pathway: Mechanisms of Regulation and Role in Protection of Cells Against Toxicity Caused by Xenobiotics and Electrophiles*. *Biochemistry (Moscow)*. 78 (2): 111-126
- Ugochukwu O, Anyadike N, Okaforchidimma, Dioka CE, Meludu SC. 2017. *Evaluation of total antioxidant status, superoxide dismutase and malondialdehyde in apparently healthy active tobacco smokers in Nnewi*

- Metropolis, South East, Nigeria. Journal of Scientific & Innovative Research.* 6(3). 105-112
- Umar Anandini, Subakir and Suhardjono, Suhardjo. 2011, *Perbandingan Ekstrak Daun Kemangi (Ocimum basilicum L.) dengan Ketokonazol 2% dalam Menghambat Pertumbuhan Candida sp. pada Kandidiasis Vulvovaginalis.* Artikel Penelitian. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Umar Fathia. 2015. *Manfaat Ekstrak Daun Kemangi (Ocimum sanctum) terhadap Gambaran Histopatologis Sel Otot Jantung Tikus Wistar Jantan Akibat Pemakaian Minyak Goreng Berulang.* Jurnal Kesehatan dan Agromedicine. Vol 2(4)
- Valenzuela, Nieto. 1996. *Synthetic And Natural Antioxidants: Food Quality Protectors.* Grasas y Aceites. Vol 47
- Venkatesh, Disha. 2011. *A Review of the Physiological Implications of Antioxidants in Food.* Skripsi. Tidak diterbitkan. Worcester: Institut Politeknik Worcester
- Vieira RF, Grayer RJ, Paton AJ. 2003. *Chemical profiling of Ocimum americanum using external flavonoids.* Phytochemistry. 63:555–567.
- Vieira RF, Simon JE. 2006. *Chemical characterization of basil (Ocimum spp.) based on volatile oils.* Flavour Fragr J. 21:214–221.
- Vinnata, Salni, Nita. 2018. *Pemberian Fraksi Daun Kemangi (Ocimum americanum L.) terhadap Spermatozoa Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus).* Jurnal Kesehatan. Vol 9(3)
- Vuokko, Kinnula dan James. 2003. *Superoxide Dismutases in the Lung and Human Lung Diseases.* Am J Respir Crit Care Med. 167: 1600–1619.
- Wang, G., Mohammadtursun, N., Sun, J., Lv, Y., Jin, H., Lin, J., et al. 2018. *Establishment and Evaluation of a Rat Model of Sidestream Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Frontiers in physiology. Vol 9 (58)
- Wardoyo, S.T.H. 1996. *Bahaya Perokok Pasif.* Bandung: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Wibowo, Wiwit Mukti. 2012. *Pengaruh Pemberian Vitamin E (α-Tocoferol) dalam Media DMEM (Dulbeccos Modified Eagles Medium) Terhadap Proliferasi Sel Paru-paru Fetus Hamster Kultur Primer.* Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

- Wicaksono. 2015. *Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Manggis (Gracinia mangostana L) Terhadap Jumlah dan Motilitas Spermatozoa pada Tikus Putih Jantan yang Diberi Paparan Gelombang Elektromagnetik Handphone Periode Kronik*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Widyanti Alfreda, Ardiaria Martha, Widyastuti Nurmasari. 2019. *Pengaruh Pemberian Ubi Jalar Ungu (Ipomoea batatas L.Poir) Terhadap Kadar Superoksida Dismutase (SOD) Tikus Wistar Jantan (Rattus Norvegicus) Yang Dipapar Asap Rokok*. Jurnal Gizi Indonesia. Vol 8 (1)
- Winarsi H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius.
- World Health Organization, 2013. *World Health Statistic 2013*. New York: WHO Publication.
- World Health Organization. 2012. *Global Adult Tobacco Survey: Indonesia Report*. Jakarta: WHO
- Wulandari. 2016. *Efek Ekstrak Kulit Buah Rambutan Terhadap Kadar MDA dan SOD Tikus yang Dipapar Asap Rokok*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Univeristas Negeri Malang
- Xing Hai, Cai Yong, Wang Xian, Wang Lin, Wang Guan, Chen Jian. 2015. *The Cytoprotective Effect of Hyperoside against Oxidative Stress Is Mediated by the Nrf2-ARE Signaling Pathway through GSK-3 β Inactivation*. Plos One. Vol 10(12)
- Yamauchi R. 1997. *Vitamin E: Mechanism of Its Antioxidant Activity*. Food Sci Technol. Vol 3(4)
- Yasin, As'ad. 2008. *Tafsir Fi Dzilalil Qur'an*. Jakarta : Gema Insani
- Yen GC, Duh PD, Tsai HL, Huang SL. 2003. *Pro-oxidative properties of flavonoids in human lymphocytes*. Biosci Biotechnol Biochem. Vol 67
- Yokus B, N. Mete, U.D. Cakir, G. Toprak. 2005. *Effects of Active and Passive Smoking on Antioxidant Enzymes and Antioxidant Micronutrients*. Biotechnology & Biotechnological Equipment. Vol 19(3)
- Younus, Hina. 2018. *Therapeutic potentials of superoxide dismutase*. International journal of health sciences. Vol 12 (3)
- Yunarsa, Adiatmika. 2018. *Kadar antioksidan superoksida dismutase (SOD) hati tikus pada aktivitas fisik berat*. E-Jurnal Medika Udayana. 7(4)
- Yuslianti, E. R. 2018. *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*. Yogyakarta: Deepublish Publisher

Zuo Li, He Feng, Sargakis, Koozehchian, Stimpfl, Rong Yi, *et al.* 2014. *Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments.* American Journal of Physiological. 307(3)



LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethical Clearance* dari KEPK FKIK UIN Maliki Malang

	<p style="text-align: center;">FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN</p> <p style="text-align: center;">Gedung Klinik UMMI H 2 Jalan Gajayana No. 50, Dinoyo, Kec Lowokwaru, Kota Malang E-mail: kepk.fkik@uin-malang.ac.id - Website : http://www.kepk.fkik.uin-malang.ac.id</p>
	<p style="text-align: center;">KETERANGAN KELAIKAN ETIK (ETHICAL CLEARANCE) No. 016/EC/KEPK-FKIK/2020</p>

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG TELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN :

Judul Pengaruh Pemberian ekstrak etanol Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar SOD, Kadar MDA, Kadar TNF- α , Kadar Hemoglobin, Jumlah dan Morfologi Eritrosit, Jumlah Neutrofil, serta Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar Jantan Setelah Paparan Asap Rokok

Peneliti

- Shanaz Hanani Tazuyyun
- Aldita Husna Violita
- Taufiq Basuki Putra
- Rithio Chandraca Islamy
- Tiara Yudha Puspita
- Safira dita Arviana

Unit / Lembaga Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Tempat Penelitian Materia Medica Batu, Laboratorium Hewan Coba, Laboratorium Histologi dan Laboratorium Fitokimia FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, Laboratorium Patologi Klinik dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Laboratorium Biomolekuler Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya

DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN TERSEBUT TELAH MEMENUHI SYARAT ATAU LAIK ETIK.

Mengetahui,
 Dekan FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Malang,
 Ketua

21 JAN 2020


 Prof. Dr. H. Bambang Pardjianto, SpB, SpBP-RE(K)
 NIP. 201612013145


 dr. Avin Azzur F, MBIomed
 NIP. 19800203200912 2 002

Keterangan:

- Keterangan Laik Etik Ini berlaku 1 (satu) tahun sejak tanggal dikeluarkan.
- Pada akhir penelitian, laporan Pelaksanaan Penelitian harus diserahkan kepada KEPK-FKIK dalam bentuk *soft copy*.
- Apabila ada perubahan protokol dan/atau Perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol).

Lampiran 2. Hasil Determinasi Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*)



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
UPT LABORATORIUM HERBAL MATERIA MEDICA BATU
Jalan Labor No.87 Telp. (0341) 593396
KOTA BATU 65313

Nomor : 074/035A / 102.7 / 2020
Sifat : Biasa
Perihal : Determinasi Tanaman Kemangi

Menerima permohonan saudara :

Nama : SAFIRA DITA ARVIANA
NIM : 16910048
Fakultas : FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

1. Perihal determinasi tanaman kemangi

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Lamiales
Suku	: Lamiaceae
Marga	: Ocimum
Jenis	: <i>Ocimum citriodorum</i> Sims.
Sinonim	: <i>Ocimum officinarum</i> Lour.; <i>Ocimum citriodorum</i>
Nama Daerah	: Kemangi, sarawung (Sunda), lampex.
Kunci Determinasi	: 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14a-16a-239b-243b-244b-248b-249b-250b-266b-267b-273b-276b-278b-279b-282a-1a-2b-4b-6b-7b-8.
2. Morfologi : Habitus: Terna, tinggi 60-70cm. Batang: Halus dengan daun pada setiap ruas. Daun: Hijau muda, bentuk oval, panjang 3-4cm, berambut halus di permukaan bagian bawah, aromanya khas, kuat namun lembut dengan sentuhan aroma limas. Bunga: Putih, kurang menarik, tersusun dalam tandan, bila dibuahkan berbunga, maka pertambahan daun lebih sedikit dan tanaman cenderung cepat menua dan mati.
3. Bagian yang digunakan : Daun.
4. Penggunaan : Penelitian.
5. Daftar Pustaka
 - Van Steenis, C.G.G. 2008. *FLORA: umum, Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 07 Januari 2020
An. Kepala UPT Lab. Herbal Materia Medica Batu
Kepala Seksi Pelayanan Laboratorium Herbal,

Etnia Rahmawati, S.Farm., Apt.
NIP.19900430 201403 2 002

Lampiran 3. Data nilai absorbansi spektrofotometer

No	Kode Sampel	Absorbansi	No	Kode Sampel	Absorbansi
1	N1	0,235	16	50-1	0,237
2	N2	0,218	17	50-2	0,227
3	N3	0,216	18	50-3	0,212
4	N4	0,224	19	50-4	0,214
5	N5	0,229	20	100-1	0,217
6	K-1	0,198	21	100-2	0,197
7	K-2	0,242	22	100-3	0,243
8	K-3	0,277	23	100-4	0,202
9	K-4	0,214	24	100-5	0,171
10	K-5	0,256	25	200-1	0,215
11	K+1	0,337	26	200-2	0,198
12	K+2	0,198	27	200-3	0,422
13	K+3	0,216	28	200-4	0,228
14	K+4	0,194	29	200-5	0,225
15	K+5	0,197	30	Kontrol	0,477

Lampiran 4. Hasil Pengukuran Kadar SOD Paru

No	Kode Sampel	Kadar SOD (%)	No	Kode Sampel	Kadar SOD (%)
1	N1	51,033	13	50-1	50,314
2	N2	54,298	14	50-2	52,411
3	N3	53,040	15	50-3	55,555
4	N4	52,000	16	50-4	55,140
5	K-1	49,270	17	100-1	54,140
6	K-2	42,030	18	100-2	58,700
7	K-3	55,140	19	100-3	57,652
8	K-4	44,44	20	100-4	64,151
9	K+1	58,490	21	200-1	55,030
10	K+2	54,717	22	200-2	58,505
11	K+3	59,329	23	200-3	52,201
12	K+4	58,700	24	200-4	53,030



Lampiran 5. Analisis Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar SOD Paru Tikus Setelah Paparan Asap Rokok

1. Analisa Deskriptif

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Kontrol Normal	4	52.5928	1.40144	.70072	51.03	54.30
Kontrol Positif	4	57.8090	2.09193	1.04596	54.72	59.33
Kontrol Negatif	4	47.7210	5.78985	2.89493	42.03	55.14
Perlakuan 1 50 mg/kgBB (%)	4	53.3550	2.46069	1.23035	50.31	55.56
Perlakuan 2 100 mg/kgBB (%)	4	58.7525	4.01588	2.00794	54.51	64.15
Perlakuan 3 200 mg/kgBB (%)	4	54.6915	2.80598	1.40299	52.20	58.51
Total	24	54.1536	4.78571	.97688	42.03	64.15

2. Hasil Pengujian Normalitas Data

Kelompok	Sig Shapiro Wilk	Keterangan
Normal	0,965	Normal
K-	0,074	Normal
K+	0,763	Normal
P1	0,459	Normal
P2	0,756	Normal
P3	0,545	Normal

Ket :

Normal : diberi aquadest ; K- : dipapar asap rokok dan diberi aquadest selama 14 hari; K+ : dipapar asap rokok dan diberi antioksidan berupa Vitamin E dosis 1,44 mg/hari ; P1 : dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 50 mg/kgBB selama 14 hari ; P2 : dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 100 mg/kgBB selama 14 hari ; P3 : dipapar asap rokok serta diberi ekstrak daun kemangi 200 mg/kgBB selama 14 hari

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SOD	Kontrol Normal	.164	4	.	.991	4	.965
	Kontrol Positif	.378	4	.	.782	4	.074
	Kontrol Negatif	.214	4	.	.957	4	.763
	Perlakuan 1 50 mg/kgBB (%)	.266	4	.	.906	4	.459
	Perlakuan 2 100 mg/kgBB (%)	.255	4	.	.956	4	.756
	Perlakuan 3 200 mg/kgBB (%)	.223	4	.	.921	4	.545

3. Hasil Pengujian Homogenitas Data

Homogeneous Subsets

SOD

Tukey HSD^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Kontrol Negatif	4	47.7210	
Kontrol Normal	4	52.5928	52.5928
Perlakuan 1 50 mg/kgBB (%)	4	53.3550	53.3550
Perlakuan 3 200 mg/kgBB (%)	4	54.6915	54.6915
Kontrol Positif	4		57.8090
Perlakuan 2 100 mg/kgBB (%)	4		58.7525
Sig.		.088	.161

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

Variabel	Sig Levene's Test	Keterangan
Kadar SOD	0,137	Homogen

4. Uji Anova

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	317.014	5	63.403	5.441	.003
Within Groups	209.755	18	11.653		
Total	526.769	23			

Hasil One Way ANOVA Kadar SOD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Perlakuan	317,014	5	63,403	5,441	0,003
Error	209,755	18	11,653		
Total	526,769	23			

5. Uji Post Hoc (Tukey)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SOD

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Normal	Kontrol Positif	-5.21625	2.41382	.302	-12.8875	2.4550
	Kontrol Negatif	4.87175	2.41382	.370	-2.7995	12.5430
	Perlakuan 1 50 mg/kgBB (%)	-.76225	2.41382	1.000	-8.4335	6.9090
	Perlakuan 2 100 mg/kgBB (%)	-6.15975	2.41382	.161	-13.8310	1.5115
	Perlakuan 3 200 mg/kgBB (%)	-2.09875	2.41382	.949	-9.7700	5.5725
Kontrol Positif	Kontrol Normal	5.21625	2.41382	.302	-2.4550	12.8875
	Kontrol Negatif	10.08800*	2.41382	.006	2.4168	17.7592
	Perlakuan 1 50 mg/kgBB (%)	4.45400	2.41382	.464	-3.2172	12.1252

	Perlakuan 2 100 mg/kgBB (%)	-.94350	2.41382	.999	-8.6147	6.7277
	Perlakuan 3 200 mg/kgBB (%)	3.11750	2.41382	.786	-4.5537	10.7887
Kontrol Negatif	Kontrol Normal	-4.87175	2.41382	.370	-12.5430	2.7995
	Kontrol Positif	-10.08800*	2.41382	.006	-17.7592	-2.4168
	Perlakuan 1 50 mg/kgBB (%)	-5.63400	2.41382	.231	-13.3052	2.0372
	Perlakuan 2 100 mg/kgBB (%)	-11.03150*	2.41382	.003	-18.7027	-3.3603
	Perlakuan 3 200 mg/kgBB (%)	-6.97050	2.41382	.088	-14.6417	.7007
Perlakuan 1 50mg/kgBB (%)	Kontrol Normal	.76225	2.41382	1.000	-6.9090	8.4335
	Kontrol Positif	-4.45400	2.41382	.464	-12.1252	3.2172
	Kontrol Negatif	5.63400	2.41382	.231	-2.0372	13.3052
	Perlakuan 2 100 mg/kgBB (%)	-5.39750	2.41382	.270	-13.0687	2.2737
	Perlakuan 3 200 mg/kgBB (%)	-1.33650	2.41382	.993	-9.0077	6.3347
Perlakuan 2 100mg/kgBB (%)	Kontrol Normal	6.15975	2.41382	.161	-1.5115	13.8310
	Kontrol Positif	.94350	2.41382	.999	-6.7277	8.6147
	Kontrol Negatif	11.03150*	2.41382	.003	3.3603	18.7027
	Perlakuan 1 50 mg/kgBB (%)	5.39750	2.41382	.270	-2.2737	13.0687
	Perlakuan 3 200 mg/kgBB (%)	4.06100	2.41382	.559	-3.6102	11.7322
Perlakuan 3 200mg/kgBB (%)	Kontrol Normal	2.09875	2.41382	.949	-5.5725	9.7700
	Kontrol Positif	-3.11750	2.41382	.786	-10.7887	4.5537
	Kontrol Negatif	6.97050	2.41382	.088	-.7007	14.6417
	Perlakuan 1 50 mg/kgBB (%)	1.33650	2.41382	.993	-6.3347	9.0077
	Perlakuan 2 100 mg/kgBB (%)	-4.06100	2.41382	.559	-11.7322	3.6102

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian

Proses Pengeringan Daun Kemangi



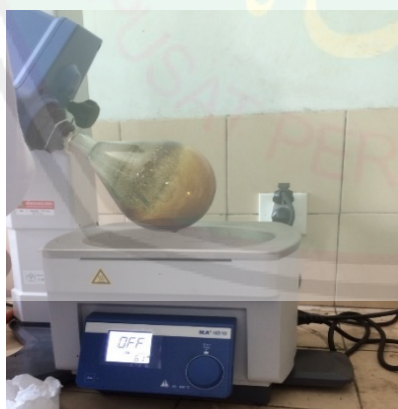
Daun Kemangi Kering yang Siap Diekstraksi



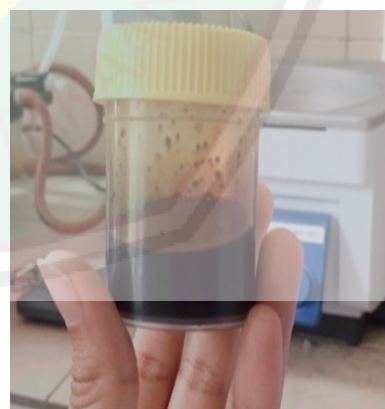
Hasil Ekstrak Etanol Cair Daun Kemangi



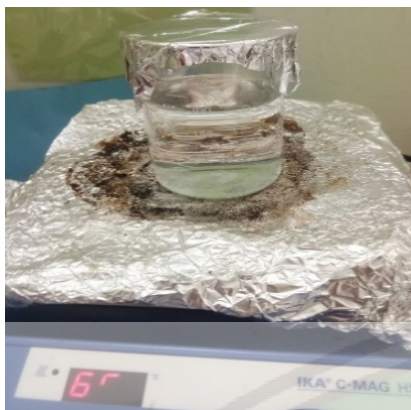
Proses Penyaringan Ekstrak Etanol Cair Daun Kemangi



Proses Penguapan Etanol dengan Rotary Evaporator



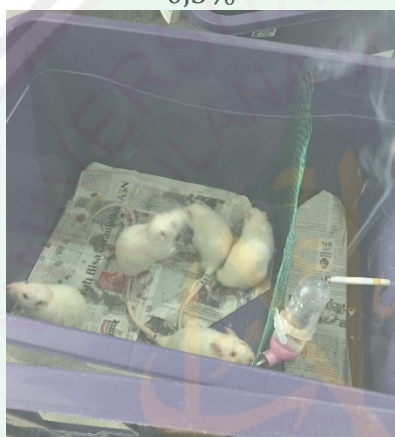
Hasil Ekstrak Etanol Kental Daun Kemangi



Proses Pembuatan Larutan Na CMC
0,5%



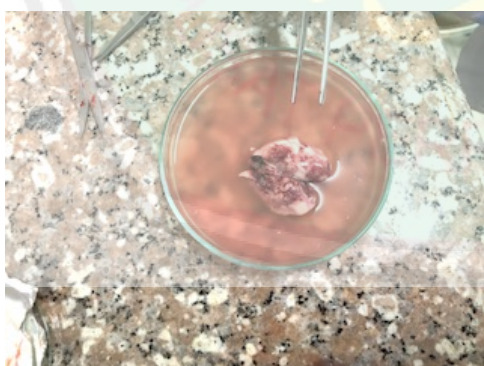
Pemeliharaan Tikus Selama
Penelitian



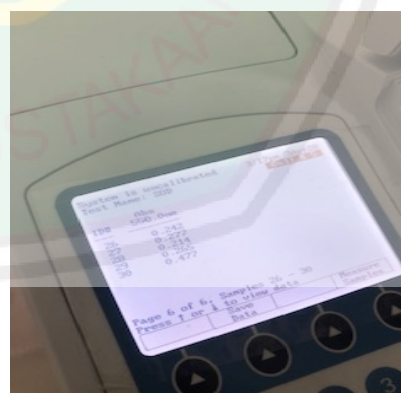
Proses Perlakuan Pemberian
Paparan Asap Rokok Pada Tikus
dalam *Smoking Chamber*



Proses Pengambilan Organ Paru Tikus



Proses Pencucian Organ Paru Tikus
Menggunakan NaCl 0,9%



Proses Pengukuran SOD Menggunakan
Spektrofotometer

