

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan pada bagian terluar dan mampu berdiri sendiri. Hal ini akan mengakibatkan radikal bebas sangat reaktif sehingga molekul tersebut berusaha untuk berpasangan dengan molekul lain yang ada di sekitarnya. Radikal bebas akan bereaksi dengan atom sekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron. Ini bertujuan untuk mencapai kestabilan. Reaksi seperti ini akan terus berlangsung dalam tubuh dan apabila tidak dihentikan akan menimbulkan berbagai penyakit (Clarkson dan Thompson, 2000).

Stres oksidatif adalah keadaan dimana jumlah radikal bebas yang dihasilkan oleh metabolisme tubuh melebihi batas maksimal, sehingga tubuh tidak bisa lagi menetralsirkannya. Hasilnya proses oksidasi sel tubuh akan semakin tinggi dan dapat mengakibatkan kerusakan pada tubuh, sehingga keadaan inilah yang dapat menimbulkan berbagai penyakit dan mempercepat proses penuaan sel. Stress oksidatif ini dasarnya disebabkan oleh ketidak seimbangan antara radikal bebas dan antioksidan yang menetralsirkannya. Berbagai studi telah membuktikan bahwa ada 50 jenis penyakit yang diduga kuat berhubungan dengan aktivitas radikal bebas, contohnya adalah stroke, penyakit jantung koroner (PJK), diabetes militus, asma, Parkinson hingga AIDS (Harahap, 2008).

Menurut Lippincott Williams & Wilkins Instructor's Resource (2008),

Produksi radikal bebas dalam tubuh adalah terus-menerus dan tak terhindarkan.

Penyebab dasar meliputi :

- Sistem kekebalan tubuh : sel sistem kekebalan sengaja membuat oxy-radikal dan ROS (Reactive oxygen species) yang digunakan sebagai senjata melawan antigen.
- Produksi energi : Selama sel menghasilkan energi, sel menghasilkan oxy-radikal secara terus-menerus dan ROS sebagai limbah beracun. Setiap sel dapat menghasilkan radikal bebas yang berbeda-beda selama proses metabolisme, sehingga satu sel dapat menghasilkan berbagai jenis radikal bebas yang berbeda-beda.
- Stress : Tekanan yang dialami oleh setiap orang misalnya tekanan pekerjaan, tekanan masyarakat, dapat memicu tubuh mengalami stress sehingga tubuh memproduksi banyak radikal bebas. Selain itu, hormon yang memediasi reaksi stress dalam tubuh (kortisol dan katekolamin) sendiri berubah menjadi radikal bebas yang merusak tubuh.
- Polusi dan zat eksternal lainnya : polutan udara seperti asbestos, benzena, karbon monoksida, klorin, formaldehida, ozon, asap tembakau, dan toluene, pelarut kimia seperti produk pembersih, lem, cat, dan pengencer cat, parfum, pestisida, polutan air seperti kloroform dan trihalomethanes lain yang disebabkan oleh klorinasi, radiasi kosmik, bidang elektromagnetik, Sinar-x medis, gas Radon, radiasi matahari, bahan kimia pertanian makanan yang mengandung, seperti pupuk dan pestisida, makanan olahan yang mengandung lipid peroksida, semua pembangkit ampun radikal bebas.

- Faktor umum : penuaan, metabolisme, stres.
- Faktor makanan : Aditif, alkohol, kopi makanan yang berasal dari hewan, makanan yang proses masaknya digoreng, dipanggang, atau dimasak pada suhu tinggi.
- Racun : Karbon tetraklorida, Paraquat, Benzo(a)pyrene, pewarna anilina , Toluene
- Obat : adriamycin, Bleomycin, Mitomycin C, Nitrofurantoin, Klorpromazin

Ada 3 reaksi utama radikal bebas menurut C. K. Sen (2003) antara lain :

1. Inisiasi

Radikal bebas berikatan dengan molekul lain yang stabil, sehingga mengakibatkan molekul yang diikat oleh radikal bebas tadi menjadi radikal bebas. Atau reaksi lainnya adalah radikal bebas berikatan dengan atom hydrogen, sehingga radikal bebas tadi menjadi stabil.

2. Propagasi

Jumlah radikal bebas tetap sama dalam tubuh.

3. Terminasi

Reaksi ini terjadi saat 2 radikal bebas beraksi dan bergabung senyawa yang lebih stabil.

Target dari radikal bebas

Radikal bebas menyerang 3 komponen seluler utama menurut Droge (2003), diantaranya :

1. Lemak

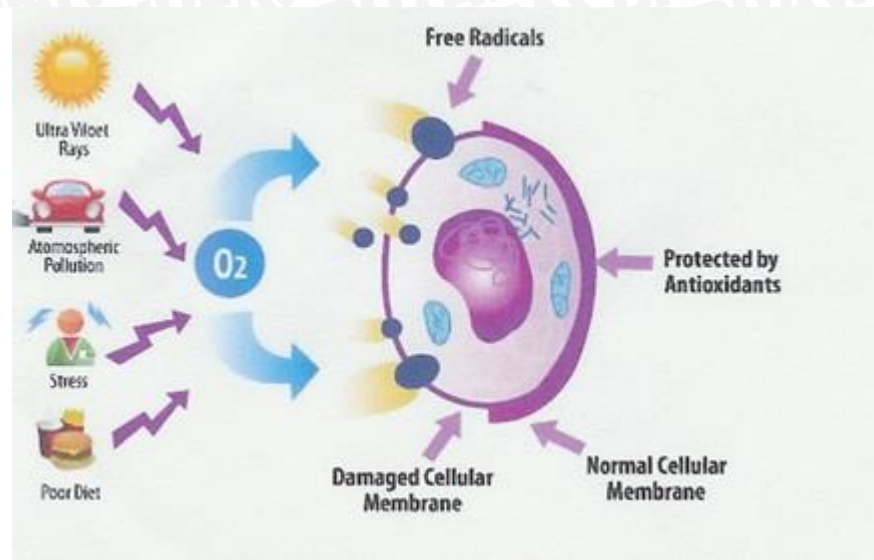
Peroksidasi lemak dapat merusak membran sel dengan mengganggu fluiditas dan permeabilitas. Peroksidasi lemak juga dapat berpengaruh buruk pada fungsi membran plasma.

2. Protein

Radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan langsung terhadap protein. Hal ini dapat mempengaruhi berbagai jenis protein, mengganggu aktivitas enzim dan fungsi protein struktural.

3. Kerusakan DNA

Fragmentasi DNA disebabkan oleh serangan radikal bebas yang menyebabkan aktivasi dari *poli (ADP-ribosa) sintetase enzim*. Enzim ini berfungsi untuk membantu memperbaiki kerusakan DNA. Namun, jika terjadi kerusakan berat, tingkat enzim ini mungkin menjadi habis dan sel mungkin tidak lagi dapat berfungsi dan mati. Lokasi kerusakan jaringan oleh radikal bebas tergantung pada jaringan dan spesies reaktif yang terlibat. Luas Kerusakan dapat mempengaruhi kematian sel, ini mungkin disebabkan oleh nekrosis atau apoptosis tergantung pada jenis sel kerusakan.



Gambar 2.1 Skema Radikal Bebas

2.2. Jenis-Jenis Radikal Bebas

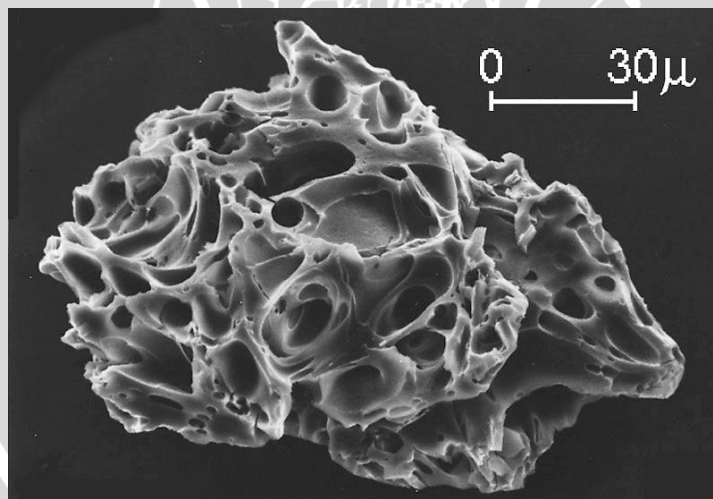
Jenis radikal bebas yang dapat merusak sel terdiri dari *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan *Reactive Nitrogen Species (RNS)*. ROS sendiri berfungsi sebagai pengoksidasian atau yang mudah mengalami perubahan menjadi radikal bebas seperti Hydrogen Peroksida (H_2O_2), ozon (O_3), dan HOCl. Contoh dari ROS adalah radikal superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^-), radikal alkoksil (RO^-), radikal peroksil (RO_2). Sedangkan contoh dari RNS adalah nitrogen oksida (NO_2) dan peroksinitrit (Setiati S, 2003).

2.3. Debu Vulkanik sebagai Radikal Bebas

Debu vulkanik adalah suatu bahan material vulkanik yang berukuran mikroskopis hasil dari letusan gunung berapi yang disemburkan ke udara saat terjadi letusan. Kandungan debu vulkanik mengandung silikon dioksida (SiO_2) 54,56%, aluminium oksida (Al_2O_3) 18,73%, ferri oksida (Fe_2O_3) 18,59%, dan kalsium oksida (CaO) 8,33%. Silika adalah yang paling dominan dan paling

berbahaya. Silika memiliki efek jangka pendek dan jangka panjang bagi kesehatan manusia (Sudaryo dan Sutjipto, 2009).

Efek jangka pendek mulai dari iritasi kulit, iritasi mata hingga sesak napas. Hal ini karena silika memiliki struktur kristal yang secara mikroskopis terlihat tajam-tajam. Inilah mengapa jika terkena ke jaringan yang sangat sensitif seperti mata, kemudian tanpa sengaja orang menggosok-gosok, iritasi mata akan langsung terjadi. Partikel silikat berukuran sangat kecil, kurang dari satu mikron setelah terhirup melalui pernapasan akan mengendap di ujung akhir saluran pernapasan bronkiolus, saluran alveolus, dan alveoli paru-paru. Permukaan partikel silikat tersebut akan menyebabkan produksi hidrogen, hidrogen peroksida, dan radikal bebas senyawa oksigen lainnya. Semua radikal bebas ini akan merusak lapisan lemak dinding sel tubuh yang sehat dan mematikan protein-protein penting untuk metabolisme sel normal (Bolly, 2010).



Gambar 2.3 Gambaran Mikroskopis Debu Vulkanik

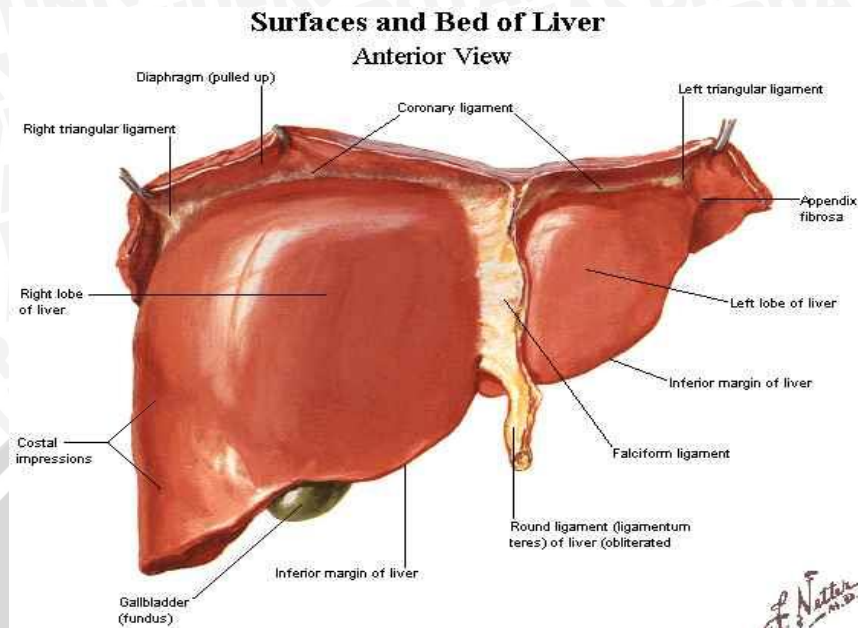
2.4 Hepar

2.4.1 Anatomi Hepar

Menurut Drake, 2007, Hepar merupakan organ visceral terbesar dalam tubuh dan sebagian besar terdapat pada kuadran hipokondrium kanan, epigastrium dan memanjang secara horizontal ke kuadran hipokondrium kiri atau memanjang pada kuadran kanan atas sampai ke kuadran kiri atas.

Pada manusia normal, hati memiliki berat kurang lebih 1400 g. *Cardiac output* yang diterima oleh hati adalah 25%, yaitu hampir 1500 ml aliran darah per menit melalui dua sumber, vena porta dan arteri hepatica yang berguna untuk oksigenasi hati dan menyuplai sistem bilier. Vena porta membawa darah dari usus halus yang membawa nutrisi makanan, obat dan racun ke hati. Vena porta juga sebagai muara dari vena pankreas yang kaya dengan hormon yang di produksi oleh pankreas. Karena sistem perdarahan seperti inilah yang membuat hati sebagai sasaran kanker dari organ-organ dalam tubuh (Nguyen dan Lingappa, 2006).

Menurut Snell, 2006, hati memiliki 2 lobus utama yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan dibagi lagi oleh fisura segmentalis dextra menjadi segmen anterior dan posterior. Lobus kiri dibagi oleh ligamentum falsiformis menjadi segmen medial dan lateral. Letak dari lobus kanan terdapat pada regio hipokondrium kanan dan ukurannya jauh lebih besar dari lobus kiri dan letak dari lobus kiri di region epigastium dan region hipokondrium kiri.



Gambar 2.4.1 Anatomi Hepar

2.4.2 Fisiologi Hati

Hati adalah organ metabolik yang sangat penting dalam tubuh, organ ini dilihat sebagai pabrik biokimia utama (Sherwood, 2015). Fungsi hati antara lain:

1. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat (Guyton *et al.*, 2008).

2. Metabolisme lemak

Fungsi hati dalam metabolisme lemak adalah dengan mengsekresikan garam empedu yang membantu pencernaan lemak melalui efek deterjennya (emulsifikasi) sehingga mempermudah penyerapan lemak dan ikut serta dalam pembentukan misel (Sherwood, 2015).

3. Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino (Guyton *et al.*, 2008).

4. Lain-lain

Fungsi hati yang lainnya adalah sebagai tempat penyimpanan vitamin, dan menyimpan besi dalam bentuk ferritin. Hati membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain (Guyton *et al.*, 2008).

Menurut Tellingan, 2003, hati juga merupakan organ parenkim terbesar yang sangat penting untuk mempertahankan fungsi tubuh yang berperan dalam proses metabolisme tubuh. Hati hanya membutuhkan 10-20% jaringan yang berfungsi untuk tetap bertahan. Kehancuran hati dapat menyebabkan kematian kurang dari 10 jam. Fungsi hati normal menurut Nguyen dan Lingappa, 2006 adalah metabolisme dan substrat interkonversi (HDL, LDL, kolesterol, glukosa, dll), sintesis protein, solubilisasi, transport, fungsi penyimpanan dan fungsi proteksi dan klirens.

2.5. Malondialdehid (MDA)

Malondialdehid adalah suatu senyawa organik yang memiliki formula $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$. MDA juga merupakan suatu *marker* untuk stress oksidatif dalam tubuh organisme. Didalam tubuh makhluk hidup termasuk manusia, ROS memperoksidasi lemak *Polyunsaturated* menghasilkan malondialdehid. Senyawa ini adalah aldehyde reaktif yang dapat menyebabkan stress yang bersifatnya

toksik terhadap sel, membentuk *advanced Glycation Endproduct (AGE)* dan juga bersifat mutagenic (Nair, 2008). Yang dimaksud peroksidasi lemak diatas adalah degradasi dari lemak yang merupakan proses dimana radikal mengambil elektron dari membran sel lemak yang mengakibatkan kerusakan sel. Proses ini paling sering mengenai asam lemak *polyunsaturated* karena terdiri dari ikatan ganda yang terletak di antara gugus metilen yang memiliki hydrogen reaktif dan proses ini terjadi dalam 3 tahapan : inisiasi, propagasi dan terminasi (Marnett LJ, 1999).

Pada tahapan inisiasi terjadi reaksi antara radikal bebas dengan asam lemak polienic dari membrane fosfolipid (PUFA), sehingga terbentuk radikal bebas asam lemak. Selanjutnya reaksi radikal bebas dengan PUFA tadi menciptakan hidroperoksida dan radikal bebas lemak yang baru. Hidroperoksida ini bisa menjadi produk toksik lainnya seperti aldehid dan tahapan ini dinamakan tahapan propagasi. Setelah tahap propagasi, dilanjutkan pada tahap berikutnya yaitu tahap terminasi. Pada tahapan terminasi ini, terjadi kombinasi antara dua radikal bebas yang sudah terbentuk untuk menghasilkan produk nonradikal (Maestro, 1991).. Hasil akhir dari peroksidasi lemak adalah terputusnya rantai karbon asam lemak sehingga menghasilkan berbagai senyawa toksik. Diantaranya adalah Malondialdehid, Etana dan Pentana (Murray *et al*, 1999).