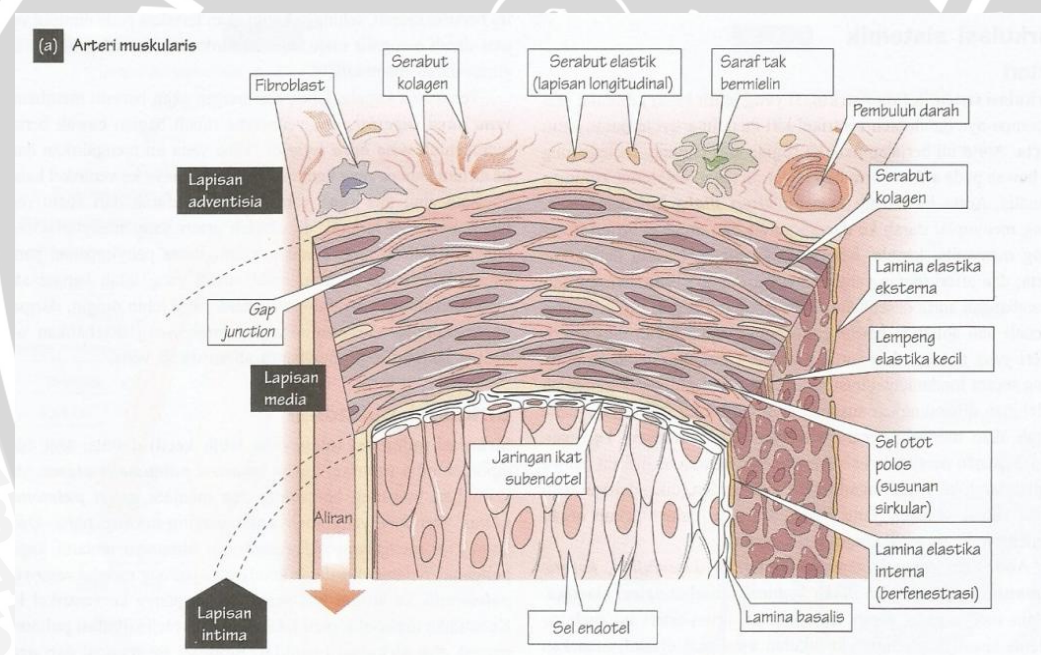


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur dan Fungsi Arteri

Arteri merupakan salah satu tipe dari pembuluh darah pada sistem kardiovaskular yang memiliki otot dan bersifat elastis. (Aaronson dan Ward, 2010) Arteri memiliki 3 lapisan yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia.



Gambar 2.1 Struktur Arteri. Dikutip dari : Aaronson dan Ward, 2010

2.1.1 Tunika Intima

Tunika intima merupakan lapisan terdalam dari arteri yang terdiri dari epitel squamous simple yang disebut endotelium dan jaringan ikat elastis yang disebut lamina elastika interna. Endotelium merupakan lapisan yang langsung bertemu dengan darah dan melapisi lumen pembuluh darah,



terdiri dari sel – sel yang rapat sehingga dapat membatasi difusi molekul besar. Sel – sel endotel memiliki peran dalam mengendalikan vasokonstriksi, angiogenesis, permeabilitas vaskular, dan homeostasis. Lamina elastika interna merupakan selubung berfenestrasi yang menjadi pemisah antara tunika intima dan tunika media.

2.1.2 Tunika Media

Tunika media merupakan lapisan tengah pada pembuluh darah arteri. Tunika media merupakan lapisan yang paling tebal, terdiri dari serat elastis dan otot polos. Serat elastis yang banyak memungkinkan arteri dapat merenggang tanpa menyebabkan cedera saat merespon kenaikan tekanan darah. Tunika media juga memiliki laminan elastika eksterna yang terdiri dari jaringan elastis yang memisahkannya dari tunika adventisia.

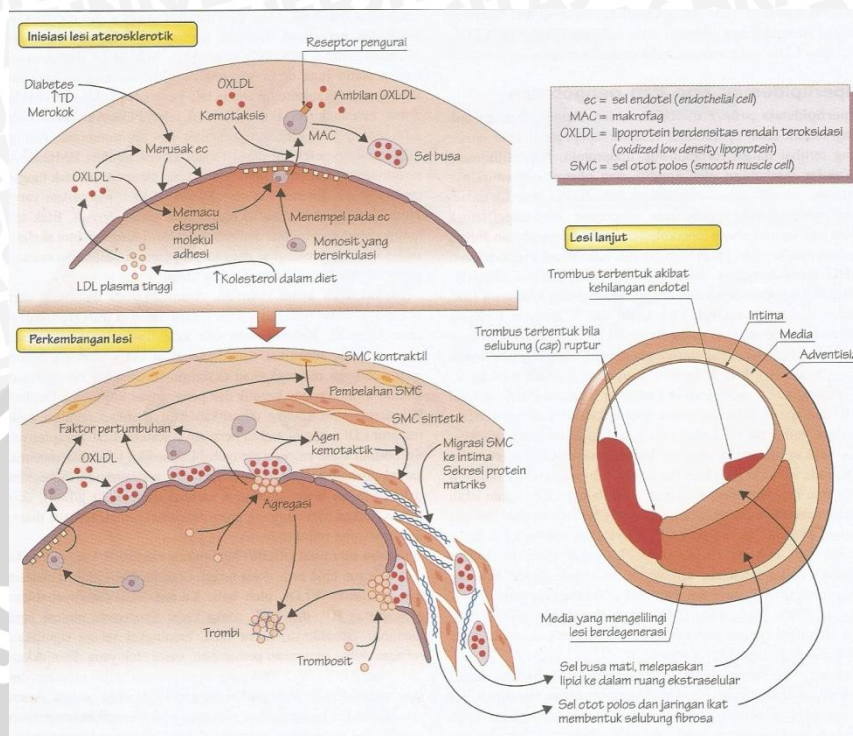
2.1.3 Tunika Adventisia

Tunika adventisia merupakan lapisan terluar, terdiri atas serat elastis, kolagen, dan sel otot polos yang teranyam longgar. Pada lapisan ini terdapat fibroblast dan saraf. Pada arteri besar terdapat vasa vasorum, yaitu pembuluh darah kecil yang menyuplai dinding vaskular dengan nutrisi dan oksigen.

2.2 Patogenesis Aterosklerosis

2.2.1 Kerusakan Endotel

Patogenesis aterosklerosis dimulai dari faktor – faktor resiko yang banyak mengakumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang berakibat pada disfungsi endotel. Disfungsi endotel pada pembuluh darah memicu monosit, sel darah putih yang terdapat pada lapisan monolayer endothel, berubah menjadi makrofag.



Gambar 2.2 Patogenesis Aterosklerosis. Dikutip dari Aaronson dan Ward, 2010

2.2.2 Oksidasi LDL dan Respon Imun

Selanjutnya makrofag mengoksidasi LDL membuatnya menjadi LDL teroksidasi dan mengakumulasi ke bawah dinding pembuluh darah. Akumulasi LDL teroksidasi dengan makrofag ini menjadi sel busa yang berisi kolesterol yang membentuk *fatty streak*. Terjadinya akumulasi ini membuat sel – sel melepaskan sitokin. Sitokin kemudian bermigrasi ke dalam dinding pembuluh darah dan menyekresi sejumlah protein jaringan ikat dan kolagen secara abnormal. *Fatty streak* yang terbentuk lama – lama membentuk plak aterosklerotik.

2.2.3 Proliferasi Sel Otot Polos dan *Fibrous Cap*

Makrofag juga mensintesis bahan kimia yang menyebabkan otot polos berpindah dari pertengahan dinding pembuluh darah ke atas plak

aterosklerotik dan menutupi yang disebut sebagai fibrous cap, membuat dinding pemisah dengan aliran darah. Jika fibrous cap menebal maka plak aterosklerosis akan semakin stabil, tetapi plak aterosklerosis yang tipis mudah untuk pecah. Di bawah plak aterosklerosis ini, sel busa bertambah dan memburuk membentuk lapisan lipid ekstraselular, seperti kolesterol dan kolesteril ester, dan debris selular. Sel – sel busa yang terus aktif terlokalisasi di tepi lesi. Sel – sel otot yang terletak di bawah lipid melemah dan mengalami atrofi.

2.3 Hiperkolesterolemia

Sel pada tubuh manusia membutuhkan lemak (lipid) untuk mensintesis membran dan menyediakan energi. Lemak dalam darah ditranspor sebagai lipoprotein. Lipoprotein terdiri dari suatu ini trigliserida dan ester kolesterol, yang dikelilingi fosfolipid, kolesterol, dan protein yang disebut apoprotein atau apolipoprotein. Apoprotein membantu penstabilan lipoprotein dan membantuk mengantarkan beberapa tipe lipoprotein spesifik ke berbagai jaringan. Hiperlipidemia merupakan suatu kelainan dari kadar lipoprotein yang mampu menyebabkan aterosklerosis yang berujung pada penyakit jantung koroner.

Menurut WHO atau klasifikasi Frederickson, hiperkolesterolemia merupakan tipe IIa, IIb, dan III dari hiperlipidemia. Hiperkolesterolemia tipe IIa hiperlipidemia ditandai dengan peningkatan kolesterol namun trigliserida normal. Pada tipe IIb dan III hiperkolesterolemia disertai hipertrigliserida, baik kolesterol maupun trigliserida meningkat.

Total kolesterol merupakan total dari HDL, LDL, dan 1/5 TG. Menurut *American Heart Association* target kolesterol total adalah <200 mg/dL. Total LDL <70mg/dL pada orang dengan resiko serangan jantung, <100 mg/dL pada orang

dengan penyakit jantung dan diabetes, dan <130 mg/dL pada orang normal tanpa resiko.

2.4 Radikal Bebas

2.4.1 Definisi Umum

Radikal bebas merupakan penyebab sebagian besar penyakit. Hal ini dikarenakan adanya reaksi oksidasi yang berlebihan di dalam tubuh. Oksigen merupakan molekul yang dibutuhkan bagi makhluk hidup termasuk manusia, karena dapat memberikan energi untuk proses metabolisme dan respirasi. Akan tetapi pada kondisi tertentu keadaannya dapat berimplikasi menjadi suatu penyakit dan kondisi degeneratif seperti kanker, artritis, penuaan, aterosklerosis, dan lain – lain.

Setiap saat reaksi oksidasi selalu terjadi, seperti saat kita bernapas. Reaksi ini mampu menimbulkan terbentuknya radikal bebas yang sangat aktif dan dapat merusak struktur serta fungsi sel. Reaktivitas radikal bebas ini dapat dihambat oleh suatu sistem yang melengkapi sistem tubuh yaitu antioksidan.

Para ahli biokimia mengatakan bahwa radikal bebas adalah senyawa (atom atau molekul) oksigen reaktif yang elektronnya tidak memiliki pasangan (*unpaired electron*). Senyawa ini dapat terjadi di dalam tubuh dengan berbagai macam faktor yang mempengaruhi. Salah satu contohnya adalah saat metabolisme perubahan makanan menjadi energi, kebocoran elektron seringkali terjadi disini. Dalam kondisi demikian, radikal bebas akan mudah terbentuk seperti anion superoksida, hidroksil, dan lain – lain. Radikal bebas juga dapat terjadi dari senyawa lain yang bukan radikal bebas tetapi

mudah menjadi radikal bebas, seperti hidrogen peroksida, ozon, dan lain – lain. Senyawa – senyawa seperti itu disebut dengan *Reactive Oxygen Species* atau ROS (Winarsi, 2007).

Radikal bebas memiliki sifat reaktivitas yang sangat tinggi. Hal ini membuatnya memiliki kecenderungan untuk mencari pasangan dengan menarik atau menyerang elektron di sekelilingnya. Senyawa radikal bebas mampu mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal. Apabila senyawa radikal baru bertemu dengan molekul lain maka akan terbentuk radikal baru lagi dan seterusnya menjadi reaksi berantai. Reaksi berantai ini mampu dihentikan reaktivitasnya oleh senyawa yang dinamakan antioksidan.

Jika elektron yang terikat radikal bebas bersifat ionik maka dampak yang terjadi tidak terlalu berbahaya. Tetapi bila elektron yang terikat berasal dari senyawa kovalen maka akan menjadi sangat berbahaya karena ikatan digunakan secara bersama – sama pada orbital terluar. Senyawa yang memiliki ikatan kovalen umumnya molekul berukuran besar seperti lipid, protein, dan DNA. Ukuran molekul yang semakin besar akan berdampak pada kerusakan sel yang besar yang mempengaruhi struktur dan fungsinya. Secara biologis molekul – molekul tersebut sangat penting, jika terjadi kerusakan maka sistem kerja organ dapat terganggu.

Target utama radikal bebas adalah protein, asam lemak tak jenuh, lipoprotein, dan unsur DNA termasuk karbohidrat. Asam lemak tak jenuh merupakan target yang paling rentan terhadap radikal bebas.

Berbagai macam akibat radikal bebas dapat terjadi, seperti gangguan fungsi sel, kerusakan struktur sel, molekul termodifikasi yang

tidak dapat dikenali tubuh, dan bahkan mutasi yang akan memicu timbulnya berbagai macam penyakit (Winarsi, 2007).

2.4.2 Peranan Radikal Bebas Terhadap Aterosklerosis

1. Jika asam lemak tak jenuh terkena radikal bebas maka fungsinya untuk menurunkan LDL dapat terganggu membuat terjadinya penumpukan LDL (hiperkolesterol).
2. LDL mudah teroksidasi oleh radikal bebas menjadi LDL teroksidasi (LDL-OX) yang memiliki sifat aterogenik.
3. Radikal bebas juga mampu merusak bagian dalam pembuluh darah (disfungsi endotel) sehingga meningkatkan pengendapan kolesterol yang menimbulkan aterosklerosis.

2.5 Antioksidan

2.5.1 Definisi Umum

Antioksidan dapat dikatakan sebuah komponen penting kesehatan seseorang. Seiring dengan banyaknya reaksi oksidasi di dalam tubuh, maka radikal bebas juga akan bertambah banyak. Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (electron donor) atau reduktan (Winarsi, 2007). Dalam hal ini antioksidan mampu menstabilkan radikal bebas dengan memberikan elektron pada elektron terluar yang tidak memiliki pasangan. Antioksidan juga mampu menghambat terjadinya reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul reaktif lainnya.

2.5.2 Peranan Antioksidan Terhadap Aterosklerosis

Antioksidan membantu menangkal radikal bebas sehingga tidak terjadi penumpukan radikal bebas dalam pembuluh darah dan mencegah

LDL teroksidasi. Dengan demikian antioksidan mampu mengurangi faktor – faktor yang mempengaruhi proses aterosklerosis.

2.6 Semangka

2.6.1 Definisi Umum

Tanaman semangka merupakan tanaman yang berasal dari Afrika. Pusat penyebarannya terdapat pada gurun pasir Kalahari.

Tanaman semangka merupakan tanaman menjalar atau merambat dengan alat pemegang berbentuk pilih. Sistem perakarannya menyebarkan ke samping dan dangkal. Batangnya bersegi dan berambut dengan panjang 1,5 – 5 meter. Sulurnya menjalar secara bercabang di permukaan tanah atau dirambatkan lurus dari bilah bambu. Helai daun menyirip kecil – kecil dengan permukaan berbulu dan bentuk daun yang mirip jantung di bagian pangkalnya, ujungnya meruncing, tepinya bergelombang dan berwarna hijau tua. Letak daun bersebrangan satu sama lain dan tersusun pada tangkai panjang. Tanaman semangka menghasilkan 3 macam bunga, yaitu bunga jantan, betina, dan sempurna (Diyansah, 2012).



Gambar 2.3 Semangka. Dikutip dari : Saha dan Ernst, 2014

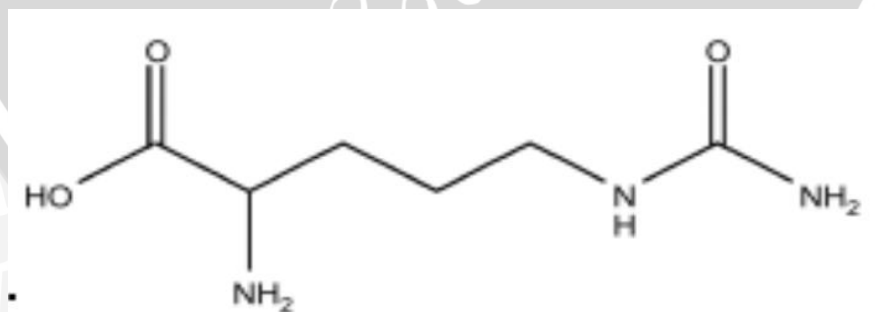
Panen semangka berbeda setiap varietasnya, umumnya berkisar 80 – 90 hari setelah tanam benih atau 65 – 75 hari setelah pindah tanam. Adapula yang dapat mencapai 95 – 100 hari setelah tanam benih. Bentuk buah semangka bervariasi mulai dari buah memanjang, silinder, dan oval. Warna kulit semangka dibedakan menjadi 3 macam yaitu hijau tua, hijau muda, dan kuning dengan motif polos atau bergaris – garis.

2.6.2 Taksonomi

Taksonomi semangka adalah sebagai berikut (Jones dan Luchsinger, 1978):

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Violales
Suku	: Cucurbitaceae
Marga	: Citrullus
Jenis	: <i>Citrullus lanatus</i> (Thunb.) Matsum. Et Nankai atau <i>Citrullus vulgaris</i> (Schrad.)

2.6.3 Kandungan Zat Kimia Dalam Kulit Semangka



Gambar 2.4 Sitrulin. Dikutip dari : Curis, E., *et al.*, 2005

Kulit semangka mengandung sitrulin mencapai 60% atau 2,4 mg/g

berat kering. Nama sitrulin (Citrulline) sendiri didapatkan dari nama ilmiah semangka *Citrullus*. Sitrulin merupakan molekul bioaktif yang penting dalam berbagai kondisi baik fisiologis maupun patologis (Niwanggalih, 2014).

2.6.4 Kulit Semangka Sebagai Antioksidan

Sitrulin ($C_6H_{13}N_3O_3$) yang terdapat pada kulit semangka merupakan antioksidan yang dapat mencegah radikal bebas yang menjadi faktor resiko pencetus terjadinya aterosklerosis. Sitrulin merupakan asam amino larut air nonesensial dengan ikatan karbon asimetris yang berperan penting dalam metabolisme dan regulasi Nitric Oxide (NO) (Sugiyanta, 2011). NO merupakan salah satu komponen yang berperan penting baik dalam proses fisiologis maupun patologis pada tubuh manusia. Beberapa peneliti menyebutkan bahwa kemampuan sitrulin meregulasi NO juga membantu dalam proses vasodilatasi pembuluh darah. Melalui analisis kadar antioksidan dengan metode DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) didapatkan bahwa dalam ± 1 ml ekstrak lapisan putih kulit semangka memiliki kadar antioksidan sebesar 29,5% dan pada pengulangan diperoleh kadar antioksidan sebesar 29,0%. Dengan begitu kadar rata-rata antioksidan dalam ± 1 ml ekstrak lapisan putih kulit semangka adalah 29,25% (Rochmatika, L. D., *et al.*, 2012).

2.7 Rattus Norvegicus

2.7.1 Deskripsi Umum

Peternakan tikus merupakan suatu kesenangan sejak kira – kira seratus tahun yang lalu. Pertama kali tikus laboratorium dikembangkan antara tahun 1877 dan tahun 1893 (Robinson, 1979). Domestikasi telah membuat hewan ini mengalami perubahan.

Tikus laboratorium *Rattus norvegicus* jantan dinilai lebih sedikit untuk berkelahi dibanding mencit jantan. Hal ini membuat penelitian tidak mudah kehilangan tikus sebagai bahan penelitian akibat kematian. Tikus dapat tinggal sendirian di kandang asalkan mampu melihat dan mendengar tikus lain. Dengan peemegangan yang benar tikus tidak mudah memberontak dan menjadi lebih tenang sehingga mudah untuk ditangani di laboratorium (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Pemeliharaan tikus relatif lebih mahal dibandingkan dengan mencit namun perkembangbiakannya dapat sebaik mencit. Karena hewan ini cukup besar maka untuk beberapa macam percobaan, hewan ini lebih menguntungkan dan organ yang dapat diambil untuk diteliti juga lebih banyak.



Gambar 2.5 *Rattus norvegicus*. Gambar dokumen pribadi

Perkembangan tikus labortorium menjadi dewasa lebih cepat jika dibandingkan dengan tikus liar. Tikus ini tidak memperlihatkan perkawinan musiman dan perkembangbiakannya mudah. Akan tetapi tikus laboratorium memiliki umur yang lebih pendek dibandingkan tikus liar (4 – 5 tahun) yaitu sekitar 3 tahun. Berat tikus laboratorium berkisar antara 35 – 40 gram pada

empat minggu awal kehidupannya. Berat dewasa rata – rata berkisar 200 – 250 gram, tetapi dapat bervariasi menurut galurnya. Tikus jantan yang sudah tua dapat mencapai berat 500 gram, sedangkan tikus betina yang sudah tua tidak lebih dari 350 gram. Bulu tikus laboratorium berwarna putih dengan mata berwarna merah tua. Tikus ini memiliki empat kaki, ekor yang panjang, dan dua gigi diatas dan dua gigi dibawah.

2.7.2 Kandang

Kandang digunakan dengan tujuan untuk mengandangkan hewan percobaan yaitu tikus *Rattus norvegicus* jantan serta dapat digunakan sebagai tempat menternakkan ataupun untuk hewan persediaan percobaan atau penelitian lain. Kandang yang digunakan harus cukup kuat, tidak mudah rusak, terbuat dari bahan yang baik dan mudah dibongkar, mudah dilepas, dan mudah untuk dipasang kembali. Kandang juga harus tahan terhadap gigitan tikus agar hewan tidak mudah lepas, tetapi hewan tetap harus bisa tampak jelas dari luar oleh peneliti.



Gambar 2.6 Kandang Tikus. Gambar dokumen pribadi

Ukuran kandang yang dianjurkan untuk sepasang tikus bibit adalah 900 cm² dan 1080 cm² untuk seekor induk dengan 14 anak (Smith dan

Mangkoewidjojo, 1988). Saat waktu untuk disapih, 10 ekor tikus dapat ditempatkan pada kandang yang lebih besar, dan jumlah tikus pada setiap kandang harus dikurangi agar tidak mengganggu pertumbuhan. Pada waktu dewasa jumlah maksimum tikus setiap kandang 4 – 5 ekor.

Selain mengganggu pertumbuhan, tikus yang terlalu banyak pada setiap kandang dapat membuat suhu badan meningkat di atas normal. Tikus hanya memiliki kelenjar dibagian telapak kakinya. Ekor tikus yang menjadi bagian penting untuk mengurangi panas tubuh. Kalau tikus berdesak – desakan maka ekor tikus tidak dapat berfungsi menurunkan suhu panas tubuh. Mekanisme perlindungan yang akan dilakukan adalah mengeluarkan banyak ludah dan menutupi bulunya dengan ludah. Kalau cara ini gagal juga maka tikus akan cepat mati akibat hipertermi. Akan tetapi jika suhu ruangan berkisar antara 25 - 30°C kematian akibat hipertermi jarang ditemukan. Jika suhu ruangan mencapai suhu lebih dari 30°C masalah yang akan timbul yaitu tikus akan menjadi sulit berkembang biak.



Gambar 2.7 Ventilasi Ruang. Ventilasi ruangan yang baik mampu mempertahankan suhu ruangan 25 - 30°C. Gambar dokumen pribadi

2.7.3 Cara Membersihkan Kandang

Hal yang penting pada kandang tikus adalah bebas dari debu. Alas seperti serbuk gergaji atau tatal debu dapat membuat debu menempel pada puting susu induk dan anak tikus yang menyusu akan menelan debu tersebut menyebabkan gangguan sistem pencernaan yang dapat berakhir dengan kematian.

Alas tidur pada tikus harus diganti sesering mungkin karena lebih cepat kotor dan bau amonia dari hasil buang air kecil. Amonia dapat mengiritasi saluran pernapasan tikus yang membuat timbulnya penyakit paru dengan mudah. Oleh karena itu setidaknya alas tikus harus diganti setidaknya seminggu sekali. Pada kandang dengan jumlah tikus yang banyak harus diganti 2 – 3 kali setiap minggunya.

2.7.4 Makanan dan Minuman Tikus

Pada umumnya air minum diberikan dengan botol gelas atau plastik dengan pipa gelas atau pipa logam. Sistem ini murah dan praktis tetapi bisa terjadi beberapa masalah seperti kehabisan air, aliran air macet, sisa air menjadi kotor, botol terbelah, air menetes dari pipa, tutup kendor, alas tidur basah, dan botol pecah (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Oleh karena itu, lebih baik penggantian air dilakukan setiap hari untuk mengontrol keadaan botol air dalam keadaan baik dan tikus tidak kekurangan mendapatkan air minum. Seekor tikus dewasa minum sekitar 20 – 45 ml air. Air minum dapat ditambahkan asam klorida dan hal ini tidak merugikan tikus.

Tikus laboratorium biasanya diberikan makanan berbentuk pelet tanpa batas (*ad libitum*). Makanan yang rusak dan kotor harus cepat

dibuang. Bahan dasar makanan tikus bervariasi mencakup protein 20 – 25%, lemak 5%, pati, serat kasar \pm 5% dan abu 4 – 5%. Makanan tikus harus mengandung vitamin A, vitamin D, alfa – tokoferol, asam linoleat, tiamin, riboflavin, pantotenat, vitamin B12, biotin, piridoksin, dan kolin. Setiap hari tikus dewasa dapat menghabiskan 12 – 20 gram makanan. Saat hamil dan menyusui, napsu makan tikus dapat bertambah.

2.7.5 Memegang dan Memilih Tikus

Tikus dapat dengan mudah dipegang dibagian setengah proksimal ekor. Tikus betina yang hamil tidak boleh dipegang ekornya melainkan dengan memegang badannya. Berat badan harus ditopang oleh telapak tangan atau dengan memegang tikus pada dada dan bahu. Tikus tidak gugup jika dipegang dari atas akan tetapi tikus dapat menjadi gugup jika diburu ke sudut kandang dan biasanya mau menggigit. Kalau tikus dapat dipegang dengan baik akan menjadi tenang seperti hewan peliharaan.

2.7.6 Euthanasia

Jika ventilasi laboratorium cukup bagus, maka akan jarang tikus yang terkena penyakit saluran pernapasan. Dalam hal ini dapat menggunakan eter atau chloroform.

2.7.7 Alasan Pemilihan Tikus

Beberapa alasan yang mendasari memilih tikus adalah :

1. Tikus dinilai cukup besar sehingga dalam penelitian banyak organ yang bisa diambil bersama – sama untuk diteliti sehingga biaya yang dikeluarkan juga semakin sedikit.
2. Tikus tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim ditempat esofagus bermuara ke dalam lambung, dan tikus tidak

3. memiliki kantung empedu (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).
Sehingga dalam hal ini mempermudah proses sonde ekstrak kulit semangka.
4. Pemeliharaan tikus cukup mudah, dalam hal pemberian makan dan minum, perawatan, dan pengamatan dikarenakan ukurannya yang tidak terlalu besar dan sifatnya yang relatif tenang.

