

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Rokok dan Radikal bebas

Rokok merupakan silinder dari kertas berukuran panjang antara 70 hingga 120mm dengan diameter sekitar 10mm yang berisi daun tembakau yang telah dicacah. Rokok mengandung lebih dari 4.000 senyawa kimia yang diantaranya bersifat karsinogenik (**Tabel 2.1**). Rokok dapat meningkatkan resiko berbagai macam penyakit yaitu penyakit kardiovaskular, kanker mulut, serviks, ginjal, pankreas dan hepar. Menurut Budiantoro dari Ikatan Ahli Kesehatan Masyarakat Indonesia (IAKMI) mengatakan, sebanyak 25% zat berbahaya yang terkandung dalam rokok masuk ke tubuh yaitu perokok aktif sedangkan 75% beredar di udara bebas beresiko masuk ke tubuh orang disekitar perokok (perokok pasif).

**Tabel 2.1** Senyawa – senyawa yang terkandung rokok

	Senyawa	Efek
Fase partikel	a. Tar	Karsinogen
	b. Hidrokarbon aromatik polinuklear	Karsinogen
	c. Nikotin	Karsinogen
	d. Timbal	Karsinogen
	e. Fenol	Karsinogen dan iritan
	f. Kresol	Karsinogen dan iritan
Fase gas	a. karbonmonoksida	Pengurangan transfer dan pemakaian O <sub>2</sub>
	b. asam hidrosianat	sitotoksik dan iritan
	c. asetaldehid	sitotoksik dan iritan
	d. amonia	sitotoksik dan iritan
	e. formaldehid	sitotoksik dan iritan
	f. oksida dari nitrogen	sitotoksik dan iritan

Sumber: Purnamasari, 2006

Asap rokok merupakan aerosol heterogen yang dihasilkan dari pembakaran tidak sempurna daun tembakau yang terdiri dari komponen gas, volatil, dan partikel. Sekitar 95%, sebagian komponen asap rokok mengandung fase gas. Setiap satu hirupan asap rokok yang masuk ke dalam tubuh mengandung  $10^{17}$  molekul *reactive oxygen spesies* (ROS). *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) diproduksi secara endogen melalui intraseluler dengan mengaktifkan *nuclear faktor - $\kappa$*  (NF $\kappa$ ) yang meningkatkan sekresi TNF -  $\alpha$  (Collins *et al.*, 2001).

Radikal bebas adalah suatu molekul yang memiliki satu elektron tidak berpasangan pada lapisan terluar (Droge, 2002). Elektron yang tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif di dalam tubuh, dengan cara mengikat elektron molekul yang berada di sekitarnya. Jenis ROS meliputi *hydrogen peroxide* ( $H_2O_2$ ), *hypochlorous acid* (HOCl), *superoxide anion* ( $O_2^-$ ), *singlet oxygen* ( $^1O_2$ ) dan *hydroxyl radical* ( $OH^\cdot$ ) (Droge, 2002).

Salah satu yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas adalah oksigen ( $O_2$ ). Oksigen sangat penting bagi kehidupan, namun dapat bersifat toksik. Atom  $O_2$  adalah biradikal, yang berarti atom  $O_2$  mempunyai 2 elektron tunggal dalam orbital yang berbeda. Kedua elektron ini tidak dapat melintasi orbital yang sama karena memiliki putaran paralel, yakni berputar dengan arah yang sama (Wu dan Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005). Oksigen mampu menerima 4 elektron, yang akan direduksi menjadi 2 molekul air.  $O_2$  menerima 1 elektron, sehingga superoksida terbentuk. Superoksida masih menjadi radikal karena masih mempunyai 1 elektron yang tidak berpasangan. Apabila superoksida menerima 1 elektron, superoksida tereduksi menjadi hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida

kemudian tereduksi menjadi radikal hidroksil. Produk akhir dari proses ini adalah H<sub>2</sub>O. Superoksida, peroksida, dan radikal hidroksil dikategorikan sebagai *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sumber utama produksi ROS dalam sel adalah mitokondria karena sekitar 80% – 90% O<sub>2</sub> yang masuk ke digunakan oleh mitokondria untuk membentuk ROS (Wu dan Cederbaum, 2003; Smith., 2005). Radikal bebas yang banyak terbentuk di dalam tubuh, dapat menimbulkan kerusakan secara biomolekul yang berdampak pula pada kerusakan struktur dan fungsi sel, yang akhirnya menimbulkan gangguan pada sistem kerja organ secara keseluruhan (Winarsi, 2007). Secara fisiologis, Radikal bebas berperan dalam proses transpor elektron, metabolisme tubuh dalam keadaan aerobik, fagositosis, sintesis DNA dan protein. Tetapi dalam jumlah radikal bebas terlalu banyak akan mengakibatkan kerusakan pada sel-sel tubuh terutama perubahan makromolekul seperti DNA, lipid, dan protein (Jones 2008; Evans *et al.*, 2004).

## 2.2 Hewan Coba Tikus (*Rattus norvegicus*)

Hewan coba merupakan hewan yang sengaja dipelihara yang digunakan sebagai hewan model untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan penelitian. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) umum digunakan sebagai hewan coba dikarenakan memiliki beberapa keunggulan yaitu sistem metabolisme yang hampir sama dengan manusia sehingga memudahkan dalam melakukan penelitian (Miller *et al.*, 2010). *Rattus norvegicus* memiliki ciri antara lain rambut tubuh berwarna putih dan mata yang merah, panjang tubuh total 440 mm, panjang ekor 205 mm dan bobot *Rattus*

*norvegicus* pada usia dewasa adalah sekitar 250-500 gram (**Gambar 2.1**) (Potter, 2007).



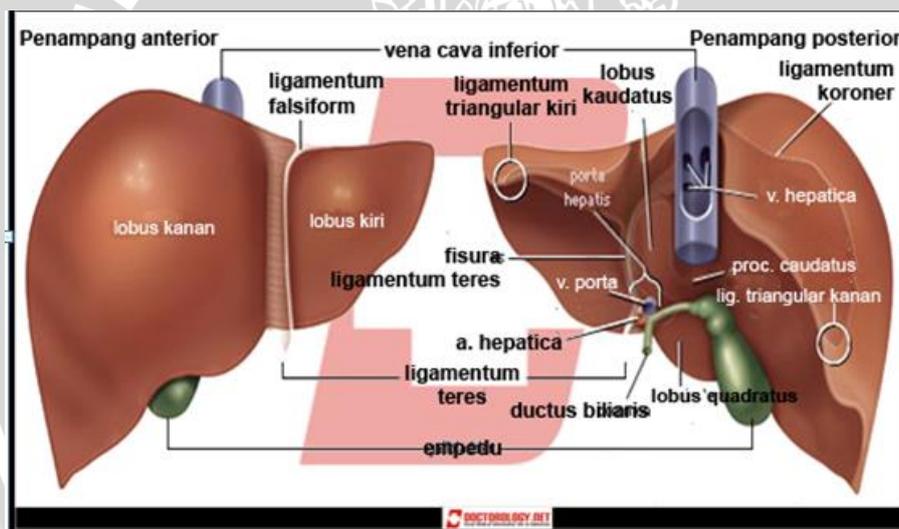
**Gambar 2.1** Tikus putih (Potter, 2007).

Sistem klasifikasi tikus *Rattus norvegicus* menurut Potter (2007) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur	: Wistar

### 2.3 Anatomi dan Histologi Hepar

Hepar merupakan organ intestinal terbesar dengan berat antara 1400 - 1600g. Hepar terletak di dalam rongga perut dengan permukaan atasnya cembung melekat pada diafragma, sedangkan bagian bawahnya cekung bersentuhan dengan lambung dan duodenum. Hepar dibungkus oleh jaringan ikat yang disebut dengan kapsula Glissoni. Kapsula Glissoni terdiri dari empat lobus yaitu lobus kanan, lobus kiri, lobus kaudatus, dan lobus kuadratus (**Gambar 2.2**). Lobus kanan merupakan lobus terbesar, organ ini diikat oleh ligamentum falsiform yaitu memisahkan antara lobus kanan dan lobus kiri (Robbins dan Cotran, 2010).

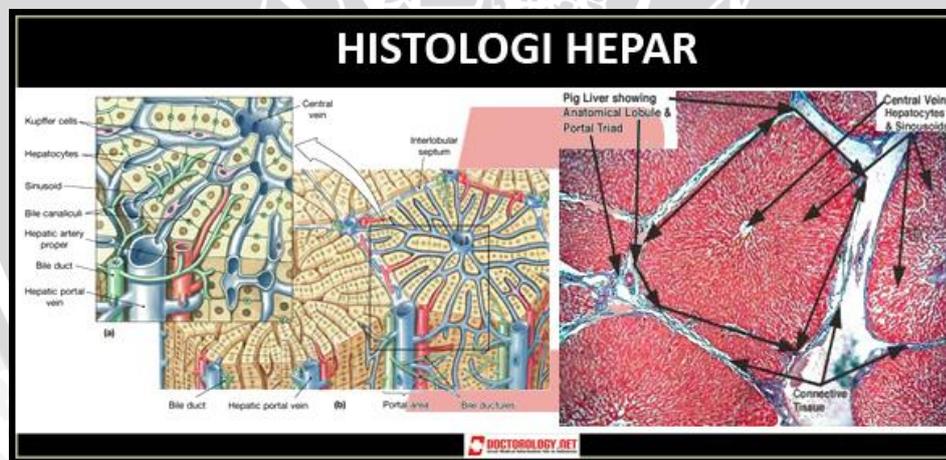


**Gambar 2.2** Hepar normal (Robbins dan Cotran, 2010).

Lobulus - lobulus yang terdiri atas triad portal dan vena sentralis (**Gambar 2.3**). Di dalam lobulus ini tersusun secara radier sel hepar (hepatosit) yang berbentuk polihedral berdiameter 20 -25 mikron, dengan inti bulat di tengah dan biasanya lebih dari satu inti. Diantara barisan hepatosit terdapat celah yang disebut dengan sinusoid. Sinusoid dibatasi oleh sel *kupffer* dan sel endotel. Sel

*kupffer* merupakan sel retikuloendotel yang mampu memfagositosis bakteri dan benda asing lain dalam darah (Guyton, 2006).

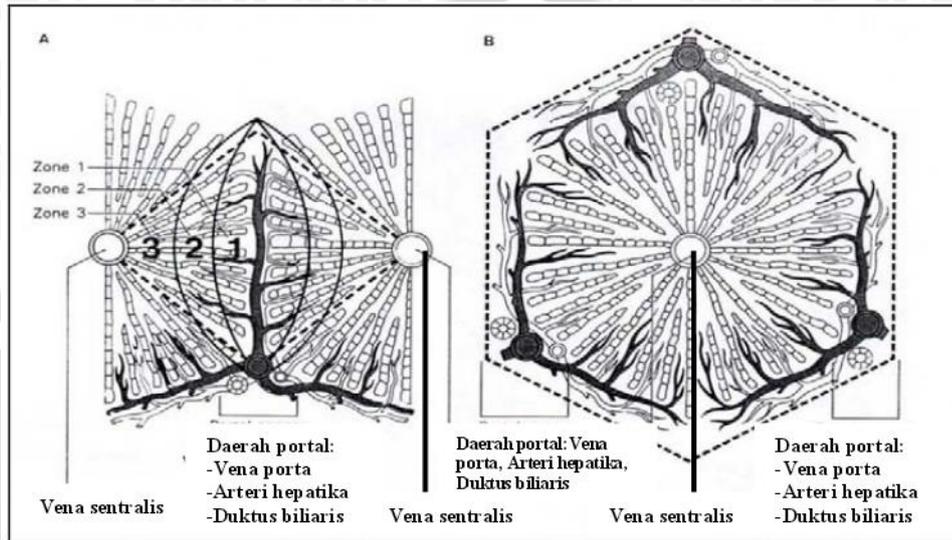
Fungsi utama sel *kupffer* adalah memfagosit molekul asing, dan mensekresi protein yang berhubungan dengan proses imunologis (Junqueira *et al.*, 2007). Sel endotel yang membatasi sinusoid mempunyai pori yang besar. Diantara sel endotel dan hepatosit terdapat celah sempit yang dinamakan celah *disse* (ruang perisinusoidal). Keadaan pori yang besar pada endotel, mengakibatkan cairan darah dengan mudah mengalir melalui dinding endotel dan berinteraksi langsung dengan permukaan hepatosit, sehingga mempermudah pertukaran makro molekul dari lumen sinusoid ke sel hati dan sebaliknya. Di dalam ruang *disse* terdapat fibril, sel ito (*stellata*), sel pit, dan cairan yang dikeluarkan ke dalam limfe (Junqueira *et al.*, 2007).



**Gambar 2.3** Histologi hepar normal (Junqueira *et al.*, 2007)

Sudut - sudut pertemuan antara lobulus - lobulus hati disebut dengan segitiga Kiernan (triad portal/daerah portal) yang terdiri dari vena porta, arteri hepatica, dan duktus biliaris. Hepar memiliki 3 – 6 daerah portal perlobulus. Lobulus pada hepar memiliki beberapa bentuk yaitu lobulus klasik, lobulus porta

dan asinus hepar. Pada setiap ujung asinus terdapat vena sentralis yang disebut dengan *terminal hepatic venule*. Asinus terbagi dalam 3 zona yaitu zona 1 (periportal), zona 2 (midzonal), dan zona 3 (sentrilobular) (**Gambar 2.4**).



**Gambar 2.4** Sistem asinus hepar (Agustiyanti, 2008)

Zona 1 adalah yang terletak paling dekat dengan daerah portal. Hepatosit di daerah ini menerima darah yang mengandung oksigen, nutrisi paling banyak, dan pertama kali dipengaruhi oleh perubahan darah yang masuk. Zona 2 adalah daerah yang terletak ditengah lobulus. Sel – sel dalam zona 2 adalah sel yang memberikan respon kedua terhadap perubahan darah yang masuk. Zona 3 adalah daerah yang letaknya paling jauh dari daerah portal, dan menerima darah yang mengandung oksigen dan nutrisi paling sedikit. Zona 3 merupakan daerah yang paling mengalami kerusakan akibat zat kimia (Junqueira *et al.*, 2007).

#### 2.4 Tumor Nekrosis Faktor Alfa (TNF - $\alpha$ )

Tumor Nekrosis Faktor Alfa (TNF -  $\alpha$ ) merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh makrofag, *fibroblas*, sel mast dan beberapa sel T dan NK cell. Peran TNF alfa dalam inflamasi kronik yaitu sitokin inflamasi disintesa sebagai transmembrane protein non glikosilasi 26kDa oleh makrofag, sel endotel, neutrofil, proliferasi sel, diferensiasi dan apoptosis atau nekrosis (Liu, 2001). Sitokin ini adalah pemicu terjadinya peradangan lokal dalam pembuluh darah dan juga tempat organ lainnya. TNF alfa dapat merangsang aktivasi makrofag, menginduksi sekresi matrik metalloproteinase -9 dan mempromosikan ekspresi leucocyte adhesion molecules (Baratawidjaja, 2010).

Hepatosit memiliki beberapa sitokin seperti IL-1, IL - 6, dan TNF -  $\alpha$ . Menurut Schwabe dan Brenner (2006), TNF -  $\alpha$  adalah suatu protein dengan berat molekul 17 kDa yang mempunyai peran ganda dalam sel hepatosit, yaitu berperan sebagai mediator kematian sel dan menginduksi proliferasi dan regenerasi sel hepatosit. Sejumlah 50% dari semua makrofag dalam hepar adalah sel kupffer. Sel *kupffer* merupakan sistem monosit - makrofag dan fungsi utamanya adalah memfagosit bakteri dan benda asing lain dalam darah. Dalam keadaan normal, sitokin dapat menstimulasi respon individu dengan mengontrol stress oksidatif dan meminimalkan kerusakan jaringan. Peningkatan TNF -  $\alpha$  disebabkan oleh radikal bebas, sehingga antioksidan dan oksidatif dalam hepar mengalami ketidakseimbangan atau disebut stress oksidatif. Mekanisme yang menerangkan efek metabolik TNF -  $\alpha$  yaitu pertama TNF -  $\alpha$  mempengaruhi ekspresi gen di jaringan hepar untuk mengaktifkan jalur NF $\kappa$ B. NF $\kappa$ B adalah salah satu

regulator penting dalam ekspresi sitokin proinflamasi yang disekresi oleh makrofag (Singh *et al.*, 2006).

## 2.5 Manggis

Manggis (*Garcinia mangostana L*) merupakan salah satu tanaman buah tropika yang pertumbuhannya lambat, dan berumur panjang. Tanaman manggis berasal dari biji, dan umumnya tanaman manggis berbuah 10 – 15 tahun. Masyarakat di berbagai negara telah menggunakan kulit manggis sebagai obat tradisional untuk pengobatan sakit perut, diare, disentri, luka yang terinfeksi dan gastritis kronis (Doi *et al.*, 2009).

### 2.5.1 Taksonomi Manggis (*Garcinia mangostana L.*)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Sub - Kelas	: Dicotyledoneae
Kelas	: Angiospremae
Ordo	: Malpighiales
Familia	: Clusiaceae
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>G.mangostana linn</i>



Gambar 2.5 Buah manggis (Bahri *et al.*, 2012)

Hasil dari fitokimia simplisia dan ekstrak etanol kulit manggis menunjukkan adanya senyawa bioaktif dari golongan *xanthone*. Menurut penelitian Praptiwi dan Poeloengan (2010), *xanthone* adalah kelompok senyawa bioaktif yang mempunyai struktur cincin 6 karbon dengan kerangka karbon rangkap. Struktur ini membuat *xanthone* sangat stabil dan serbaguna. *Xanthone* tergolong derivat dari difenil –  $\gamma$  - pyron, yang memiliki nama IUPAC 9H-xantin-9-on. *Xanthone* terdistribusi luas pada tumbuhan tinggi, tumbuhan paku, jamur, dan tumbuhan lumut. Sebagian besar *xanthone* ditemukan pada tumbuhan tinggi yang dapat diisolasi dari empat suku, yaitu *Guttiferae*, *Moraceae*, *Polygalaceae* dan *Gentianaceae*.

Menurut Obolskiy *et al.*, (2009) *xanthone* merupakan kelas utama phenol dalam tanaman. *Xanthone* memiliki kandungan senyawa yang meliputi *mangostin*, *mangostenol*,  $\alpha$ -*mangostin*,  $\beta$ -*mangostin*, *trapezifolixanthone*, *tovophyllin B*, *garcinon B*, *mangostanol*, *flavonoid epicatechin*, dan *gartanin*. Senyawa tersebut sangat bermanfaat untuk kesehatan. Turunan *xanthone* berupa  $\alpha$ -*mangostin* merupakan komponen yang paling banyak terdapat pada kulit manggis. Penelitian lain telah menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis memiliki aktifitas antioksidan (Kosem *et al.*, 2007), antitumor (Chang *et al.*, 2010), antialergi, dan antiinflamasi (Ho *et al.*, 2002). Selain jumlahnya yang lebih banyak,  $\alpha$ -*mangostin* juga memiliki aktivitas biologi yang paling baik (Mahabusarakam *et al.*, 2000).

Mekanisme kerja senyawa *xanthone* ini adalah dengan cara menghambat produksi ROS intraseluler secara signifikan (Moongkarndi *et al.*, 2004). Penelitian Chomnawang *et al.*, (2007) menyatakan ekstrak etanol kulit buah manggis

mempunyai aktivitas antioksidan yang signifikan yang diukur dengan penghambatan pembentukan radikal dengan metoda DPPH dan menghasilkan bahwa ekstrak etanol kulit manggis mampu menghambat 50% pembentukan radikal dan juga mereduksi produksi ROS dengan menghambat radikal superoxide ( $O_2^-$ ). Selain itu juga dapat menangkap radikal hidroksil (OH), tetapi kerjanya lebih kuat dalam menghambat radikal superoxide (Kosem *et al.*, 2007).

