

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1 Deskripsi Tumbuhan Sirsak (*Annona muricata* L.)

Tumbuh-tumbuhan yang berada dimuka bumi ini merupakan ciptaan Allah SWT. semua yang diciptakan oleh Allah memiliki manfaat yang sangat banyak terhadap manusia dan tidak diciptakan secara sia-sia. Al-qur'an menyebutkan bahwa sejumlah buah-buahan yang menurut ilmu pengetahuan modern memiliki khasiat untuk mencegah beberapa penyakit.

Manusia diberikan akal pikiran oleh Allah SWT. agar dapat menjalankan amanah Allah sebagai hamba-Nya. Segala sesuatu yang ada dimuka bumi dapat dimanfaatkan dan dipelihara untuk kemaslahatan umat manusia misalnya tumbuh-tumbuhan. Manfaat dari tumbuh-tumbuhan adalah salah satunya sebagai obat yang dapat menyembuhkan penyakit yang dialami oleh manusia sebagaimana yang difirmankan oleh Allah dalam Al-Quran surat As-Syu'ara ayat 7 sebagaimana berikut:

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 pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (Q.S Asy Syuara’:7).*

Ayat di atas menjelaskan bahwa makna dari (tumbuhan yang baik). Tumbuhan yang Allah ciptakan tidak ada yang tidak baik. Semuanya mengandung manfaat sehingga dunia ilmu fitofarmaka (tumbuhan obat) dapat dikembangkan seiring perkembangan ilmu pengetahuan saat ini serta dapat dibuat sesuai kebutuhan manusia.

Bukti-bukti kekuasaan Allah yang berupa akal pikiran dapat membawakita agar dapat mengembangkan khasanah ilmu dan pengetahuan sehinggamelahirkan orang-orang yang senantiasa merenung dan berfikir yang pada akhirnya akan memunculkan rasa keimanan melalui proses berfikir denganmenelaah ke-Mahabesaran Allah.

Nama sirsak berasal dari bahasa Belanda, Zuurzak yang berarti kantung yang asam. Sirsak dalam bahasa Indonesia disebut nangka sabrang, nangka landa atau nangka walanda (Jawa), sirsak (Sunda), nangka buris (Madura), srikaya jawa (Bali),deureuyen belanda (Aceh), durio ulondro (Nias), durian bawawi (Minangkabau), jambu landa (Lampung), langelo walanda (Gorontalo), sirikaya balanda (Bugis dan Ujung pandang), wakano (Nusa Laut), naka walanda (Ternate), naka (Flores), Ai ata malai (Timor) (CoData, 2000).



Gambar1. Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) (Purwatresna, 2012).

### 2.1.1 Morfologi Tumbuhan Sirsak (*Annona muricata* L.)

Sirsak merupakan pohon yang tinggi dapat mencapai sekitar 3-8 meter. Daun memanjang, bentuk lanset atau bulat telur terbalik, ujung meruncing pendek, seperti kulit, panjang 6-18 cm, tepi rata. Bunga berdiri sendiri berhadapan dengan daun dan baunya tidak enak. Daun kelopak kecil, daun mahkota berdaging,

3 yang terluar hijau, kemudian kuning, panjang 3.5-5 cm, 3 yang terdalam bulat telur, kuning muda. Daun kelopak dan daun mahkota yang terluar pada kuncup tersusun seperti katup, daun mahkota terdalam secara genting. Dasar bunga cekung sekali. Benang sari banyak penghubung ruas sari di atas ruang sari melebar, menutup ruangnya, dan putih. Bakal buah banyak, bakal biji 1. Tangkai putik langsing, berambut kepala silindris. Buah majemuk tidak beraturan, bentuk telur miring atau bengkok, 15-35 kali, diameter 10-15 cm. Biji hitam dan daging buah putih (Gambar 2) (Steenis, 2003).



a. Bunga



b. Daun



c. Buah

Gambar 2. Tumbuhan Sirsak (*Annona muricata* L.)

Sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tumbuhan berguna yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan khususnya di Amazon, juga ditemukan di Polinesia. Masyarakat adat dari hutan Amazon menyebutnya sebagai pohon keajaiban. Penduduk setempat telah menggunakan kulit kayu, daun akar, buah, biji, dan bunga sirsak selama ribuan tahun untuk mengobati segala penyakit, mulai dari artritis ke masalah hati. Sebagai contoh, buah dan biji-bijian digunakan untuk kesehatan usus dan membasmi parasit. Kaum wanita memakan akar untuk meningkatkan laktasi; teh yang terbuat dari akar dan kulit dapat sebagai obat penenang atau tonik saraf, seperti di Polinesia yang digunakan untuk meningkatkan suasana hati dan mengurangi depresi. Selain itu dapat mempertahankan kadar glukosa (Sugeng, 2010).

### 2.1.2 Klasifikasi Sirsak (*Annona muricata*Linn)

Menurut Tjitrosoepomo (1991), sistematika dari sirsak (*Annona muricata*L.) adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae

Divisio: Spermatophyta

Sub Divisio: Angiospermae

Class: Dicotyledonae

Ordo: Polycarpiceae

Famili: Annonaceae

Genus: *Annona*

Species: *Annona muricata*Linn

### 2.1.3 Kandungan Senyawa daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Menurut Jackson (2006), menyatakan bahwa tanaman sirsak telah digunakan dalam medis untuk pengobatan karena berisi senyawa-senyawa kimia yang antara lain yaitu tannin, alkaloid dan flavonoid yang ditemukan di bagian akar, daun, buah dan bijinya. Daun sirsak mengandung bahan aktif annonain, saponin, flavonoid, tanin (Kardinan, 2004). Bahkan Naria (2005), menyatakan bahwa pada sirsak ditemukan senyawa bersifat bioaktif yang dikenal dengan nama acetogenin.

Para ilmuwan telah mempelajari sifat-sifat sirsak sejak tahun 1940-an. Sebagian besar penelitian berfokus pada bahan kimia yang disebut Annonaceous acetogenins yang hanya ditemukan dalam keluarga Annonaceae. Annonaceous

acetogenins yang ditemukan dalam graviola antara lain annocatalin, annohexocin, annomonicin, annomontacin dan masih banyak lainnya. Graviola menghasilkan senyawa alami ini dalam daun, batang, kulit kayu, buah, dan biji. Annonaceous acetogenins secara umum telah dicatat memiliki sifat antitumor, antiparasit, insektisida, dan aktivitas antimikroba. Annonaceous acetogenin setelah menunjukkan toksisitas selektif untuk sel tumor pada dosis yang sangat rendah (Malau, 2011).

#### **a. Tanin**

*Tanin* merupakan salah satu senyawa yang termasuk ke dalam golongan polifenol yang terdapat dalam tumbuhan, yang mempunyai rasa sepat dan memiliki kemampuan menyamak kulit. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam angiospermae terdapat khusus dalam jaringan kayu. Umumnya tumbuhan yang mengandung tanin dihindari oleh pemakan tumbuhan karena rasanya yang sepat. Salah satu fungsi tanin dalam tumbuhan adalah sebagai penolak hewan pemakan tumbuhan (herbivora) (Harborne, 1987).

*Tanin* merupakan sejenis kandungan tumbuhan yang bersifat fenol dan mempunyai rasa sepat. Kadar tanin tinggi mungkin mempunyai arti pertahanan bagi tumbuhan seperti membantu mengusir hewan pemangsa tumbuhan (Robinson, 1995).

*Tanin* dapat bereaksi dengan protein membentuk kopolimer mantap yang tidak larut dalam air. Dalam tumbuhan letak tanin terpisah dari protein dan enzim sitoplasma (Harborne, 1987). Gejala yang diperlihatkan dari hewan yang mengkonsumsi tanin yang banyak adalah menurunnya laju pertumbuhan, kehilangan berat badan dan gejala gangguan nutrisi (Howe, 1990).

### **b. Alkaloid**

*Alkaloid* merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang tersebar. Fungsi *alkaloid* diantaranya sebagai penghalau atau penarik serangga. Sebagian besar alkaloid mungkin disintesis di tajuk tumbuhan (Harborne, 1987).

### **c. Acetogenin**

*Acetogenin* adalah senyawa *polyketides* dengan struktur 30–32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus *5-methyl-2-furanone*. Rantai *furanone* dalam gugus *hydrofuranone* pada C<sub>23</sub> memiliki aktifitas sitotoksik, dan derivat *acetogenin* yang berfungsi sitotoksik adalah *asimicin*, *bulatacin*, dan *squamocin* (Shidiqi dkk.,2008).

### **d. Flavonoid**

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

Senyawa flavanoid umumnya memiliki aktivitas antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik yang mampu menangkap radikal bebas, suatu spesies yang melakukan reaksi oksidasi di dalam sel (Kumaran 2005). Dengan sifat antioksidan ini, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen (Sugiyanto, 2003).

Telah banyak *flavonoid* yang diketahui memberikan efek fisiologis tertentu. Oleh karena itu, tumbuhan yang mengandung flavonoid banyak dipakai dalam pengobatan tradisional. Penelitian masih terus dilakukan untuk mengetahui berbagai manfaat yang bisa diperoleh dari senyawa flavonoid (Kurniadi, 2008).

Bahan pangan dalam tubuh tidak hanya berperan sebagai penghasil tenaga, pemeliharaan, pertumbuhan dan perbaikan jaringan. Akan tetapi berperan sebagai obat maupun penangkal obat maupun penangkal berbagai penyakit. Hal ini sesuai dengan firman Allah dalam Al-Qur'an:

يَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِّمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى  
وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ ﴿٥٧﴾

“Hai manusia, Sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman” (Qs. Yunus : 57).

Menurut Hasan (2008). Bahwa diantara penyembuh bagi penyakit-penyakit tersebut terdapat dalam bahan makanan sehari-hari yang mudah didapatkan. Dalam ayat lain Allah berfirman:

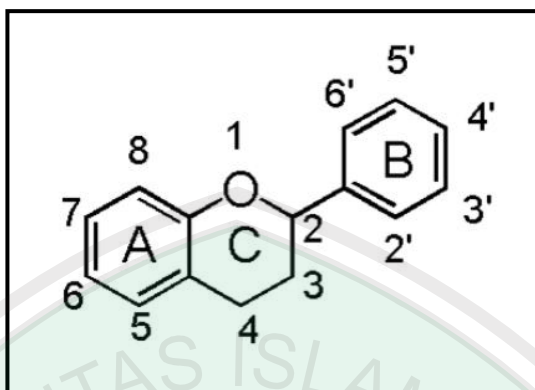
وَنُنزِّلُ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا ﴿٨٢﴾

“Dan aku turunkan dari Al-Qur'an suatu yang menjadi penawar atau obat dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al-Qur'an itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian” (QS. Al-Israa': 82).

Flavonoid mempunyai bermacam-macam efek, yaitu efek antitumor, antiHIV, immunostimulant, antioksidan, analgesik, antiradang (anti inflamasi),



antivirus, antibakteri, antifungal, antidiare, antihepatotoksik, antihiperqlikermik, dan sebagai vasodilator (de Padua *et al.*, 1999).



Gambar 3. Struktur Flavonoid (Simamora, 2009).

Flavonoid dibentuk dari asam amino aromatik yaitu Fenilalanin, Tirosin dan Malonat. Struktur dasar terlihat pada gambar 3. Inti flavan terdiri atas 15 atom karbon dalam 3 cincin ( $C_6-C_3-C_6$ ) yang diberi label A, B, dan C. Klasifikasi flavonoid didasarkan pada tingkat oksidasi struktur dan pola substitusi pada cincin C. Sedangkan flavonoid dalam satu kelas berbeda satu dengan yang lainnya pada cincin A dan B. Klasifikasi utama flavonoid adalah: flavon, flavanon, isoflavon, flavonol, flavanonol, dan antosianidin (Simamora, 2009).

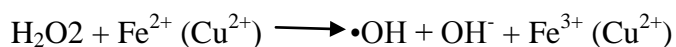
#### 2.1.4. Mekanisme Kerja Flavonoid

Flavonoid memenuhi kriteria sebagai antioksidan. Mekanisme aksi flavonoid adalah sebagai berikut (Simamora, 2009):

1. Flavonoid menghambat kerja enzim yang terlibat dalam reaksi produksi anion superoksida, misalnya xantin oksidase dan protein kinase. Selain itu, flavonoid juga mengikat logam kelumit yang terlibat dalam reaksi yang menghasilkan radikal bebas. Logam kelumit seperti ion besi bebas dan tembaga bebas



meningkatkan terjadinya oksidasi seperti yang ditunjukkan pada pembentukan radikal OH dalam reaksi di bawah ini:



2. Flavonoid mempunyai nilai potensial reduksi yang rendah sehingga mudah mereduksi radikal superoksida, peroksil, alkoksil dan hidrosil. Mekanisme dijalankan melalui donasi atom H.



Radikal aroksil (F1-O•) dapat bereaksi dengan radikal kedua menghasilkan struktur quinon yang stabil. Namun demikian radikal aroksil juga dapat bereaksi oksigen menghasilkan quinon dan anion superoksida (Simamora, 2009).

Kapasitas flavonoid sebagai antioksidan tidak hanya bergantung pada potensial reduksi F1-OH, tapi juga kemungkinan terjadinya reaksi samping pada radikal aroksil. Selain dengan cara memadamkan radikal, flavonoid dapat menstabilkan radikal-radikal bebas yang terlibat dalam proses oksidasi dengan cara berikatan kompleks dengan senyawa flavonoid (Simamora, 2009).

Flavonoid melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif, sehingga struktur membran sel dapat berfungsi dengan baik. Flavonoid dan seng bersifat sinergis dalam meningkatkan aktivitas *Superoksida Dismutase* (SOD) karena interaksi keduanya menyebabkan tambahan pusat radical scavenging sehingga efek antioksidan semakin kuat. Suplementasi seng dan *flavonoid* dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan SOD, katalase, dan glutathion peroksida intraseluler. Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan adalah dengan menangkap radikal bebas secara langsung. Awalnya *flavonoid* teroksidasi dengan radikal

kemudian berubah menjadi lebih stabil sebagai radikal yang kurang reaktif (Ardiani, 2011).

Sebagaimana yang telah diketahui bahwa semua penyakit pada dasarnya berasal dari Allah SWT. maka yang dapat menyembuhkan Allah semata. Hal ini dijelaskan dalam firman-Nya pada surat As-Syu'ara' ayat 80:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَبُهِرْتُ بِشِفَائِهِ

“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan Aku” (QS. Asy Syu'ara' ayat 80).

Ayatdi atas mengemukakan bahwa Allah SWT. akan menyembuhkan hambanya yang sakit. Akan tetapi tidak serta merta Allah memberi kesembuhan, untuk mencapai kesembuhan, untuk mencapai kesembuhan tersebut tentunya dengan usaha kita terlebih dahulu. Karena sesungguhnya ketika Allah mendatangkan penyakit, maka bersamaan dengan itu Allah juga mendatangkan obat (Shihab, 2002).

## 2.2 Keistimewaan Hewan Mencit (*Mus musculus*) betina

Allah SWT. menciptakan dengan sempurna, lengkap dengan semua perlengkapan yang diperlukan untuk kelangsungan hidupnya. Merupakan Sunatullah bahwa binatang menyusui (mammalia) menghasilkan susu sebagai makanan pertama untuk keturunannya yang baru lahir, misalnya susu kerbau untukanak kerbau, susu sapi untuk anak sapi, susu mencit untuk anak mencit sedangkan susu manusia atau air susu ibu (ASI) untuk anak manusia yang baru dilahirkan (Hariani,2008). Disamping keberlangsungan hidup masing-masing spesies itu, susu merupakan salah satu bahan makanan yang perlu untuk manusia, sebagaimana diisyaratkan dalam Al-Quran Surat Al-Mu'minun ayat 21:

﴿ أَوْلَمْ يَسِيرُوا فِي الْأَرْضِ فَيَنْظُرُوا كَيْفَ كَانَ عَاقِبَةُ الَّذِينَ كَانُوا مِنْ قَبْلِهِمْ كَانُوا هُمْ أَشَدَّ مِنْهُمْ قُوَّةً وَءَاثَارًا فِي الْأَرْضِ فَأَخَذَهُمُ اللَّهُ بِذُنُوبِهِمْ وَمَا كَانَ لَهُمْ مِنَ اللَّهِ

مِنْ وَاقٍ ﴿٢١﴾

*“Dan sesungguhnya pada binatang ternak itu benar-benar terdapat pelajaran bagi kamu. Kami memberikan minum kamu dari air susu yang ada dalam perutnya, dan juga pada binatang-binatang ternak itu terdapat faedah yang banyak untuk kamu, dan sebagian dari padanya kamu makan (Q.S Al-Mu'minun:21).*

Ayat di atas menjelaskan bagaimana hewan ternak tersebut memberikan minum pada anaknya. Kalau dilihat dari segi taksonominya mencit juga tergolong hewan yang menyusui, dan mencit juga mempunyai 5 pasang kelenjar ambing (*mammae*) sehingga untuk memproduksi air susu yang akan diberikan pada anak-anaknyasangatlah mudah. Dikatakan hewan yang menyusui karena hewan tersebut mempunyai keistimewaan yang berupa sepasang kelenjar *mammae* (ambing). Ayat di atas tidak menyebutkan bahwa binatang tikus dan mencit haram dimakan, hanya dalam Al-Quran tertulis diharamkan memakan darah, babi, bangkai dan binatang yang tidak disembelih tidak menyebut Asma Allah. Akan tetapi ayat di atas lebih menekankan dan mengulas tentang binatang ternak. Yang termasuk binatang ternak contohnya adalah sapi, unta, kuda, dan kambing. Sedangkan mencit atau tikus putih merupakan jenis binatang yang bertaring dan berkuku tajam, sehingga dalam Islam melarang untuk memakan jenis binatang yang bertaring dan berkuku tajam.

Oleh karena itu binatang tikus dan mencit ini hanya digunakan sebagai hewan percobaan yang dilakukan di laboratorium untuk digunakan sebagai eksperimen dalam mendapatkan hasil penelitian bukti ilmiah sebuah penelitian. Hal

inilah yang menjadikan alasan mengapa dibedakan antara hewan yang boleh dimakan dan haram untuk dikonsumsi. Agar semua manusia mengetahui jenis-jenis binatang yang dapat dimanfaatkan untuk dimakan demi kesehatan tubuh.

Allah SWT. mencontohkan melalui hewan ternak dengan segala manfaatnya agar manusia memperhatikan serta mempelajari berbagai pengetahuan tentang penciptaan beberapa jenis binatang. Dalam Al-Qur'an surat An-Nur ayat 45 menyebutkan berbagai jenis binatang dari air yang Allah ciptakan sebagaimana berikut:

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ ۗ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ ۗ تَخْلُقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ ۗ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ



*“Dan Allah telah menciptakan semua jenis hewan dari air, maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki, sedang sebagian yang lain berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaknya, sesungguhnya Allah Maha kuasa atas segala sesuatu” (An-Nur : 45).*

Allah menciptakan jenis hewan semua dari air. Berbagai macam hewan yang Allah ciptakan termasuk salah satunya mencit. Pada tingkatan taksonomi mencit masih satu kelas dengan tikus (*fa'run*) yaitu sama-sama termasuk hewan mamalia (menyusui). Ayat di atas menjelaskan bagaimana hewan ini berjalan dengan menggunakan kaki. Sedangkan pada tikus dan mencit berjalan dengan empat kaki. Kaki yang Allah berikan selain untuk mencari rejeki Allah juga sebagai sarana dalam menemukan bukti-bukti kekuasaan Allah SWT. mencit (*Mus musculus*) betina merupakan salah satu hewan percobaan di laboratorium

yang biasa disebut tikus putih, hewan ini dapat berkembang biak secara cepat dan dalam jumlah yang cukup besar (Riskana, 1999).

Mencit termasuk hewan pengerat (*Rodentia*) yang cepat berbiak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya cukup besar, anatomi serta fisiologisnya terkarakteristik dengan baik (Smith *et al.*, 1997).

### 2.2.1 Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*)

Menurut Yasin (1986) klasifikasi mencit (*Mus musculus*) adalah sebagai berikut :

Sub Kingdom : Metazoa

Phylum: Chordata

Sub Phylum: Vertebrata

Sub Classis : Tetrapoda

Classis : Mammalia

Ordo : Rodentia

Familia : Muridae

Genus : Mus

Spesies : *Mus musculus*

Mencit membutuhkan makanan setiap harinya sekitar 3-5 g, diantaranya faktor yang perlu diperhatikan dalam memberikan makanan kepada mencit yaitu kualitas bahan pangan terutama daya cerna dan palatabilitas. Hal ini dikarenakan kualitas makanan mencit akan berpengaruh terhadap kondisi mencit secara keseluruhan diantaranya kemampuan untuk tumbuh, berbiak ataupun perlakuan terhadap pengobatan (Smith *et al.*, 1987).

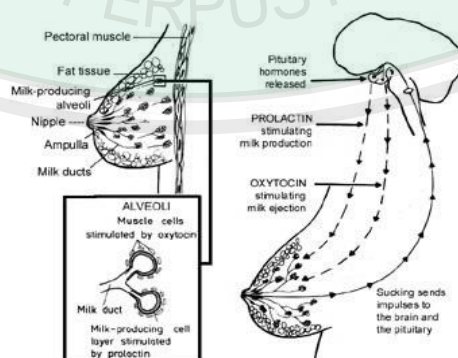
## 2.3 Payudara

### 2.3.1 Deskripsi Struktur Payudara

Payudara merupakan suatu kelenjar yang terdiri atas lemak, kelenjar, dan jaringan ikat, yang terdapat dibawah kulit dan di atas otot dada. Pria dan wanita memiliki payudara yang memiliki sifat yang samasampai saat pubertas. Pada saat pubertas terjadi perubahan pada payudara wanita mengalami perkembangan dan berfungsi untuk memproduksi susu sebagai nutrisi untuk bayi (Faiz, 2003).

Payudara wanita disebut juga glandula mammaria adalah alat reproduksi tambahan. Setiap payudara terletak pada setiap sternum dan meluas setinggi antara costa kedua dan keenam. Payudara terletak pada fascia superficialis dinding rongga dada di atas Muskulus Pectoralis major dan dibuat stabil oleh Ligamentum suspensorium (Verralls, 2003).

Setiap payudara merupakan elevasi dari jaringan glandular dan adiposa yang tertutup kulit. Variasi ukuran payudara tergantung pada variasi jumlah jaringan lemak dan jaringan ikat dan bukan pada jumlah jaringan glandular aktual (Sloane, 2004).



Gambar 4. Payudara pada manusia (Soeparman, 1999).

### 2.3.2 Kelenjar Susu Pada Betina

Kelenjar air susu disebut juga *glandula mammae* atau disebut sebagai kelenjar ambing. Kelenjar mammae merupakan kelenjar kulit khusus yang terletak didalam jaringan bawah kulit (subkutan). Kelenjar ini merupakan modifikasi kelenjar keringat dan bertipe getah apokrin (Soewolo, 2005). Jaringan penyusun utama kelenjar ambing yaitu parenkim dan stroma. Parenkim adalah jaringan kelenjar, sedangkan stroma adalah jaringan penyambung (ikat) yang menyelimuti kelenjar. Kelenjar ini terdiri atas banyak lobus, tiap lobus terbagi menjadi banyaklobulus sedangkan tiap lobulus disusun oleh banyak alveolus. Alveolus merupakan satuan sekretoris kelenjar ambing yang dilapisi oleh satu baris tunggalsel-sel epitel yang berbentuk kubus atau kolumnar (Yatim, 1990).

Tiap lobus terbagi atas banyak lobuli. Antara lobi dan lobuli terdapat jaringan penyambung bersama jaringan lemak. Lobulus dibina atas banyak alveoli. Alveoli berupa sel-sel epitel. Sel alveolus berbentuk seperti batang, dengan didasar, dan ketika aktif mensekresi sitoplasma ditempat gelembung lemak yang akan disekresi. Dalam lumen alveolus banyak terdapat sekret (Yatim, 1996).

Alveolus tersusun oleh sel-sel epitel yang mempunyai kemampuan proliferasi tinggi. Pada proses berlangsungnya periode laktasi, dimana aktivitaskelenjar ambing meningkat karena meningkatnya produksi air susu dan selanjutnya diikuti oleh peningkatan ploriferasi sel-sel epitel yang menyusun alveolus sehingga terjadi pembesaran ukuran alveolus (Pidada,2007).

Alveoli merupakan unit dasar pemproduksi air susu. Setiap ambing diperkirakan terdiri dari 1 juta alveoli. Setiap alveoli dikelilingi oleh kapiler

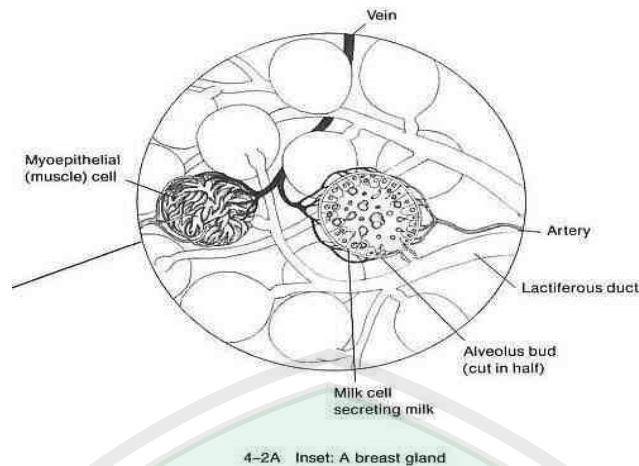


dansel myoepitel. Apabila sel-sel myoepitel mengalami kontraksi maka akan terjadi pengeluaran air susu. Kumpulan dari alveoli yang kosong akan membentuklobula. Beberapa lobula akan membentuk lobus.

Menurut Hopkin (1997) menyatakan bahwa setiap payudara terdiri dari 15 sampai 20 lobus dari jaringan kelenjar. Jumlah lobus tidak berhubungan dengan ukuran payudara. Setiap lobus terbuat dari ribuan kelenjar kecil yang disebut alveoli atau acini. Kelenjar ini bersama-sama membentuk sejumlah gumpalan, mirip buah anggur yang merambat. Alveoli (alveolus dan *acinus singular*) menghasilkan susu dan substansi lainnya selama masa menyusui. Setiap bola memberikan makanan ke dalam pembuluh tunggal lactiferous yang mengalirkannya keluar melalui puting susu. Sebagai hasilnya, terdapat 15-20 saluran puting susu, mengakibatkan banyak lubang pada puting susu. Dibelakang puting susu pembuluh lactiferous agak membesar sampai membentuk penyimpanan kecil yang disebut lubang-lubang lactiferous (*lactiferous sinuses*).

Setiap lubang berdiameter 2-4 mm (0,08-0,16 inci). Lemak dan jaringan penghubung mengelilingi bola-bola jaringan kelenjar. Sejumlah jaringan lemak bergantung pada banyaknya faktor termasuk usia, persentase lemak tubuh, dan keturunan. Sendi tulang Cooper menghubungkan dinding dada pada kulit payudara, memberikan bentuk pada payudara dan keelastisannya (Hopkin, 1997).

Sel-sel kelenjar mammae dapat dilihat pada gambar 5 dibawah ini:



Gambar 5. Sel-sel kelenjar yang dapat memproduksi ASI (Hopkin, 1997).

Alveolus merupakan unit pensекреksi yang terdiri dari sel-sel epitel yang mensintesis dan mensekresikan lemak, protein, laktosa (disakarida), mineral (Ca, P, K) dan vitamin (A, B, C, D) serta air. Sedangkan menurut Partodihardjo (1992) menyatakan bahwa kelenjar susu pada beberapa spesies kucing, tikus dan babiterlihat sangat nyata bahwa progesteron hanya berperan untuk mengembangkan alveoli, sedangkan hormon estrogen berperan untuk mengembangkan saluran-saluran susu dalam kelenjar tersebut. Estrogen merangsang pertumbuhan saluran-saluran susudalam kelenjar pada hampir semua spesies. Pada beberapa spesies estrogen dapat merangsang pertumbuhan saluran susu dan alveoli kelenjar susu. Bersama dengan progesteron, estrogen selalu merangsang pertumbuhan saluran susu dan alveoli kelenjar air susu (Partodihardjo, 1992).

Kelenjar mammae (susu) pada wanita terdiri atas 16 sampai 25 lobus yang memencar dari puting. pada tataran ini, ductus laktiferus berdilatasi menjadi sinus, mengecil lagi, dan membuka pada ujung puting. Duktus lakteferus bercabang-cabang berulang-ulang menghasilkan sesuatu arborisasi yang ekstensif didalam lobus kelenjar susu (Turner, 1976).

Setiap kelenjar mammae terdiri atas 15-235 lobi yang masing-masing merupakan kelenjar mandiri dengan saluran keluar bermuara dipuncak nipel (puting susu), yang mempunyai 15-230 muara. Satu lobus diliputi jaringan interlobularis yang mengandung banyak sel lemak. Lemak dan jaringan ikat tersebut membagi lobus menjadi banyak lobuli. Jaringan ikat intra lobules bermuara ke dalam duktus interlobular yang kemudian bersatu membentuk saluran keluar dari tiap lobulus yang disebut duktus laktiferi. Duktus ini berjalan melewati puting dan melebar membentuk sinus laktiferus atau ampula (Soewolo, 2005).

Jaringan penyusun utama kelenjar ambing yaitu parenkim dan stroma. Parenkim adalah jaringan kelenjar, sedangkan stroma adalah jaringan ikat yang menyelimuti kelenjar. Kelenjar ini terdiri dari banyak lobus, tiap lobus terdiri dari banyak lobulus sedangkan tiap lobulus disusun oleh banyak alveolus. Alveolus merupakan satuan sekretori kelenjar ambing yang dilapisi oleh satu baris tunggal sel-sel epitel yang berbentuk kubus atau kolumnar (Yatim, 1990).

Alveolus tersusun oleh sel-sel epitel yang mempunyai proliferasi yang tinggi. Pada saat berlangsungnya periode laktasi, dimana aktivitas kelenjar ambing meningkatnya produksi air susu dan selanjutnya diikuti oleh peningkatan proliferasi sel-sel epitel yang menyusun alveolus sehingga terjadi pelebaran ukuran alveolus (Franson, 1993 dalam Pidada, 2004).

Kelenjar ambing merupakan modifikasi kelenjar keringat dan bertipe getah apokrin (Soewolo, 2005). Jaringan penyusun utama kelenjar ambing yaitu parenkim dan stroma. Parenkim adalah jaringan kelenjar, sedangkan stroma adalah jaringan penyambung (ikat) yang menyelimuti kelenjar. Kelenjar ini terdiri

atas banyak lobus, tiap lobus terbagi menjadi banyak lobulus sedangkan tiap lobulus disusun oleh banyak alveolus. Alveolus merupakan satuan sekretoris kelenjar ambing yang dilapisi oleh satu baris tunggal sel-sel epitel yang berbentuk kubus atau kolumnar (Yatim, 1990).

Menurut Muchtadi (2008), bahwa secara umum suatu elemen mineral dianggap esensial bagi tubuh, hal ini telah dibuktikan oleh lebih dari satu peneliti. Tubuh mempunyai beberapa cara untuk mengontrol jumlah yang diserap dari saluran pencernaan, dan mengatur jumlah mineral yang ditahan oleh tubuh. Pengeluaran dan kelebihan mineral dapat dilakukan melalui ginjal, hati, serta kulit. Alveolus merupakan unit pensekresi yang terdiri dari sel-sel epitel yang mensintesis dan mensekresikan lemak, protein, laktosa (disakarida), mineral (Ca, P, K) dan vitamin (A, B, C, D) serta air.

Sedangkan menurut Partodihardjo, (1992) menyatakan bahwa kelenjar susu pada beberapa spesies kucing, tikus dan babi terlihat sangat nyata bahwa progesteron hanya berperan untuk mengembangkan alveoli, sedangkan hormon estrogen berperan untuk mengembangkan saluran-saluran susu dalam kelenjar tersebut. Estrogen merangsang pertumbuhan saluran-saluran susu dalam kelenjar pada hampir semua spesies. Pada beberapa spesies estrogen dapat merangsang pertumbuhan saluran susu dan alveoli kelenjar susu. Bersama dengan progesteron, estrogen selalu merangsang pertumbuhan saluran susu dan alveoli kelenjar air susu.

Menurut Ramaley, (1979) menyatakan bahwa tahap pertama dalam perkembangan komponen-komponen kelenjar payudara ada dibawah selama masa hamil membutuhkan estrogen untuk pertumbuhan saluran (duktus), progesteron untuk menimbulkan percabangan saluran dan pembentukan serangkaian

pembagian lobuler yang menyerupai pohon, dan insulin dan hormon pertumbuhan untuk merangsang proliferasi seluler dari sel-sel dalam dinding saluran. Selama pertengahan kehamilan, kortisol, kortek adrenal, di ikuti oleh prolaktin dari kelenjar pituitari dan insulin dari pulau-pulau Langerhans, menyebabkan diferensiasi alveolus-alveolus pensekresi sehingga kumpulan alveolus terbentuk pada ujung tiap saluran dan mulai memproduksi sekresi menyerupai susu yang disebut kolostrum. Kolostrum mengandung berbagai imunoglobulin yang sangat berperan dalam sistem kekebalan bagi anak atau *neonatus*.

Air susu terdapat pada alveoli. Alveoli merupakan unit dasar pemproduksi air susu. Setiap ambing diperkirakan terdiri dari 1 juta alveoli. Setiap alveoli dikelilingi oleh kapiler dan sel myoepitel. Apabila sel-sel myoepitel mengalami kontraksi maka akan terjadi pengeluaran air susu. Kumpulan dari alveoli yang kosong akan membentuk lobula. Beberapa lobula akan membentuk lobus.

Allah SWT. menciptakan segala sesuatu dimuka bumi ini bagi semua manusia untuk dimanfaatkan. Salah satu ciptaan Allah yang harus dimanfaatkan dan diperhatikan adalah air susu yang terdapat pada kelompok mammalia yang berjenis kelamin perempuan. Perempuan memiliki satu keistimewaan dibandingkan laki-laki yaitu adanya kelenjar penghasil air susu. Air susu inilah yang dimanfaatkan untuk membantu bayi memperoleh sumber nutrisi. Islam telah mengajurkan agar anak yang baru lahir diberi ASI oleh ibunya selama 2 tahun penuh yang ingin menyempurnakan penyusuan. Hal ini sesuai dengan firman Allah dalam Al-Qur'an surat Al-Baqarah ayat 233 dibawah ini :

﴿ وَالْوَالِدَاتُ يُرْضِعْنَ أَوْلَادَهُنَّ حَوْلَيْنِ كَامِلَيْنِ لِمَنْ أَرَادَ أَنْ يُتِمَّ الرَّضَاعَةَ وَعَلَى الْمَوْلُودِ لَهُ رِزْقُهُنَّ وَكِسْوَتُهُنَّ بِالْمَعْرُوفِ لَا تُكَلَّفُ نَفْسٌ إِلَّا وُسْعَهَا ﴾

*“Para Ibu hendaklah menyusukan anak-anaknya selama dua tahun penuh, yaitu bagi yang ingin menyempurnakan penyusuan, dan kewajiban ayah memberi Makan dan pakaian kepada Para ibu dengan cara ma'ruf. Seseorang tidak dibebani melainkan menurut kadar kesanggupannya” (QS. Al Baqarah :233).*

Dari ayat di atas tergambar bahwa Islam sudah menganjurkan pemberian ASI sejak lahir disertai lamanya waktu pemberian. Maksud ayat diatas adalah agar para ibu memberikan air susunya pada bayi selama dua tahun penuh. Karena dalam air susu terdapat selain terdapat imonuglubin, juga menyebabkan bayi menjadi cerdas. Sehingga bayi yang disusui selama 2 tahun penuh, harapannya dapat mengurangi angka kematian bayi yang saat ini sering terjadi.

## 2.4 Kanker

### 2.4.1 Deskripsi Kanker

Menurut Alberts *et al.*, (1994) pengobatan kanker yang aman dan efektif masih belum ditemukan. Dengan demikian, usaha untuk menemukan obat kanker perlu terus dilakukan untuk mendapatkan obat yang efektif dengan efek samping yang kecil. Salah satu usaha yang perlu ditempuh adalah dengan menggali sumber alam nabati yang secara empiris telah banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengobati kanker. Mengenai efek suatu bahan sangat erat kaitannya dengan senyawa kimia yang terkandung dalam bahan tersebut.

Kanker berasal dari bahasa latin *carcinoma* (karsinoma). *Carci* berarti kepiting dan *noma* berarti pembesaran (Mediawiki, 2007). Penamaan ini kemungkinan dikarenakan jaringan yang mengandung sel kanker secara fisik

memiliki penampakan melintang dengan bagian tengah padat membulat yang pinggirannya membentuk juluran keluar sehingga mirip seperti keping. Istilah lain yang digunakan untuk menyebut kanker di dunia medis adalah neoplasma dan tumor. Neoplasma berasal dari bahasa Yunani *neos* 'baru' dan *plasma* 'pembentukan'.

Tumor berasal dari bahasa Latin *tumere* yang artinya pembengkakan. Ketiga istilah ini (kanker, neoplasma, dan tumor) kerap kali dipakai untuk menggambarkan hal yang sama, meski kesangat nyataannya berbeda. Tumor merupakan penamaan bagi setiap bentuk abnormal dari massa sel yang tidak mengalami inflamasi dan tidak memiliki fungsi fisiologis. Neoplasma diartikan dengan lebih sempit, yakni sebagai pertumbuhan sel baru yang tidak memiliki fungsi fisiologis.

Tingkat keganasan tumor dibagi menjadi dua, yakni jinak dan ganas. Tumor jinak merupakan jenis tumor yang tidak menyebar ke jaringan yang berdekatan, tidak bermetastasis menjadi lebih besar, dan bisa dihilangkan dengan pembedahan minor. Tumor ganas yang disebut kanker, merupakan neoplasma dengan ciri-ciri bersifat menyebar ke jaringan lain, bermetastasis, dan menyebabkan kematian bagi inang (penderita). Kanker tergolong karsinoma apabila berasal dari jaringan epitel dan tergolong sarkoma (*sarcoma*) apabila berasal dari jaringan mesenkim (*mesenchymal*). Nodul merupakan massa kecil yang berbentuk melingkar atau tak beraturan (Alison, 2003).

Kanker adalah pertumbuhan dan perkembangbiakan sel-sel baru pada suatu organ yang tumbuh abnormal, cepat, dan tidak terkendali dengan bentuk,



sifat, dan gerakan yang berbeda dari sel asalnya serta merusak bentuk dan fungsi sel asalnya (Mediakiwi, 2007).

Kanker disebabkan oleh adanya serangan radikal bebas pada DNA dan RNA dalam sel sehingga terjadi pertumbuhan dan perkembangan sel yang abnormal yang menyebabkan kerusakan jaringan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan hampir 80-90% penyakit kanker disebabkan oleh lingkungan, 10-20% faktor genetik atau turunan dan juga virus. Faktor lingkungan yang tidak sehat yang kita hirup seperti pembakaran kendaraan bermotor, asap rokok menyebabkan sekitar 40% dan asupan makanan sekitar 25-30% dan udara dimana kita tinggal sebesar 10% (Kumalaningsih, 2006).

#### **2.4.2 Kanker Payudara**

Kanker merupakan penyebab kematian yang cukup tinggi. Di Indonesia, diperkirakan setiap tahun terdapat penderita baru dari setiap seratus ribu penduduk dan penyakit kanker menduduki urutan ketiga penyebab kematian setelah penyakit jantung dan paru-paru (Nugroho dkk., 2008).

Menurut Tambunan (1997) kanker payudara termasuk 10 jenis kanker terbanyak di Indonesia yang merupakan penyebab kematian nomor dua setelah kanker rahim (*Karsinoma cervik uteri*) pada wanita, dan terkesan meningkat sebagai refleksi perubahan pola hidup dan makanan masyarakat Indonesia.

Kanker payudara berdasarkan rekomendasi Komisi Gabungan Amerika dapat dibagi menjadi empat stadium mulai dari stadium satu (yang paling ringan) hingga empat. Klasifikasi didasarkan atas diameter kanker, metastasis, kondisi kulit, dan banyaknya nodul kanker (Tjidarbumi, 1986).

Kanker payudara adalah penyakit multifaktor yang mengakibatkan indens kematian wanita tertinggi di seluruh dunia. Terdapat banyak faktor yang terbukti dapat mencetuskan terjadinya kanker payudara, yaitu konstitusi genetik, ketidakseimbangan hormon (estrogen, progesterol, androgen dan prolaktin), faktor-faktor onkogen (virus, makanan, obesitas dan intoleransi glukosa), kondisi lingkungan seperti pemasukan estrogen, merokok, karsinogen kimiawi pada makanan (penyedap makanan), air minum dan udara (Vorherr, 1980).

Faktor lain yang berperan dalam memicu kanker payudara adalah keadaan hormon estrogen yang abnormal, onkogen (gen pemicu pembelahan sel secara berlebih), hilangnya gen supresor untuk tumor, dan keberadaan bahan karsinogen (Warren et al., 2002).

Deteksi keberadaan penyakit ini dapat dilakukan melalui pemeriksaan mandiri payudara, pemeriksaan fisik oleh dokter, mamografi, *rontgen*, MRI (*magnetic resonance imaging*). Biopsi, pencitraan infra merah digital, pemeriksaan darah, PET (*Positron electron transmision*), dan pemeriksaan genetik (Tjidarbumi, 1986).

Penyakit ini ditandai benjolan, kulit yang kemerahan, keberadaan areola (lingkaran hitam di daerah puting susu), ruam, pengencangan atau pelonggaran payudara, dan rasa sakit di daerah payudara (Tjidarbumi, 1986).

Penatalaksanaan kanker payudara cukup sulit. Satu-satunya pengobatan kanker payudara yang bersifat primer (penyembuhan) adalah pembedahan (mastektomi) yang sudah dilakukan sejak tahun 1894. Terapi ini hanya dapat dilakukan pada stadium I, II, III awal. Sedangkan untuk stadium III akhir dan IV, pengobatan lebih bersifat paliatif yang bertujuan untuk mengurangi penderitaan

dan memperbaiki kualitas hidup penderita. Terapi-terapi lainnya seperti radioterapi, terapi hormon dan kemoterapi merupakan terapi yang bersifat sekunder (Vorherr, 1980).

Terapi kanker payudara ada dua macam yaitu terapi lokal atau regional dengan cara operasi, pengangkatan kelenjar getah bening, radioterapi dan terapi sistemik dengan terapi hormonal dan kemoterapi (Djerban, 2003).

#### 2.4.3 Senyawa Pemicu Kanker

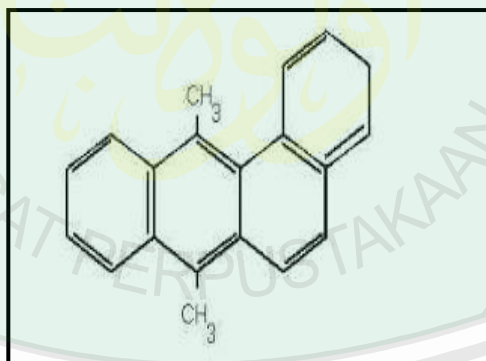
Senyawa *Dimetilbenz ( $\alpha$ ) Antrasen (DMBA)* merupakan suatu karsinogen dengan rumus empiris  $C_{20}H_{16}$ , berat molekul 256.34 g/mol, dan titik leleh 122-123 C. Warna bubuk hidrokarbon poliaromatik (*polyaromatic hydrocarbon* disingkat PAH) ini adalah kuning hingga kuning agak kecoklatan dengan sedikit kandungan warna hijau. Senyawa ini dalam metabolisme hewan pengerat akan bereaksi dengan sitokrom p-450 untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA pada sel yang aktif membelah sehingga menyebabkan *DNA adduct* (Sigma-Aldrich, 2007).

Senyawa DMBA juga bersifat sitotoksik dengan menyebabkan apoptosis pada sel limfoma *A21.1 murine B*. Karsinogen ini banyak digunakan dalam penelitian mengenai kanker kulit dan kanker payudara. Senyawa ini tergolong *indirect acting carcinogen* atau prokarsinogen yang memerlukan aktivasi metabolik. Alternatif karsinogen selain DMBA yang biasa digunakan untuk penelitian tentang kanker adalah N-metil-N-nitrosurea (MNU) yang tergolong *direct acting carcinogen* (Burchiel *et al.*, 1993).

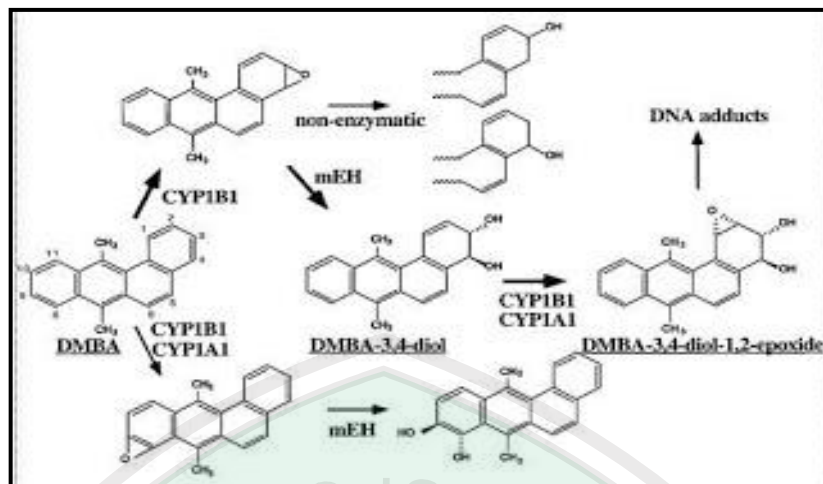
Beberapa penelitian yang telah dilakukan DMBA merupakan karsinogen poten yang target utamanya pada hewan pengerat adalah kulit dan kelenjar mammae, serta secara luas telah digunakan terutama untuk menginduksi terjadinya kanker mammae (Constantinou AI *et. al.*, 2003).

Widyarini (2010) juga menegaskan bahwa *Dimetilbenz (a) Antrasen* (DMBA) juga sebagai karsinogenik poten pada hewan coba, dengan target utama pada kulit dan glandula mammae. Karsinogen kimiawi DMBA mampu menginduksi terjadinya kanker pada glandula mammae dengan histopatogenesis yang terjadi pada manusia (Meiyanto *et al.*, 2007).

Struktur kimia *Dimetilbenz (a) Antrasen* (DMBA) memiliki 4 cincin aromatik yang berikatan, khas struktur PAH dengan tiga atau lebih cincin aromatik, dan 2 substituen metil (Gambar 6) (Firmansyah, 2012).



Gambar 6. Struktur DMBA (Firmansyah, 2012)



Gambar 7. Jalur Metabolisme DMBA (Miyata, 1999).

Jalur metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom p-450 menjadi intermediate reaktif yang dapat merusak DNA, yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Epoksida dihidrodiol akan mengikat gugus amino ekosiklik purin DNA secara kovalen menjadi bentuk adduct stabil, sedangkan kation radikal akan mengikat N7 atau C8 purin menjadi bentuk adduct tak stabil yaitu depurinisasi menjadi tempat yang kehilangan apurinik pada DNA (Gambar 7) (Firmansyah, 2012).

## 2.5 Stres Oksidatif

Stres oksidatif sebagai keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara prooksidan dengan antioksidan, yaitu produksi radikal bebas melebihi kemampuan penghambat radikal alamiah atau mekanisme *scavenging* (pembersih). Mekanisme penghambat radikal bebas terdiri dari antioksidan endogen dan eksogen. Antioksidan endogen terdiri dari *Superoksida*

*dismutase*(SOD), *Glutathion peroksidase*(GPx) dan katalase. Antioksidan eksogen terdiri dari vitamin E, betakaroten dan vitamin C (Cherubini, 1999).

### **2.5.1 Radikal Bebas**

Dewasa ini, dunia kedokteran dan kesehatan banyak membahas tentang radikal bebas (free radical) dan antioksidan. Hal ini terjadi karena sebagian besar penyakit diawali oleh adanya reaksi oksidasi yang berlebihan didalam tubuh. Tampaknya oksigen merupakan sesuatu yang paradoksial dalam kehidupan (Arief, 2003).

Molekul ini sangat dibutuhkan oleh organisme aerob karena memberikan energi pada proses metabolisme dan respirasi, namun pada kondisi tertentu keberadaannya dapat berimplikasi pada berbagai penyakit dan kondisi degenerative, seperti aging, arthritis, kanker dan lain sebagainya (Winarsi, 2007).

Radikal bebas merupakan molekul yang mempunyai elektron pada orbit luarnya yang tidak berpasangan. Molekul ini mempunyai reaktifitas tinggi dan cenderung membentuk radikal baru bersifat tidak stabil (Yusuf, 2010).

Menurut Starkov (2006), yang dimaksud dengan radikal bebas adalah molekul yang memiliki satu atau lebih atom elektron yang tak berpasangan pada orbit terluarnya. Kekurangan tersebut akan dipenuhi dengan mengambil elektron dari molekul lain sehingga senyawa ini bersifat sangat reaktif. Molekul yang terambil elektronnya akan mewarisi sifat reaktifnya, oleh karena itu dapat timbul reaksi rantai yang tidak terputus, kecuali oleh penetralisir radikal bebas yang disebut antioksidan.

Radikal bebas dapat masuk dan terbentuk ke dalam tubuh melalui pernafasan, kondisi lingkungan yang tidak sehat dan makanan berlemak (Kumalaningsih, 2006):

#### **A. Melalui Pernafasan**

Saat kita melakukan pernafasan akan masuk oksigen ( $O_2$ ) yang sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk proses pembakaran gula menjadi  $CO_2$ ,  $H_2O$ , dan energi. Dalam hal ini  $O_2$  sangat berperan karena bila tidak ada  $O_2$  proses kehidupan akan tidak lancar dan membahayakan bagi tubuh kita sendiri. Tetapi dengan bernafas atau oksigen yang berlebihan saat olahraga terjadi reaksi yang kompleks dalam tubuh dan menghasilkan produk-produk sampingan berupa radikal bebas, yaitu radikal oksigen singlet, radikal peroksida lipid, radikal hidroksil, radikal superoksida. Semua radikal bebas ini sangat cepat merusak jaringan-jaringan sel.

#### **B. Kondisi Lingkungan yang Tidak Sehat**

Adanya asap rokok, pembakaran yang tidak sempurna dari kendaraan bermotor, bahan pencemar, radiasi matahari, dan radiasi kosmis menyebabkan timbulnya radikal bebas karena terjadi proses oksidasi yang tidak sehat dan menimbulkan serentetan mekanisme reaksi.

#### **C. Makanan Berlemak**

Lemak sangat bermanfaat bagi tubuh kita tetapi konsumsi lemak yang berlebihan khususnya konsumsi lemak polyunsaturated dan lemak hydrogenasi sangat berpotensi menghailkan radikal bebas. Makanan yang banyak mengandung lemak polyunsaturated antara lain mayones dan saos salad akan mudah sekali



terserang radikal bebas. Makanan yang banyak mengandung lemak hydrogenasi antara lain kue tart, makanan ringan.

Menurut Purwanto (2010), radikal bebas yang ada dalam tubuh manusia berasal dari dua sumber yaitu endogen dan eksogen:

### **1. Radikal Bebas Endogen**

Sumber radikal bebas endogen meliputi autoksidasi yang merupakan senyawa yang mengandung ikatan rangkap, hidrogen alifatik, benzilik atau tersier yang rentan terhadap oksidasi oleh udara. Merupakan produk dari proses metabolisme aerobik. Oksigen yang kita hirup diubah oleh sel tubuh menjadi senyawa yang reaktif, yang di kenal dengan *Reactive Oxygen species* (ROS) satu bentuk radikal bebas, berlangsung saat sintesa energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom P-450 (Priyanto, 2007).

Oksidasi enzimatik membentuk radikal menghasilkan oksidan hipoklorit, misalnya xantin, xantin oksidan selama ischemic menghasilkan superoksida dan xantin. Xantin yang mengalami produksi lebih lanjut menyebabkan asam urat (Purwanto, 2010).

### **1. Radikal Bebas Eksogen**

Sumber Radikal bebas eksogen berasal dari insektisida, pestisida, polutan lingkungan, asap rokok, obat-obatan, sinar ultraviolet matahari maupun radiasi. Selain itu antioksidan dapat juga diartikan sebagai enzim yang dapat menetralkan senyawa-senyawa oksigen aktif (Arief, 2010).

Namun radikal bebas yang berlebih di dalam tubuh dapat mengakibatkan dampak negatif (Hseu *et al.* 2008):

### **a. Kerusakan Protein**

Terjadinya kerusakan protein termasuk oksidasi protein akan mengakibatkan kerusakan jaringan tempat protein itu berada, sebagai contoh kerusakan protein pada lensa mata mengakibatkan terjadinya katarak.

### **b. Kerusakan DNA**

Radikal bebas hanya salah satu dari banyak factor yang menyebabkan kerusakan DNA. Sebagai akibat kerusakan DNA ini timbul penyakit kanker. Kerusakan dapat berupa kerusakan awal, fase transisi dan permanen.

### **c. Membran Sel**

Terutama komponen penyusun membran berupa asam lemak tak jenuh yang merupakan bagian dari fosfolipid dan juga mungkin protein. Serangan radikal hidroksil pada asam lemak tak jenuh dimulai dengan interaksi oksigen pada rangkaian karbon pada posisi tak jenuh sehingga terbentuk lipid hidroperoksida, yang selanjutnya merusak bagian sel dimana hidroperoksida ini berada.

Menurut penelitian Rajaserakan (2005), peningkatan radikal bebas secara umum menyebabkan gangguan fungsi sel dan kerusakan oksidatif pada membran. Pada kondisi tertentu antioksidan mempertahankan sistem perlindungan tubuh melalui efek penghambat pembentukan radikal bebas. Efisiensi mekanisme pertahanan tersebut mengalami perubahan pada diabetes mellitus. Penangkapan radikal bebas yang tidak efektif dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Kaleem, 2006).

Jenis radikal bebas yang utama berasal dari senyawa oksigen, sering disebut *radical oxygen species* (ROS) dan senyawa nitrogen (*radical*

*nitrogenspecies/RNS*). Termasuk dalam kelompok ROS adalah radikal superoksida ( $O_2^{\cdot-}$ ) yang terbentuk secara enzimatik oleh *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NAD(P)H) oxidase* atau *xanthine oxidase* dan nonenzimatik oleh senyawa *semiquinone* pada transpor elektron mitokondria. Radikal ini mengalami konversi secara enzimatik oleh *Superoxide dismutase (SOD)* menjadi senyawa non radikal hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) atau secara nonenzimatik menjadi  $H_2O_2$  dan *singlet oxygen* ( $^1O_2$ ). Senyawa-senyawa ini akan dirubah menjadi radikal hidroksil ( $\cdot OH$ ) yang memiliki reaktivitas tinggi dengan adanya ion metal (Fe/Cu) tereduksi. Sedangkan radikal *nitric oxide* ( $\cdot NO$ ) terbentuk melalui oksidasi atom nitrogen terminal dari L-arginin oleh enzim *nitric oxide synthase*. *Nitric oxide* (NO) dapat diubah menjadi berbagai RNS seperti kation nitrosonium ( $NO^+$ ), anion nitroksil ( $NO^-$ ) atau peroksinitrit ( $ONOO^-$ ). Beberapa efek fisiologisnya diperantarai oleh pembentukan *S-nitroso-cysteine* atau *S-nitroso-glutathione* (Droge, 2002).

Radikal bebas dapat diproduksi secara alami oleh tubuh sebagai konsekuensi proses aerobik dan metabolisme. Produksi radikal bebas dapat meningkat bila terdapat keadaan-keadaan patologis akibat stres fisik maupun psikologis. Paparan radiasi, sinar ultraviolet, bahan toksik, herbisida atau insektisida, xenobiotik dan kondisi seperti dislipidemia dan infeksi juga dapat meningkatkan produksi radikal bebas (Rui-Li *et al.*, 2008).

Sumber radikal bebas yang utama tubuh antara lain transpor elektron mitokondria, metabolisme asam lemak peroksisom, reaksi sitokrom P-450 dan sel fagosit (*respiratory burst*) (Droge, 2002).

Pada transpor elektron terjadi reduksi tak sempurna oksigen sehingga menghasilkan  $O_2^{\cdot-}$ . Produksi radikal bebas ini terutama terjadi pada kompleks I dan III. Pada kompleks I radikal bebas berpotensi terbentuk antara flavin dan *arearotenone-sensitive*. Kompleks III memproduksi  $O_2^{\cdot-}$  pada *Q0 inner membrane* melalui oksidasi *Coenzyme Q* (CoQ) quinol. Pada mitokondria  $O_2^{\cdot-}$  akan dieliminasi oleh enzim MnSOD menjadi  $H_2O_2$ . Selanjutnya  $H_2O_2$  akan dinetralisir oleh sistem antioksidan lain, yaitu katalase dan GPx. Pada mitokondria substrat lain yang mampu membersihkan radikal ini adalah sitokrom c yang menetralkan  $O_2^{\cdot-}$  menjadi air (Starkov dan Wallace, 2006).

Pada peroksisom akan terbentuk radikal  $H_2O_2$  sebagai produk antara  $\beta$ -oksidasi asam lemak. Radikal ini akan dinetralisir oleh katalase yang banyak terdapat pada peroksisom sehingga pada keadaan biasa kemungkinan tidak terjadi kebocoran. Produksi radikal peroksisom dapat menyebabkan stres oksidatif, terutama pada keadaan proliferasi aktif. Sitokrom P-450 dapat memediasi produksi radikal bebas dengan cara mengkatalisis reaksi oksidasi atau reduksi substrat xenobiotik. Proses detoksifikasi oleh P-450 tersebut akan menghasilkan radikal superoksida secara langsung mengubah  $O_2$  menjadi  $O_2^{\cdot-}$  ataupun transfer elektron oleh substrat dari sitokrom ke molekul oksigen. Reaksi ini dengan sendirinya akan berlangsung terus-menerus dan merupakan konsekuensi atas proses detoksifikasi toksin dalam tubuh (Droge, 2002).

Sumber radikal bebas lain adalah sel-sel imun. Sel fagosit menggunakan radikal bebas, seperti:  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $NO^{\cdot}$ , dan hipoklorit, untuk membunuh patogen. Oleh karena itu proses yang melibatkan respon imun ini, seperti inflamasi kronis, merupakan sumber potensial radikal bebas (Droge, 2002).

Produksi radikal bebas yang meningkat dan melebihi kemampuan sistem antioksidan endogen untuk mempertahankan homeostasis redoks, maka terjadi keadaan yang disebut dengan stres oksidatif. Oleh karena itu diperlukan kadar antioksidan yang cukup untuk mencegah kerusakan yang dapat ditimbulkan oleh radikal bebas. Antioksidan sebagai peredam radikal bebas dapat berupa enzim seperti SOD, katalase dan GPx yang disebut juga sebagai antioksidan pencegah. Antioksidan lainnya bekerja secara non enzimatis atau pemutus rantai terdiri dari askorbat, urat, *glutathione*, tokoferol, flavonoid, karotenoid, ubiquinol dan pigmen atau zat warna alam dalam tumbuh-tumbuhan (Tilak, 2006).

Keadaan stres oksidatif dapat menimbulkan kerusakan pada tubuh. Radikal bebas yang meningkat dapat mengganggu proses fisiologis normal. Ini terjadi karena senyawa radikal bereaksi dengan makromolekul intraseluler maupun ekstraseluler seperti protein, lipid dan asam nukleat. Perubahan struktur kimia makromolekul akan menyebabkan gangguan fungsi biologis molekul-molekul tersebut (Droge, 2002).

### **2.5.2 Peroksidasi Lipid**

Lipid merupakan salah satu target utama dari radikal bebas. Peroksidasi lipid adalah degradasi oksidatif asam lemak yang merupakan proses autokatalitik kompleks. Proses ini berlangsung dalam beberapa tahap, yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Inisiasi peroksidasi lipid dapat dipicu oleh senyawa kimia yang mampu mengekstraksi atom hidrogen. Radikal bebas reaktif seperti radikal  $\bullet\text{OH}$  dan *singlet oxygen* dapat memulai peroksidasi lipid. Inisiasi menyebabkan ekstraksi molekul hidrogen dari grup metilen lipid menghasilkan radikal lipid ( $\text{L}\bullet$ ). Radikal lipid bereaksi dengan  $\text{O}_2$  dan selanjutnya membentuk radikal lipid

peroksil (LOO•) yang bertindak sebagai inisiator selanjutnya. Radikal ini dapat bereaksi dengan asam lemak lainnya sehingga memicu reaksi rantai. Hidrogen peroksida lipid yang terbentuk (LOOH) merupakan senyawa yang tidak stabil. Adanya logam katalisator seperti Fe dapat melanjutkan reaksi propagasi membentuk radikal lain yang lebih aktif. Reaksi propagasi dapat terhenti oleh keberadaan antioksidan pemutus rantai (Winarsi, 2007).

Peroksidasi lipid mengakibatkan gangguan pada fluiditas dan permeabilitas membran, kerusakan membran sel dan organela, kerusakan sitoskeleton, hambatan pada metabolisme sel dan gangguan transpor ion. Kerusakan mitokondria juga dapat terjadi menyebabkan produksi ROS bertambah. Peroksidasi lipid menghasilkan berbagai produk akhir yang bersifat radikal dan juga merusak makromolekul lain disekitarnya. Produk tersebut antara lain lipid hidroperoksida, *4-hydroxy-2-alkenal* (*4-hydroxy-nonenal/HNE*, *acrolein* dan *crotonaldehyde*) dan *dicarbonyls* (MDA dan *glyoxal*) (Evans dan Cooke, 2006).

Umumnya produk peroksidasi lipid ini diukur melalui kadar MDA dan etana (Winarsi, 2007):

**a. Malondialdehida (MDA)**

*Malondialdehida* (MDA) terbentuk dari asam lemak tidak jenuh yang mengalami proses peroksidasi menjadi peroksidasi lipid yang kemudian mengalami dekomposisi. Pada proses peroksidasi lipid MDA terbentuk relatif konstan proporsional sehingga merupakan indikator yang baik untuk mengetahui adanya peroksidasi lipid, khususnya in vitro (Price, 2006).

Oksidasi lipid lebih mudah untuk diukur, turunan dari peroksidasi lemak merupakan marker yang paling populer untuk mendiagnosa adanya oksidan. Hasil dari peroksidasi lipid yang berupa asam lemak radikal distabilkan dengan merubah bentuk kembali menjadi hidroperoksida, alkohol, aldehida, dan alkaline. Aldehida memiliki produk yang bervariasi termasuk hexanal, MDA, 5-hydroxynonenal, dan lain sebagainya. MDA dipakai secara luas sebagai indikator adanya zat oksidan (Setijowati, 1998 dalam Aylindania, 2007).

*Malondialdehyde* (MDA) merupakan senyawa toksik yang merupakan salah satu hasil akhir dari terputusnya rantai karbon asam lemak pada proses peroksidasi lipid. Lipid hidroperoksida yang terbentuk pada proses propagasi peroksidasi lipid bersifat stabil, tetapi jika ada transisi metal misalnya Fe, maka substitusi tersebut akan dikatalisa menjadi radikal peroksi ( $L-O^*$ ) yang pada akhirnya membentuk produk akhir yaitu *malondialdehyde* (MDA). Kadar MDA yang terbentuk dianggap identik dengan kadar peroksidasi lipid (Hancock, 1999 dalam aylindania, 2007).



Gambar 8. Struktur *Malondialdehyde* (MDA) (Aylindania, 2007).

## 2.6 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang mempunyai struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya dengan cuma-cuma kepada molekul radikal bebas tanpa terganggu sama sekali dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas (Kumalaningsih, 2006).



Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi atau suatu zat yang dapat menetralkan atau menangkap radikal bebas dan melindungi jaringan biologis dari kerusakan akibat radikal bebas (Algameta, 2009).

Antioksidan dalam makanan menjadi tengik ataupun rusak dan mengalami perubahan warna. Molekul-molekul antioksidan di dalam tubuh bertugas untuk melindungi sel-sel tubuh dan komponen tubuh lainnya dari radikal bebas, baik yang berasal dari metabolisme tubuh ataupun yang berasal dari lingkungan. Antioksidan diduga juga dapat mencegah terjadinya kanker karena kemampuannya dalam menangkal radikal bebas yang merupakan salah satu penyebab kanker (Kumar, 2009).

Antioksidan terbagi menjadi antioksidan enzimatis (enzim) dan antioksidan non enzimatis (ekstraseluler). Antioksidan enzim antara lain *superoksida dismutase* (SOD), *glutation peroksidase* (GSH-Px), dan katalase. Sedangkan antioksidan non-enzimatis (ekstraseluler) diantaranya adalah vitamin E, vitamin C,  $\beta$ -karoten, glutathione, ceruloplasmin, albumin, asam urat dan selenium (Kumalaningsih, 2007).

Antioksidan alami dapat ditemukan dalam berbagai tumbuh-tumbuhan. Baik berupa tanaman berkayu, sayur-sayuran, atau buah-buahan. Pada tumbuhan berkayu diketahui banyak senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan seperti: flavonoid, alkaloid, senyawa fenol, terpenoid, dan masih banyak lagi lainnya. Sedangkan pada sayuran atau buah-buahan diketahui banyak mengandung vitamin A, vitamin B, vitamin C, vitamin E, dan karotenoid ( $\beta$ -karoten). Vitamin-vitamin

tersebut diyakini dapat berperan sebagai antioksidan, sehingga mampu melindungi tubuh dari penyakit kanker (Atmosukarto, 2003).

## 2.6.1 Penggolongan Antioksidan

### 2.6.1.1 Berdasarkan Reaksinya

Berdasarkan reaksinya dengan radikal bebas atau oksidan dalam sistem pertahanan tubuh, antioksidan dikelompokkan menjadi antioksidan primer, antioksidan sekunder, dan antioksidan tersier (Christyaningsih *et al.*, 2003).

#### 1). Antioksidan primer

Antioksidan primer merupakan antioksidan yang bekerja dengan cara mencegah terbentuknya radikal bebas baru karena dapat merubah radikal bebas menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum sempat bereaksi (Winarsi, 2007). Tubuh dapat menghasilkan antioksidan berupa enzim yang aktif bila didukung oleh nutrisi pendukung atau mineral yang disebut juga ko-faktor. Antioksidan primer yang berperan sebagai kofaktor yaitu:

##### a). *Superoksida dismutase (SOD)*

*Superoksida dismutase (SOD)* merupakan metaloenzim yang mengkatalisis dismutase anion superoksida yang sangat reaktif menjadi oksigen ( $O_2$ ) dan senyawa yang tidak terlalu reaktif seperti hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Sedikitnya terdapat empat jenis logam yang umumnya menjadi atom pusat pada enzim ini, yaitu tembaga (Cu) dan seng (Zn) pada Cu, Zn-SOD, mangan (Mn) pada Mn-SOD, dan besi (Fe) pada Fe-SOD (Ariadini, 2007).

Pada manusia ditemukan tiga bentuk *Superoksida dismutase (SOD)*, yaitu *cytosolic* Cu, Zn-SOD, *mitochondrial* Mn-SOD, dan *extracellular* SOD (Nurwati,

2002), sedangkan Fe-SOD umumnya ditemukan pada organisme prokariot. Enzim SOD tidak selalu bekerja bersama-sama, terkadang satu jenis enzim SOD berperan lebih dominan dibandingkan yang lainnya. Cu, Zn-SOD terdapat di dalam sitosol berperan sebagai faktor pertahanan utama yang bertugas melindungi sel dari radikal superoksida. Mn-SOD lebih berperan dalam pertahanan sel dalam menghadapi stress etanol (Costa *et al.*, 1997 dalam Ariadini, 2007).

*Superoksida dismutase* (SOD) merupakan enzim yang bekerja bila ada mineral-mineral seperti tembaga, mangan yang bersumber pada kacang-kacangan, padi-padian serta sayur-sayuran (Algameta, 2007).

Semakin kita menua, produksi SOD berkurang. Hal ini perannya begitu penting untuk kesehatan sel, melindungi sel dari radikal oksigen yang berlebihan, radikal bebas dan agen-agen berbahaya lain yang menyebabkan penuaan dini atau sel mati akhir. Antioksidan ini merupakan enzim yang bekerja bila ada mineral-mineral seperti tembaga, mangan yang bersumber pada kacang-kacangan, padi-padian. Semakin banyak SOD semakin optimal pertahanan terhadap radikal bebas di seluruh sel atau organ tubuh, sehingga radikal bebas pun terkendali. Fungsi *Superoksida dismutase* (SOD) untuk mempercepat dismutase  $O_2$  dan menjaga keseimbangan antara jumlah oksigen ( $O_2$ ) dan pembentukan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) (Priyanto, 2007).

Dalam melawan radikal bebas, kerja enzim *Superoksida dismutase* (SOD) dibantu oleh dua enzim lain, yaitu glutathione (GSH) peroksidase, katalase dan non enzim, yaitu senyawa protein kecil glutathione. Ketiga enzim dan senyawa glutathione itu bekerja menetralkan radikal bebas. Pekerjaan itu dibantu oleh asupan antioksidan dari luar (eksogen) yang berasal dari bahan makanan, misalnya

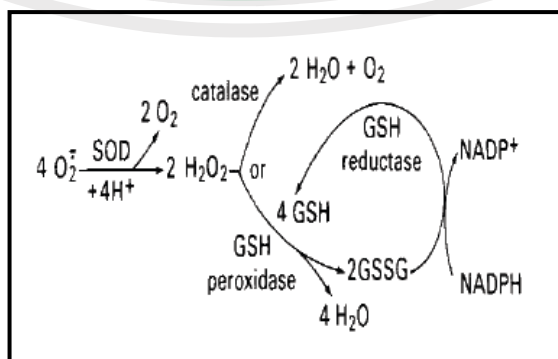
vitamin E, C, betakaroten dan senyawa flavonoid yang diperoleh dari tumbuhan (Minarno, 2008).

Enzim SOD secara spontan merubah radikal  $O^{2-}$  menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan oksigen dengan kecepatan reaksi sekitar  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  pada pH 7, reaksinya sebagai berikut:



Reaksi tersebut berlangsung sangat cepat dan hanya dibatasi oleh frekuensi tumbukan SOD dengan superoksida. Hidrogen peroksida yang dihasilkan masih cukup berbahaya sehingga perlu pengubahan lebih lanjut oleh katalase menjadi air dan oksigen (Ariadini, 2007).

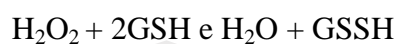
Enzim SOD memegang peranan penting sebagai antioksidan endogen. Berdasarkan mekanismenya, enzim ini digolongkan sebagai antioksidan primer yang berperan mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Aktivitas SOD bervariasi pada beberapa organ tikus, terdapat dalam jumlah tertinggi dalam hati, kemudian berturut-turut dalam kelenjar adrenal, ginjal, darah, limpa, pankreas, otak, paru-paru, lambung, usus, ovarium, timus, dan lemak (Gambar 9) (Nurawati, 2002).



Gambar 9. Cara kerja enzim pertahanan tubuh terhadap radikal bebas (Nurawati, 2002).

### b). Glutathione Peroksidase

Adalah enzim yang berperan aktif dalam menghilangkan  $H_2O_2$  dalam tubuh dan mempergunakannya untuk merubah glutathione(GSH) menjadi glutathione teroksidasi (GSSH) dengan reaksi sebagai berikut:



Enzim tersebut mendukung aktivitas enzim SOD bersama-sama dengan enzim katalase dan menjaga konsentrasi oksigen akhir agar stabil dan tidak berubah menjadi pro-oksidan. *Glutathione* sangat penting sekali melindungi selaput-selaput sel (Algameta, 2009).

### c). Katalase

Enzim katalase di samping mendukung aktivitas enzim SOD juga dapat mengkatalisa perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan radikal bebas menjadi oksigen serta air (Algameta, 2009).

## 2. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder merupakan senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar. Contoh antioksidan sekunder adalah vitamin E, vitamin C, dan betakaroten yang dapat diperoleh dari buah-buahan (Winarsi, 2007).

## 3. Antioksidan tersier

Antioksidan tersier merupakan senyawa yang memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Antioksidan tersier juga berperan dalam membangun berbagai molekul yang telah rusak akibat teroksidasi sebelum molekul-molekul tersebut terakumulasi dalam tubuh dan mengganggu

berbagai proses di dalam sel tubuh. Biasanya yang termasuk kelompok ini adalah jenis enzim metionin sulfoksidan reduktase yang dapat memperbaiki DNA dalam inti sel. Enzim tersebut bermanfaat untuk perbaikan DNA pada penderita kanker (Winarsi, 2007).

### **2.6.1.2 Berdasarkan Sumbernya**

Berdasarkan sumbernya, antioksidan dalam tubuh manusia dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen (Kumalaningsih, 2006):

#### **a. Antioksidan Endogen**

Antioksidan endogen merupakan antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh, berupa enzim yang dapat mengubah radikal bebas menjadi radikal bebas lain atau senyawa lainnya yang lebih tidak berbahaya bagi tubuh. Beberapa contoh enzim antioksidan endogen adalah *Superoksida dismutase* (SOD), katalase, dan glutathion peroksidase (GSH Px) (Kumalaningsih, 2006).

#### **b. Antioksidan Eksogen**

Antioksidan eksogen adalah senyawa-senyawa yang memiliki daya antioksidan yang berasal dari luar tubuh, contohnya adalah vitamin A, asam askorbat, tokoferol, dan beberapa polifenol. Senyawa-senyawa ini dapat diperoleh dari tanaman atau hewan yang kita konsumsi. Antioksidan eksogen berfungsi sebagai pemecah rantai (antioksidan non enzimatis). Antioksidan dalam kelompok ini juga disebut sistem pertahanan preventif. Dalam sistem pertahanan ini, terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara pengkelatan metal, atau dirusak pembentukannya. Antioksidan non enzimatis ini dapat berupa

komponen non-nutrisi dan komponen nutrisi dari sayuran dan buah-buahan. Kerja sistem antioksidan non-enzimatik yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya (Winarsi, 2007).

### **2.5.2 Mekanisme Kerja Antioksidan**

Oksidasi dapat dihambat oleh berbagai macam cara diantaranya mencegah masuknya oksigen, penggunaan temperatur yang rendah, inaktivasi enzim yang mengkatalisis oksidasi, mengurangi tekanan oksigen dan penggunaan pengemas yang sesuai. Cara lain untuk melindungi terhadap oksigen adalah dengan menggunakan bahan tambahan spesifik yang dapat menghambat oksidasi yang secara tepat disebut dengan penghambat oksidasi (oxidation inhibitor), tetapi baru-baru ini lebih sering disebut antioksidan (Indrayana, 2008).

Antioksidan bekerja melalui salah satu dari mekanisme berikut. Pertama, antioksidan menekan pembentukan spesies oksigen relatif baik dengan cara menghambat kerja enzim maupun dengan mengikat logam kelumit yang terlibat dalam produksi radikal bebas. Kedua, antioksidan bekerja melalui pemadaman spesies oksigen reaktif. Dan ketiga, dengan cara melindungi antioksidan tubuh (Simamora, 2009).

Mekanisme yang paling penting adalah reaksi antara antioksidan dengan radikal bebas. Biasanya antioksidan bereaksi dengan radikal bebas peroksil atau hidroksil yang terbentuk dari hidropoksida yang berasal dari lipid. Senyawa antioksidan lain dapat menstabilkan hidropoksida menjadi senyawa non-radikal. Peruraian hidropoksida dapat dikatalisis oleh logam berat akibatnya senyawa-senyawa dapat mengikat logam juga termasuk antioksidan (Indrayana, 2008).



Enzim *superoksida dismutase* (SOD), *glutation peroksidase* (GSH-Px), dan katalase merupakan enzim endogen yang berfungsi sebagai pertahanan pertama dalam fungsinya mengeliminasi radikal bebas. Enzim-enzim antioksidan ini terdapat di dalam sel bekerja dengan cara membersihkan radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dihasilkan oleh proses oksidatif dengan cara reaksi enzimatik dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil (Newsholme, 2007).

Menurut Halliwell (2006), enzim SOD berperan penting dalam mengkatalisis reaksi dismutase radikal bebas anion superoksida ( $O_2^{\cdot-}$ ) menjadi hydrogen peroksida dan molekul oksigen, enzim katalase, dan GSH-Px merupakan enzim antioksidan yang bekerja mendetoksifikasi hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) menjadi air ( $H_2O$ ) dan oksigen ( $O_2$ ).

Peranan enzim antioksidan intrasel, seperti yang ditunjukkan oleh Newsholme *et, al.* (2007) bahwa sel memerlukan sistem antioksidan untuk menetralkan ROS. Enzim SOD terdapat dalam sitoplasma serta mitokondria dan berperan dalam mendimutasi radikal bebas superoksida ( $OH^*$ ) menjadi hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).

Enzim katalase dan GSH-Px termasuk kelompok enzim hidroperoksidase yang melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Kedua enzim ini bekerja sama dalam proses detoksifikasi hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) menjadi air ( $H_2O$ ) dan oksigen ( $O_2$ ). Pada pankreas normal, kadar enzim antioksidan baik enzim SOD, katalase, dan GSH-Px terdapat dalam konsentrasi relatif lebih sedikit bila dibandingkan dengan jaringan lainnya seperti hati, ginjal, dan otot. Sehingga, sel-sel yang mengandung katalase dan GSH-Px dalam jumlah sedikit sangat peka terhadap hydrogen peroksidase (Robertson, 2003).

## 2.7 Kerangka Konsep Berpikir

