

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban)

2.1.1 Deskripsi Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban)

Nama umum (nama dagang) dari pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) antara lain pegagan, daun kaki kuda dan antanan (Lasmadiwati, 2004). Sedangkan untuk nama lokal antara lain: pegaga (Ujung Pandang), antanan gede, antanan rambat (Sunda), dau tungke (Bugis), gagan-gagan, rending, kerok batok (Jawa), kos tekosa (Madura) dan kori-kori (Halmahera) (Yuniarti, 2008). Pegagan juga dikenal dengan beberapa istilah asing diantaranya : Ji xue cao, Indian pennywort, indische waternavel dan paardevoet (Wijayakusuma dan Dalimartha, 1994).

Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) berasal dari Asia Tropik tersebar di Asia Tenggara, India, Cina, Jepang, Australia dan negara-negara lain. Sejak ribuan tahun lalu, tanaman ini telah digunakan sebagai obat untuk mengobati berbagai penyakit pada hampir seluruh belahan dunia. Selain digunakan sebagai obat, pegagan juga dikonsumsi sebagai lalap terutama oleh masyarakat di Jawa Barat (Hernani, 2002).

Menurut Kumar dan Gupta (2006), menjelaskan bahwa pegagan (*Centella asiatica* (L). Urban) merupakan tanaman herba tahunan yang tumbuh menjalar dan berbunga sepanjang tahun. Termasuk tanaman terna, menahun, tidak berbatang, mempunyai rimpang pendek dan stolon-stolon yang merayap panjang 10-80 cm dan sering dianggap sebagai gulma yang kurang diperhatikan

manfaatnya, padahal sudah banyak masyarakat yang memanfaatkan pegagan sebagai bahan obat (Besung,2009).

2.1.2 Morfologi Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban)

Tanaman ini berdaun tunggal yang tersusun dalam roset akar dan terdiri dari 2 – 10 helai daun. Daun berwarna hijau dan berbentuk seperti kipas, Pegagan juga memiliki daun yang permukaan dan punggungnya licin, tepinya agak melengkung ke atas, bergerigi, dan kadang-kadang berambut, tulangnya berpusat di pangkal dan tersebar ke ujung serta daunnya memiliki diameter 1-7 cm (Winarto, 2003).



a. Bunga & Daun pegagan

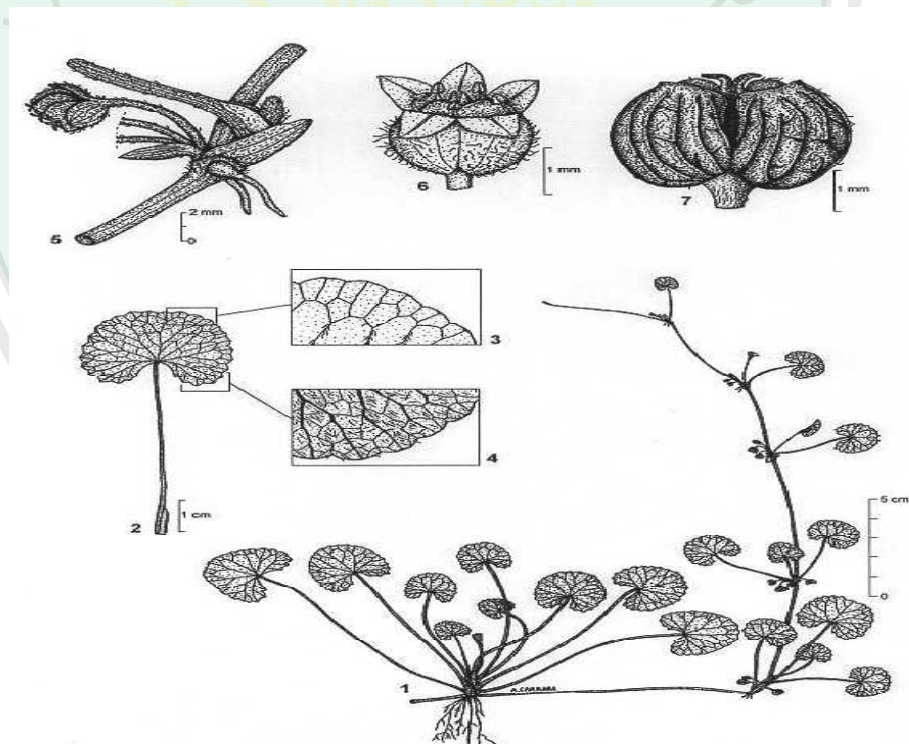
b. Morfologi pegagan

Gambar 2.1. Morfologi Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) (Amanda,2007)

Pegagan memiliki tangkai daun berbentuk seperti pelepah, agak panjang dan berukuran 5 - 15 cm. Pada tangkai daun pegagan dipangkalnya terdapat daun sisik yang sangat pendek, licin, tidak berbulu, berpadu dengan tangkai daun. Pegagan memiliki bunga putih atau merah muda, yang berbentuk payung muncul dari ketiak daun, berhadapan dengan daun tunggal, sering berbunga 3, bertangkai, semula tegak, kemudian membengkok ke bawah. Buah pegagan berbentuk

lonjong atau pipih, berbau harum dan rasanya pahit, panjang buah 2 – 2,5 mm (Winarto, 2003).

Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) tergolong tumbuhan berbiji tertutup dan berkeping dua, serta tanaman herba yang berpotensi dalam hal farmakologi (Dasuki, 1991). Pegagan memiliki akar rimpang yang pendek serta mempunyai geragih (Savitri, 2006). Akar keluar dari buku dan berupa akar tunggang berwarna putih dengan panjang mencapai 10 cm. Stolon tumbuh dari system perakaran, memiliki ukuran yang panjang dan tumbuh menjalar. Pada setiap buku dari stolon akan tumbuh tunas yang akan menjadi cikal bakal tumbuhan pegagan baru (Lasmadiwati, 2004).



Gambar 2.2. skema tumbuhan pegagan. 1) Herba pegagan dengan susunan daun dalam roset akar, 2) Tangkai daun dengan pangkal menyerupai pelepah, 3) dan 4) Susunan tulang daun, 5) Stolon dengan tunas, bunga dan akar yang tumbuh pada buku, 6) Bunga dan 7) Buah (Malherbologie, 2008).

2.1.3 Klasifikasi Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban)

Berdasarkan deskripsi yang telah diuraikan, klasifikasi dari pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) adalah sebagai berikut (Lasmadiwati, 2004):

Kingdom Plantae

Divisi Spermatophyta

Sub-divisi Angiospermae

Kelas Dikotyledone

Ordo Umbellales

Famili Umbelliferae

Genus *Centella*

Spesies (*Centella asiatica* (L) Urban)

2.1.4 Kandungan Bahan Aktif dan khasiat Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban)

Pada tanaman pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) yang banyak digunakan sebagai obat alami mengandung berbagai bahan aktif, kandungan bahan aktif itu meliputi: 1) triterpenoid saponin, 2) triterpenoid genin, 3) minyak essensial, 4) flavonoid, 5) fitosterol, dan bahan aktif lainnya. Kandungan bahan aktif yang terpenting dari beberapa bahan aktif lainnya adalah triterpenoid saponin. Bahan aktif triterpenoid saponin meliputi: 1) asiatikosida, 2) centellosida, 3) madekossida, 4) dan asam asiatik dan komponen yang lain adalah minyak volatile, flavonoid, tannin, fitosterol, asam amino dan karbohidrat. (Winarto, 2003). Menurut besung (2009), pegagan juga mengandung brahmoside, asam

brahmic, brahminoside, thankuniside, isothankuniside, serta garam K, Na, Ca, Fe, Mg, vitamin B, vitamin C, dan minyak atsiri.

Warna hijau kemerahan pada stolon dan tangkai pegagan merah disebabkan oleh hadirnya zat aktif flavonoid. Menurut Jayanti (2007), flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang bertanggung jawab terhadap zat warna merah, ungu, biru dan sebagian zat warna kuning dalam tumbuhan. Flavonoid terikat pada molekul gula sebagai glukosida pada tumbuhan tingkat tinggi, flavonoid mempunyai salah satu fungsi sebagai pigmen.

Bahan aktif asiatikosida dan madekossida mampu memperbaiki kerusakan sel dan membentuk serat kolagen secara cepat, bahan aktif tersebut juga mampu memperbaiki sel-sel syaraf (Suhaemi, 2007). Selain itu bahan aktif asiatikosida diketahui mempercepat penyembuhan luka dengan jalan meningkatkan kandungan hidroksiplorin dan mukopolisakarida yang merupakan bahan untuk mensintesis matriks ekstra seluler. Asiatikosida dapat juga meningkatkan produksi antioksidan baik dari golongan enzimatik dan non enzimatik (Kusumawati, 2007).

Menurut Arisandi (2008), kandungan triterpenoid pegagan dapat merevitalisasi pembuluh darah sehingga peredaran darah ke otak menjadi lancar, memberikan efek menenangkan dan meningkatkan fungsi mental menjadi yang lebih baik. Asiaticoside berfungsi meningkatkan perbaikan dan penguatan sel-sel kulit, stimulasi pertumbuhan kuku, rambut, jaringan ikat, menstimulasi sel darah dan sistem imun serta merupakan salah satu jenis antibiotik alami.

Tumbuh-tumbuhan yang berada di muka bumi ini merupakan ciptaan Allah SWT, semua yang diciptakan oleh Allah SWT 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. Menurut Mahran dan Mubasyir (2006), bahkan tanaman yang dianggap liar pun juga mempunyai potensi dalam bidang farmakologi. Sebagaimana yang telah disebutkan dalam QS. As-Syu'ara' : 7 sebagai 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 As-Syu'ara' : 7).

Salah satu tumbuh-tumbuhan yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat adalah pegagan. Dimana pegagan dianggap tanaman gulma namun sebenarnya pegagan memiliki khasiat yang banyak sehingga dapat digunakan sebagai obat tradisional. Menurut Zulkifli (2004), obat tradisional adalah bahan atau ramuan yang berasal dari tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan galenik atau campuran dan bahan-bahan tersebut, yang secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman.

Secara tradisional daun pegagan digunakan sebagai peluruh air seni, pembersih darah, disentri, sakit perut, radang usus, batuk, sariawan, obat kompres luka, obat lepra, obat luka bekas sayatan, dan kehilangan nafsu makan. Getah untuk mengobati borok, nyeri perut, obat cacing. Semua bagian sebagai obat

batuk, nyeri empedu, mimisan (keluar darah dari hidung), dan radang brounkitis. Efek farmakologi yang telah diketahui antara lain adalah bersifat sebagai infeksi, antitemam, antidiuretikum, keratolitik, dan antikeloid (Mulyani, 2006).

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

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan Aku” (QS.Asy-Syur'ara' : 80).

Ayat di atas mengemukakan bahwa Allah akan menyembuhkan hamba-Nya yang sakit. Akan tetapi tidak serta merta Allah member kesembuhan, untuk mencapai kesembuhan tersebut tentunya dengan usahakita terlebih dahulu. Karena sesungguhnya ketika Allah mendatangkan penyakit, maka bersamaan dengan itu Allah juga mendatangkan obat (Shihab, 2002).

Pegagan telah banyak dimanfaatkan dimasyarakat sebagai obat. Diantaranya untuk mengobati penyakit seperti infeksi atau batu saluran kemih, susah kencing, demam, darah tinggi, wasir, campak, bisul, mata merah, bengkak, batuk darah dan mimisan (Arisandi, 2008).

Beberapa penelitian ilmiah ekstrak pegagan yang pernah dilakukan pada hewan coba menunjukkan hasil sebagai berikut: (Anissa, 2006)

- a) Ekstrak etanol pegagan menunjukkan efek anti agregasi platelet dan anti trombosis pada mencit jantan swiss webster.

- b) Ekstrak air daun pegagan meningkatkan kemampuan kognitif dengan mempengaruhi modulasi neurotransmitter monoamin pada hipokampus tikus wistar jantan dewasa.
- c) Ekstrak etanol pegagan mempunyai efek antibakteri pada *Salmonella typhimurium* dan *Escherichia coli*.

Penelitian *in vivo* pada mencit dan tikus menggunakan brahmoside dan brahminoside dengan suntikan injeksi peritoneal memperlihatkan efek depresi pada sistem saraf pusat. Komponen ini menurunkan aktivitas motorik, meningkatkan waktu tidur hexobarbitone dan sedikit menurunkan suhu tubuh. Hal ini diakibatkan karena aktifitas melalui mekanisme kolinergik (Fougere, 2000).

Studi pada hewan coba memperlihatkan bahwa pegagan memiliki efek anti kejang, pereda nyeri anti cemas, anti stres dan efek sedatif. Semua efek pada sistem saraf pusat ini akibat meningkatnya gamma aminobutyric acid (GABA), neurotransmitter yang mengatur sel syaraf dan mencegah kejang dan mengakibatkan relaksasi (Arisandi, 2008).

2.2 Tinjauan Histofisiologis Otak

2.2.1 Histologis otak

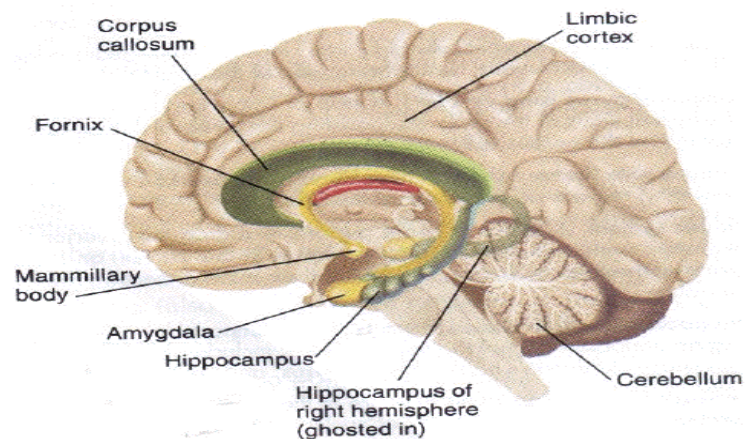
Otak terdiri atas *cerebrum*, *cerebellum* dan batang otak. Otak praktis tidak mempunyai jaringan ikat sehingga relative lunak, sebagai organ yang menyerupai gel. Selain itu, otak merupakan suatu struktur yang kompleks dengan struktur tersusun dalam lapisan (*lamina*) dan struktur yang tidak tersusun dalam lapisan (Wibowo, 2011).

2.2.1.1 *Cerebrum*

Cerebrum atau otak besar merupakan bagian terbesar system saraf pusat yang mengisi *cavitas cranii*. Permukaan otak manusia tidak rata tetapi dibentuk oleh tonjolan (*gyrus*) dan lekukan (*sulcus*). *Cerebrum* terdiri atas telencephalon (kiri-kanan) dan diencephalon. Bagian luar *cerebrum* dibentuk oleh massa berwarna gelap (kelabu atau *substantia grisea*) yang membentuk cortex dan di lapisan sebelah dalam oleh massa yang berwarna putih (*substantia alba*). Adanya *gyri* dan *sulci* ini menyebabkan luas permukaan otak menjadi lebih besar jika dibandingkan dengan massa otak yang permukaannya rata (Wibowo, 2011).

Lapis luar *cerebrum* disebut *cortex cerebri*. *Corteks* mengandung stroma sel, dendrit dan beberapa akson dari sel-sel saraf (Duus, 1996). Karena badan sel saraf dari *cortex cerebri* berwarna kelabu, maka lapisan ini disebut *substantia grisea*. Lapis *cerebrum* di bawah korteks disebut *substantia alba* yang mengandung milyaran akson yang berjalan ke dan dari korteks (Goleman, 1995). Permukaan interna dari *substantia alba* terdiri dari dinding ventrikel lateral (Duus, 1996).

Cortex cerebri merupakan suatu struktur yang mempunyai banyak sekali lipatan dengan beberapa region berlamina yang mempunyai peran berbeda. Ada berbagai jenis sel yang membentuk *cortex cerebri* yang tersebar dalam lapisan-lapisan dengan satu atau lebih jenis sel utama pada setiap lapisan. Serabut horizontal pada setiap lapisan memberi *cortex* ini penampilan berlapis-lapis. Selain itu juga terdapat serabut-serabut dengan susunan radial (Eroschenko, 2003).



Gambar 2.3. *Otak* (Eroschenko, 2003).

Neuron di beberapa *region cortex* menerima impuls afferent (sensoris); di region yang lain neuron afferent menghasilkan impuls yang mengontrol gerakan voluntary. Ada banyak jenis atau tipe sel penting di *cortex cerebri*. Salah satu yang penting dan mudah dikenal adalah sel peramid (*pyramidal cell*) yang menghubungkan cortex dengan bagian otak yang lain. *Cortex cerebri* mempunyai permukaan yang luas karena mengikuti lekukan *gyri* dan *sulci*. Karena *cortex* ini merupakan tempat kedudukan badan sel saraf maka dapat dimengerti jika permukaan yang luas itu memungkinkan terdapatnya lebih banyak badan sel saraf (Wibowo, 2011).

2.2.1.2 *Cerebellum*

Cerebellum atau otak kecil terletak di rongga kepala bagian belakang pada *fossa cranii posterior* dan dipisahkan dari *cerebrum* oleh *tentorium* yang terdapat pada *fissura transversa* (celah antara *cerebrum* dan *cerebellum*). Organ ini menerima banyak sekali serabut afferent dan merupakan pusat koordinasi fungsi motoris otot. Ukurannya kurang lebih sebesar tangan yang dikepal dan dipisahkan dari pons oleh keberadaan *ventriculuc quartus* (Wibowo, 2011).

Seperti pada *cerebrum*, permukaan *cerebellum* juga berlipat-lipat. Lipatannya tampak lebih kecil dan lebih teratur dari pada *cerebrum*, dinamakan *folia cerebelli*. Adanya lipatan-lipatan itu menyebabkan luas permukaan *cerebellum* yang terlihat dari luar hanya sekitar lima belas persen luas sebenarnya. Luas permukaan *cortex cerebelli* mencapai satu meter persegi, sekitar tiga perempat luas permukaan *cortex cerebri* (Wibowo, 2011).

Cerebellum juga mempunyai struktur yang berlipat-lipat dan tersusun dalam lamina. *Cerebellum* juga terdiri atas *cortex* dan *medulla* dengan struktur yang lebih sederhana. Di bagian dalam *medulla* terdapat empat pasang *nuclei cerebelli*. *Cortex*nya terdiri atas tiga lapisan, yang paling luar lapisan molekuler, lalu lapisan sel *purkinje*, dan dalam. Sel *purkinje* mempunyai badan sel yang besar dengan *dendrite* yang sangat bercabang dan kompleks. *Dendrite* itu mengisi sebagian besar lapisan molekuler dan menjadi penyebab sedikitnya *nuclei* di lapisan itu (Wibowo, 2011).

2.2.1.3 Batang Otak

Batang otak terdiri atas *mesencephalon*, *pons* dan *medulla oblongata*. *Mesencephalon* adalah bagian batang otak yang sebagian tertutup oleh *lingual*. *Pons* mempunyai permukaan yang menonjol dan mempunyai lipatan-lipatan horizontal. Permukaan tempat masuk dan keluar *nervus trigeminus*. *Medulla oblongata* mempunyai bentuk memanjang kebawah. Ukurannya tidak lebih besar dari pada jari kelingking. Pada bagian depan *medulla oblongata* mempunyai tonjolan bernama *pyramis* yang terbentuk oleh adanya *fibrae corticospinalis*. (Wibowo, 2011).

Bagian dalam batang otak dapat dibagi menjadi tiga bagian, yaitu *tectum* atau atap yang terletak di bagian posterior, *tegmentum* atau bagian tengah, dan *pars basilaris* yang membentuk dasar di bagian anterior. Pada *medulla oblongata*, *tectum* merupakan bagian di posterior *canalis centralis*, pada *pons* bagian ini tidak ada, dan pada *mesencephalon* letaknya di posterior *aqueductus cerebri* (Wibowo, 2011).

2.2.2 Fungsi Fisiologis Otak

2.2.2.1 Cerebrum

Bagian otak paling besar dan atas, yang mengatur pikiran dan gerak-gerik kita adalah *cerebrum*. *Cerebrum* bertanggung jawab atas berkembangnya inteligensi manusia. Daerah tertentu menerima pesan tentang apa yang dilihat, dengar, dan mencium atau bagaimana kita bergerak. Bagian lain mengendalikan kemampuan berpikir, menulis, berbicara dan mengungkapkan emosi (Goleman, 1995).

Cerebrum mempunyai fungsi dalam pengaturan semua aktifitas mental, yaitu yang berkaitan dengan kepandaian (inteligensi), ingatan (memori), kesadaran, dan pertimbangan. Pada bagian ini, terdapat dua belahan (*hemisfer cerebri*); kiri dan kanan. Otak kiri mengatur hal-hal yang bersifat rasional, terutama menyangkut proses berbahasa dan matematika. Sementara otak kanan mengatur hal-hal yang bersifat irasional (Masykur, 2007).

Di sebelah dalam *cerebrum* terdapat *thalamus* dan *hypothalamus*. *Thalamus* adalah bagian otak yang merelel rangsangan sensoris ke *cortex cerebri*. *Hypothalamus* adalah bagian otak yang mengatur kebutuhan dasar tubuh, seperti suhu badan, tidur, pencernaan, dan pelepasan hormon (Sandy, 2009).

Hypothalamus merupakan komponen utama pada otak manusia dan mamalia lainnya. *Hypothalamus* termasuk ke dalam system limbik dan berperan penting dalam memori jangka panjang dan ruang navigasi. *Hypothalamus* merupakan struktur berpasangan yang terletak pada sisi kanan dan kiri otak. Manusia dan primate lain, *hypothalamus* terletak di dalam lobus temporal dibawah lapisan korteks. Pada penyakit Alzheimer merupakan daerah pertama di otak yang menderita kerusakan, gangguan memori dan muncul disorientasi di awal gejala. Kerusakan *hypothalamus* juga dapat diakibatkan dari kekurangan oksigen (Hypoxia), *encephalitis*, atau epilepsy. Seseorang dengan kerusakan *hypothalamus* yang luas menyebabkan amnesia (ketidakmampuan untuk membentuk menyimpan memori baru) (Aboitiz, F *et al.*, 2003).

Hypothalamus berperan dalam mengkonversi daya ingat jangka pendek (sampai 60 menit) menjadi daya ingat jangka panjang (beberapa hari atau lebih). Selain itu *hypothalamus* juga berperan sebagai pusat otak untuk aktivitas sso yang melakukan fungsi vegetative penting untuk kehidupan seperti pengaturan frekuensi jantung, tekanan darah, suhu tubuh, keseimbangan, kenyerian dan kegembiraan. *Hypothalamus* memproduksi hormone yang mengatur pelepasan atau inhibisi hormone kelenjar hipofisis, sehingga mempengaruhi keseluruhan sistem endokrin (Sloane, 2003)

2.2.2.2 Cerebellum

Cerebellum merupakan pertumbuhan keluar dari *medulla oblongata*. Pada vertebrata terdiri dari dua belahan yang berlekuk-lekuk. *Cerebellum* mengintegrasikan informasi yang datang dari *canalis semicircularis* dan

propioseptor yang lain (posisi internal dan sensor gerak), *sistem* penglihatan dan pendengaran. Input-input tersebut disensor dalam *cerebellum*, dan output hasilnya membantu mengkoordinasi sinyal-sinyal motorik yang bertanggungjawab memelihara postur tubuh dan gerakan anggota yang tepat (Soewolo, 2000).

2.2.2.3 Batang Otak

Bagian utama batang otak adalah *medulla oblongata* yang mengandung pusat pengaturan respirasi, pusat reflex menelan, muntah, dan pusat pengaturan kardiovaskuler. Melalui *medulla oblongata* lewat semua saraf sensor (kecuali saraf pembau dan penglihatan), serabut saraf yang mengontrol hampir semua neuron motor, fungsi-fungsi visceral, seperti kontrol kandung kemih dan ereksi penis. Banyak serabut-serabut sensor bersinapsis dalam otak belakang untuk menyampaikan informasi penting, terutama propriosentif yang mengontrol keseimbangan dan refleks-refleks auditoro sederhana (Soewolo, 2000).

2.3 Histologis Sistem Saraf

System saraf dibentuk oleh jaringan saraf yang terdiri atas beberapa macam sel. Komponen utamanya adalah sel saraf atau *neuron* didampingi oleh sel glia sebagai sel penunjang. Sel glia ini berperan dalam menunjang dan melindungi neuron, sedangkan neuron akan membawa informasi dalam bentuk pulsa listrik yang dikenal dengan potensial aksi.

2.3.1 Neuron

Neuron atau sel saraf adalah sejenis sel dalam tubuh yang bertanggung jawab atas reaksi, transmisi, dan proses pengenalan stimuli; merangsang aktivitas sel-sel tertentu dan melepas *neurotransmitter*. Suatu *neuron* berbentuk

menyerupai gel dan sangat rentan. Di bagian dalam *neuron* tersebut diperkuat oleh adanya *neurufilament* dan *neurofibril* yang berperan sebagai rangka atau *cytoskeleton*. Di samping berfungsi untuk memperkuat sel saraf yang *axon*nya sering panjang sekali, komponen *neurofibril* berupa *microtubule* juga berperan dalam mengantar bahan metabolisme yang diteruskan sampai ujung *axon* (*anterograde transportation*) dan mengangkut bahan untuk regulasi *neurotransmitter* dari *synapse* (*retrograde transportation*) (Wibowo, 2011).

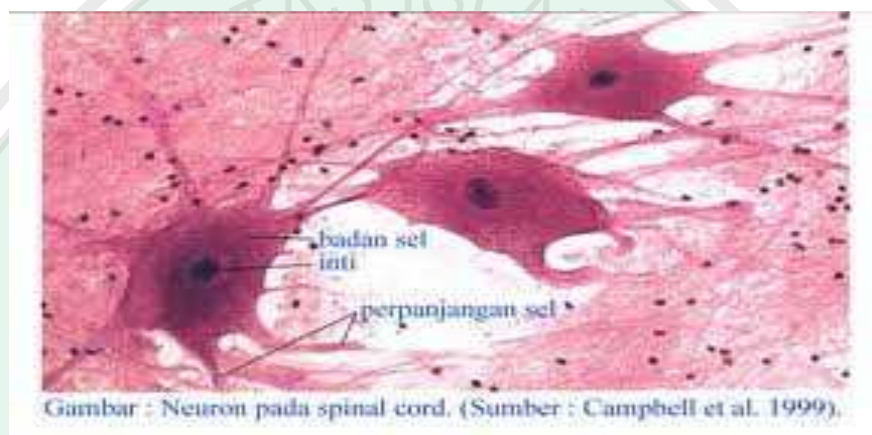
Axon yang panjang dan sel saraf yang besar terlindungi oleh selubung *myelin*. Serabut saraf yang kecil tidak memiliki selubung *myelin* seperti yang dimiliki oleh serabut besar. Di sistem saraf *perifer* selubung *myelin* ini dibentuk oleh sel *schwann*, sedangkan di sistem saraf pusat oleh oligodendrosit. Selubung *myelin* berperan dalam mengisolasi suatu sel saraf sehingga impuls suatu *neuron* tidak memengaruhi *neuron* di dekatnya (Wibowo, 2011).

Sepanjang *axon*, selubung *myelin* terputus-putus. Celah di antara dua bagian selubung yang terputus dinamakan *nodus Ranvier*. Impuls atau rangsangan pada suatu *neuron* yang diteruskan suatu *axon* yang ber*myelin* akan disalurkan dengan cepat dengan “melompat” dari satu *nodus Ranvier* ke nodus lainnya. Pada serabut yang tidak ber*myelin* impuls dialirkan dengan menjalar sepanjang *axon* (Wibowo, 2011).

Menurut Wibowo (2011), pada umumnya, *neuron* terdiri atas tiga bagian, yaitu:

1. *Dendrite*, yang khusus menerima stimulus dari lingkungan sekitar, sel epitel sensoris, atau *neuron* lain.

2. Badan sel atau *perikryon* yang merupakan pusat dari keseluruhan suatu sel saraf yang juga peka terhadap rangsangan. Dalam badan sel ini mengandung *nucleus* dan butir-butir Nissl (= *Nissl bodies*).
3. *Axon* (atau *neurite*) yang merupakan sebuah penonjolan khusus untuk menimbulkan atau meneruskan impuls ke sel yang lain (sel saraf, sel otot, atau sel kelenjar).



Gambar 2.4. Histologis neuron (Eroschenko, 2003)

Neuron beserta penonjolan-penonjolannya sangat bervariasi dalam ukuran dan bentuknya. Sesuai ukuran dan bentuk penonjolannya, pada umumnya *neuron* dapat diklasifikasikan menjadi (Wibowo, 2011):

1. Neuron multipolar dengan lebih dari dua penonjolan yang satu berupa *axon* dan yang lain sebagai *dendrite*
2. Neuron bipolar dengan satu *dendrite* dan satu *axon*
3. Neuron pseudounipolar yang mempunyai satu penonjolan keluar dari perikaryon yang kemudian bercabang menjadi dua, satu cabang (*dendrite*) membentuk ujung saraf perifer dan yang satu lagi (*axon*) menuju system saraf pusat.

2.3.2 Synapse

Suatu *synapse* bertanggung jawab atas transmisi searah atau *unidirectional transmission* impuls saraf. *Synapse* adalah lokasi dimana terjadi kontak antara neuron dan sel target lain (saraf, otot, atau kelenjar). Sebagian besar *synapse* adalah *chemical synapse* (*synapse komiawi*) yang meneruskan impuls dengan melepas *neurotransmitter* pada ujung *axon*. *Synapse* dibentuk oleh ujung *axon* (*presynaptic terminal*) yang meneruskan impuls; sebagian dari sel lain (dapat berupa *dendrite*, badan sel, atau *axoni*) tempat terbentuknya suatu impuls baru (*postsynaptic terminal*); dan celah interseluler yang tipis dan dinamakan *synaptic cleft*. Beberapa *synapse* meneruskan impuls melalui celah penghubung (= *gap junction*) sehingga dinamakan *electrical synapse*.

Menurut Soewolo (2000), berdasarkan fungsinya, sel saraf dibagi menjadi tiga macam, yaitu:

- a) *Neuron afferent*, bentuknya berbeda dari *neuron efferent* dan saraf penghubung. *Neuron afferent* merupakan jenis neuron unipolar, yaitu neuron yang badan selnya hanya memiliki satu tonjolan saja. Pada ujung perifernya, suatu *neuron afferent* memiliki suatu reseptor, badan selnya terletak berdekatan dengan *medulla spinalis*, dan ujung *axon*nya bercabang-cabang dan bersinapsis dengan saraf penghubung yang berada dalam system saraf pusat.
- b) *Neuron efferent* memiliki badan sel yang berada dalam system saraf pusat. *Axon*nya meninggalkan saraf pusat menuju ke otot atau kelenjar. *Neuron efferent* umumnya merupakan jenis neuron multipolar.

- c) Saraf penghubung terletak seluruhnya di dalam system saraf pusat dan merupakan jenis neuron multipolar. Sekitar 99% dari semua neuron termasuk jenis neuron ini. Saraf penghubung memiliki dua fungsi utama yaitu sebagai pengintegrasi respon perifer ke informasi perifer (terjadi pada gerak refleks) dan meneruskan informasi ke otak.

Kerusakan sedikit saja pada otak akan membawa dampak yang luar biasa pada seseorang salah satunya Alzheimer, selain itu juga dapat menyebabkan berbagai gangguan sistem syaraf, insomnia, meningkatkan kecemasan, depresi, dan masih banyak lainnya.

Otak merupakan organ tubuh manusia yang posisinya ditempatkan Tuhan secara terhormat dibagian atas tubuh manusia dan terlindung dengan kokoh di bagian dalam tengkorak (batok) kepala. Posisi otak ini merupakan simbol yang menunjukkan bahwa manusia lebih mulia terhadap makhluk ciptaan Tuhan lainnya, misalnya hewan yang lokasinya dan posisi otaknya sejajar dengan bagian tubuh terendah dan tempat menyimpan dan mengeluarkan kotoran. Sebagaimana Allah firmankan dalam Al-Qur'an surat At-Tiin ayat 4 yaitu sebagai berikut:

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَنِ تَقْوِيمٍ ﴿٤﴾

“Sesungguhnya kami Telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya” (QS. At-Tiin : 4).

Nursamsi (2009), mengatakan bahwa bagian tubuh yang paling ambigu yang masih menyelimuti tubuh manusia adalah otak karena ia merupakan tempat berfikir yang berkaitan dengan roh atau jiwa, sedangkan roh atau jiwa itu

merupakan sesuatu yang ambigu. Maka tidak heran, jika ada yang menyamakan makna antara otak dan akal, begitu juga membedakanya. Nasution (1986), termasuk orang yang membedakan dan menyatakan bahwa akal dalam pengertian ilmu bukanlah otak, melainkan daya berfikir yang terdapat dalam jiwa manusia. Daya sebagaimana yang digambarkan dalam Al-Qur'an memperoleh pengetahuan dengan memperhatikan alam sekitarnya sebagai firman Allah dalam surat Adz-Dzariyat ayat 21 sebagai berikut:

وَفِي أَنْفُسِكُمْ أَفَلَا تُبْصِرُونَ ﴿٢١﴾

dan (juga) pada dirimu sendiri. Maka apakah kamu tidak memperhatikan? (QS. Adz-Dzariyat :21).

Otak mengontrol dan mengendalikan seluruh aktivitas yang dilakukan oleh manusia. Segala aktivitas yang dilakukann oleh manusia meninggalkan jejak dalam sel-sel otak. Jejak ini terekam dal sel-sel otal dalam bentuk yang belum diketahui oleh ilmu pengetahuan otak tersebut menjadi dasar bagi berbagai proses berfikir manusia seperti belajar, mengingat, mengilustrasi, membaca dan mengembangkan pemikiran sehingga menjadi pengetahuan (Najati, 2008).

Allah SWT menciptakan segala sesuatu di alam semesta ini pasti ada manfaatnya. Manusia diwajibkan untuk menguak rahasia-rahasia alam. Di banyak ayat-Nya yang lain, Allah mengajak manusia untuk merenung. Memikirkan tentang pa-apa yang Allah perintahkan kepada kita untuk berfikir, dan melihat makna yang tersembunyi dan keajaiban ciptan-Nya adalah salah satu bentuk ibadah.

2.4. Hubungan antar Alloxan, Diabetes Mellitus, dan Kerusakan Sel Otak

Alloxan merupakan derivat pyrimidin Kristal ortotombik anhidrus aseton atau asam asetat glacial. Alloxan mempunyai rumus kimia 2,4,6-1H, 3H0-pyrimidineterone, 2,4,5,6-tetraoxohexahydropyrimidine, atau mesoxa;yurea, mesoxalylcarbamide (Yuriska, 2009).

Alloxan adalah bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Alloxan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Alloxan dapat menyebabkan Diabetes Mellitus tergantung insulin pada binatang tersebut (alloxan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia. Alloxan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya alloxan secara khusus melalui transporter glukosa (Yuriska, 2009).

Tingginya konsentrasi alloxan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Alloxan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin dan protein di dalam sel beta pankreas, tetapi tidak berpengaruh tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Alloxan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas. Depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian alloxan (Yuriska, 2009).

Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara *in vitro* menunjukkan bahwa alloxan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Yuriska, 2009).

Adapun penyakit metabolik yang disebabkan oleh alloxan adalah diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua – duanya yang berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh (Gustaviani, 2007).

Diabetes mellitus mengakibatkan berbagai komplikasi akut maupun kronik yang dapat mengenai berbagai jaringan dan organ tubuh. Komplikasi akut diabetes melitus dapat berupa ketoasidosis diabetik, koma hiperosmolar, hiperglikemi non ketotik, asidosis laktat, hipoglikemik iatrogenik akibat reaksi insulin atau syok insulin, dan infeksi akut (Yuriska, 2009). Tujuh puluh lima persen penderita diabetes mellitus akhirnya meninggal karena penyakit vascular (Price, 2005).

Para ilmuwan mengidentifikasi beberapa teori yang terletak pada abnormalitas insulin dan kadar gula darah di pembuluh darah pada penderita diabet dapat meningkatkan resiko terjadinya kerusakan otak (Suryandari, 2010). Modifikasi oksidatif tersebut mengakibatkan kerusakan sel, sehingga tidak seimbangan antara antioksidan tubuh dan radikal bebas yang terbentuk (Setiawan, 2005).

2.5 Nekrosis sel

Nekrosis merupakan kematian sel sebagai sebab akibat dari adanya kerusakan sel akut atau trauma (misalnya: kekurangan oksigen, perubahan suhu yang ekstrem, dan cedera mekanis), dimana kematian sel tersebut terjadi secara tidak terkontrol yang dapat menyebabkan rusaknya sel, adanya respon peradangan dan sangat berpotensi menyebabkan masalah kesehatan yang serius (Kevin, 2010).

Stimulus yang terlalu berat dan berlangsung lama serta melebihi kapasitas adaptif sel akan menyebabkan kematian sel dimana sel tidak mampu lagi mengompensasi tuntutan perubahan. Sekelompok sel yang mengalami kematian dapat dikenal dengan adanya enzim-enzim lisis melarut berbagai unsur sel serta timbulnya peradangan. Leukosit akan membantu pencernaan sel-sel yang mati dan selanjutnya mulai terjadi perubahan-perubahan secara morfologis (Kevin, 2010).

Degenerasi menyebabkan perubahan yang khas pada nucleus khususnya pada sel yang mengalami neurotic. Perubahan-perubahan biasanya ditandai dengan perubahan mikroskopis dan perubahan kimia klinik (Kevin, 2010).

Menurut Kevin (2010), perubahan mikroskopis pada sel yang mengalami neurotic liquefaktif terjadi pada sitoplasma dan organel-organel sel lainnya. yang terlihat pada inti sel (nucleus) saat mengalami nekrosis antara lain:

➤ *Piknosis (pyknosis)*

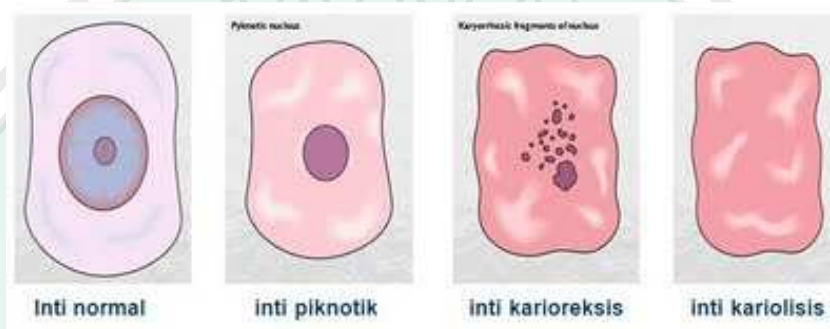
Inti sel menyusut hingga mengkerut, menunjukkan penggumpalan, densitas kromatinnya meningkat, memiliki batas yang tidak teratur, dan berwarna gelap.

➤ *Karioreksis (karyorrhexis)*

Memberan nucleus robek, inti sel hancur sehingga terjadi pemisahan kromatin dan membentuk fragmen-fragmen dan menyebabkan materi kromatin tersebar dalam sel.

➤ *Kariolis (karyolisis)*

Inti sel tercerna sehingga tidak dapat diwarnai lagi dan benar-bener hilang.



Gambar 2.5 Tahap-tahap nekrosis (Kevin, 2010)

Perubahan makroskopis pada sel yang mengalami nekrosis terlihat perubahan morfologis sel yang mati tergantung dari aktivitas enzim lisis pada jaringan yang nekrotik (Kevin, 2010).

2.6 Radikal Bebas

Dewasa ini, dunia kedokteran dan kesehatan banyak membahas tentang radikal bebas (*free radical*) dan antioksidan. Hal ini terjadi karena sebagai besar penyakit diawali oleh adanya reaksi oksidasi yang berlebihan di dalam 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 Nugroho (2003), yang dimaksud dengan radikal bebas (*free radical*) adalah suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atom atau lebih electron tidak berpasangan menyebabkan tersebar sangat reaktif mencari pasangan, dengan cara menyerang dan mengikat elektron molekul yang bersifat ionik, dampak yang timbul memang tidak begitu bahaya. Akan tetapi, bila elektron yang terikat radikal bebas berasal dari senyawa yang berikatan kovalen, akan sangat berbahaya karena ikatan tersebut digunakan secara bersama-sama pada orbital terluarnya.

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

a. Radikal bebas endogen

Sumber radikal bebas endogen meliputi autoksidasi yang merupakan senyawa yang mengandung ikatan rangkap, hydrogen 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 sangat reaktif, yang dikenal dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS) satu bentuk radikal bebas, berlangsung saat proses sintesa energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom P-450 (Panjaitan, 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).

b. 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) :

1. 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.

2. Kerusakan DNA

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

3. Membran sel

Terutama komponen penyusun membran berupa asam lemak tak jenuh yang merupakan bagian dari fosfolipid dan mungkin juga 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 Rajasekaran dkk. (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 dkk. 2006).

2.7 Antioksidan

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 kompoonen 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 menagkal radikal bebas yang merupakan salah satu penyebab kanker (Kumar & Kumar, 2009).

Antioksidan terbagi menjadi antioksidan enzimatik (enzim) dan antioksidan non enzimatik (ekstraseluler). Antioksidan enzim antara lain superoksida dismutase (SOD), glutathion peroksidase (GSH-Px), dan katalase.

Sedangkan antioksidan nonenzimatik (ekstraseluler) diantaranya adalah vitamin E, vitamin C, beta-karoten, glutathione, ceruloplasmin, albumin, asam urat dan selenium (Kumalaningsih.2008).

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 (β -karoten). Vitamin-vitamin tersebut diyakini dapat berperan sebagai antioksidan, sehingga mampu melindungi tubuh dari penyakit kanker (Atmosukarto, 2003).

2.7.1 Pengolongan Antioksidan

2.7.1.1 Berdasarkan Reaksinya

Berdasarkan reaksinya dengan radikal bebas atau oksidan dalam sistem pertahanan tubuh, antioksidan dikelompokkan menjadi antioksidan primer, antioksidan sekunder, dan antioksidan tersier (Christyaningsih dkk. 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, 2005). 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)

Menurut Wu J *et al* (2004), *Superoxyd dismutase* (SOD) merupakan salah satu antioksidan enzimatik. Ada tiga jenis SOD yang sudah diketahui, yaitu CuZnSOD, Mn-SOD dan FeSOD. CuZnSOD dan Mn-SOD terdapat pada manusia, sedangkan FeSOD tidak terdapat pada manusia. CuZnSOD terdapat di retikulum endoplasma, nukleus dan peroksisom, sedangkan Mn-SOD terdapat di mitokondria. Logam Cu^+ sebagai ko-faktor sedangkan Zn^{++} diperlukan sebagai stabilisator enzim. Karena substrat SOD kurang stabil dan sukar diukur secara konvensional, ini akan menyulitkan pengukuran SOD. Saat ini tersedia metode Adenochrom Assay yang mudah dilaksanakan dan sensitif untuk mengukur aktivitas SOD. Pengukuran didasarkan pada kemampuan SOD menghambat autooksidasi spontan dari efineprin. Larutan efineprin dalam keadaan asam akan stabil, tetapi spontan akan teroksidasi dengan adanya kenaikan pH.

Superoxyd dismutase (SOD) ini merupakan enzim yang bekerja bila ada mineral-mineral seperti tembaga, mangan yang bersumber pada kacang-kacangan, padi-padian serta sayur-sayuran (Algameta, 2009).

Semakin kita menua, produksi SOD berkurang. Hal ini peranannya 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 seperti tembaga, mangan yang bersumber pada kacang-kacangan, padi-padian. Semakin banyak SOD semakin optimal pertahanan terhadap radikal bebas di seluruh sel dan organ tubuh, sehingga radikal bebas pun terkendali.

Fungsi SOD untuk mempercepat dismutasi O_2 dan menjaga keseimbangan antara jumlah O_2 dan pembentukan H_2O_2 (Priyanto. 2007).

b). *Glutathione Peroxidase*

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, 2005).

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 (Tandon, *et.al.*, 2005). 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, 2005).

2.7.1.2 Berdasarkan Sumbernya

Berdasarkan sumbernya, antioksidan dalam tubuh manusia dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen (Ming *et.al.*, 2009).

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, katalase, dan glutathion peroksidase (Ming *et al.* 2009).

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 (Ming *et al.* 2009). Senyawa-senyawa ini dapat diperoleh dari tanaman atau hewan yang kita konsumsi.

2.7.2. Malondialdehida (MDA)

Malondialdehida (MDA) terbentuk dari asam lemak tidak jenuh yang mengalami proses peroksidasi menjadi peroksida lipid yang kemudian mengalami dekomposisi. Pada proses peroksidasi lipid MDA terbentuk relatif konstan

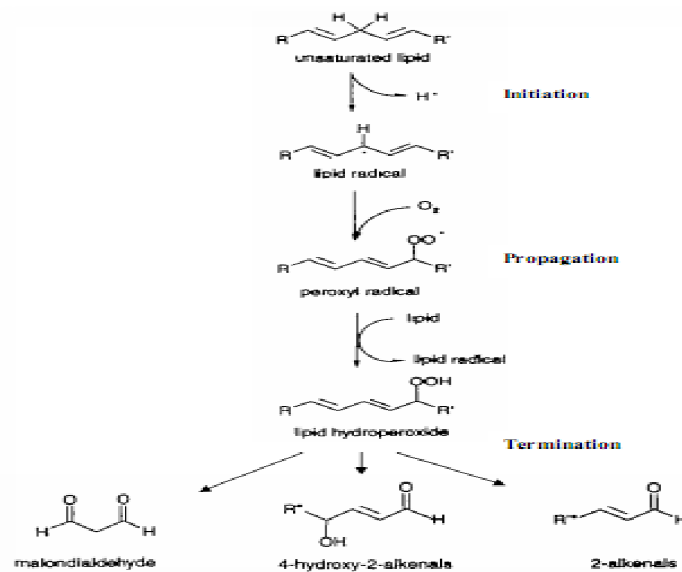
proporsional sehingga merupakan indikator yang baik untuk mengetahui adanya peroksidasi lipid, khususnya in vitro (Price, S.A. dan Lorraine M.W. 2006).

Senyawa aldehida dan keton seperti hidroksi alkenal dan tentunya MDA terbentuk dari bereaksinya molekul lemak dengan asam lemak tak jenuh yang karbon metilennya telah teroksidasi, selanjutnya senyawa ini telah diketahui bersifat toksik terhadap sel. Konsentrasi MDA dalam material biologi telah digunakan secara luas sebagai indikator dan kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh sekaligus merupakan indikator keberadaan radikal bebas (Zakaria,1996).

Peroksidasi lipid merupakan suatu rangkaian reaksi yang terjadi dalam 3 fase. Diawali dengan fase inisiasi, dimana terjadi abstraksi ion H dari ikatan C-H lipid dengan paparan oksidan dan terbentuk carbon centred lipid radical. Kemudian diikuti dengan fase propagasi yang merupakan bagian yang kompleks, dimana radikal lipid dengan cepat mengalami penggabungan dengan O₂ dan terbentuk radikal peroksi. Reaksi kedua pada fase ini membuat peningkatan jumlah yang dramatis sehubungan dengan adanya abstraksi ion H dari lipid oleh radikal peroksi membentuk lipid hidroperoksida. Penggabungan O₂ dengan lipid radikal yang baru terbentuk menambah jumlah peroksidasi membran lipid (Mutagenesis 1998).

Proses inisiasi adalah proses ketika atom hidrogen dikeluarkan dari molekul lipid. Beberapa senyawa dapat bereaksi dengan atom hidrogen membentuk radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$), alkoxy (RO), peroksil (ROO) mungkin juga HO₂ tetapi tidak termasuk H₂O₂. Membran lipid umumnya adalah phospholipid tersusun atas asam lemak tidak jenuh, mudah terjadi peroksidasi karena

dikeluarkannya grup methylen ($-\text{CH}_2$) dari atom hidrogen yang mengandung hanya satu elektron, sehingga terdapat atom karbon yang tidak berpasangan. Adanya ikatan ganda di dalam asam lemak melemahkan ikatan C-H pada atom karbon yang berdekatan dengan ikatan ganda, hal tersebut mempermudah terjadinya perpindahan atom hidrogen (Mutagenesis 1998).



Gambar.5. Tiga fase reaksi berantai peroksidasi lipid⁵⁵

Gambar 2.6 : Tiga fase reaksi Peroksida Lipid Sumber : (Mutagenesis 1998).

2.7.3 Mekanisme Kerja Antioksidan

Oksidasi dapat dihambat oleh berbagai macam cara diantaranya mencegah masuknya oksigen, penggunaan temperatur yang rendah, inaktivasi enzim yang mengkatalis 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).

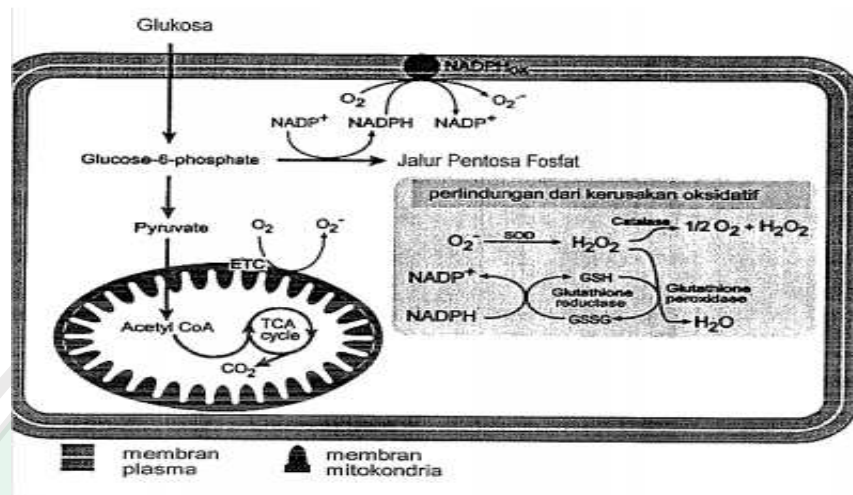
Mekanisme yang paling penting adalah reaksi antara antioksidan dengan radikal bebas. Biasanya antioksidan bereaksi dengan radikal bebas peroksil atau hidroksil yang terbentuk dari hidroperoksida yang berasal dari lipid. Senyawa antioksidan lain dapat menstabilkan hidroperoksida menjadi senyawa nonradikal.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

Enzim superoksida dismutase (SOD), glutathione 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 *et al.* 2007).

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

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

hydrogen peroksida (H_2O_2). Mekanisme kerja enzim SOD, katalase dan GSH-Px dalam menetralkan ROS di dalam sel ditunjukkan dalam gambar berikut ini:



Gambar 2.7: Mekanisme pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) di mitokondria dan membran plasma serta mekanisme pertahanan enzim antioksidan di dalam sel Sember: Newsholme et al. 2007.

Enzim katalase dan GSH-Px termasuk kelompok enzim hidroperoksidase yang melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Kedua enzim ini bekerja sama dalam proses dektoksifikasi hydrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air (H_2O) dan oksigen (O_2). Pada pancreas normal, kadar enzim antioksidan baik enzim SOD, katalase, dan GSH-Px terdapat dalam konsentrasi relative 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 peroksida (Robertson et al. 2003).