

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi Diabetes dan Klasifikasi

Diabetes Mellitus merupakan suatu penyakit yang terjadi karena meningkatnya kadar glukosa darah dalam tubuh (hiperglikemia) dan gangguan metabolisme protein, lemak dan karbohidrat yang dapat dihubungkan dengan terjadinya kekurangan secara relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Adapun gejala yang dapat terjadi pada penderita diabetes yaitu polidipsia, poliuria, polifagia dan penurunan berat badan (Depkes, 2005). *International Diabetes Federation* (IDF, 2015) menyebutkan bahwa prevalensi diabetes didunia mencapai 1,9% dan menjadi penyebab kematian yang menempati urutan ketujuh di dunia. Dan pada tahun 2012 terdapat 371 juta jiwa penderita diabetes didunia, dan pada tahun 2015 terdapat 415 juta jiwa penderita diabetes sedangkan di Indonesia pada tahun 2013 terdapat 8,5 juta jiwa pengidap diabetes, dimana proporsi kejadian diabetes mellitus tipe 2 adalah 90%. Seiring bertambahnya waktu, penderita diabetes setiap tahunnya mengalami peningkatan dimana pada tahun 2040 diperkirakan terdapat 642 juta jiwa penderita penyakit diabetes dengan perkiraan 1 diantara 10 anak menderita diabetes.

Klasifikasi etiologis diabetes mellitus menurut *American Diabetes Association* (ADA 2014), dibagi menjadi empat jenis yaitu :

- a. Diabetes Mellitus Tipe 1 atau Insulin Dependent Diabetes Mellitus/NIDDM

Klasifikasi pada Diabetes tipe 1 disebabkan karena terjadinya destruksi sel beta pankreas yang disebabkan oleh autoimun. Pada DM tipe ini sekresi insulin menurun bahkan tidak ada sama sekali yang dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama dari penyakit ini adalah ketoasidosis.

b. Diabetes Mellitus Tipe 2 atau Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus/NIDDM

Pada penderita DM tipe 2 terjadi hiperinsulin tetapi tidak bisa membawa glukosa masuk kedalam jaringan dikarenakan turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (kondisi di mana insulin tidak lagi bekerja dengan semestinya) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa. Dengan adanya resistensi yang terjadi dapat mengakibatkan sensitivitas reseptor akan glukosa berkurang.

c. Diabetes Mellitus Tipe Spesifik Lain

Diabetes tipe lain ini terjadi karena etiologi lain seperti kelainan genetik fungsi sel beta, kelainan genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain.

#### d. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes tipe ini terjadi selama kehamilan, dimana akan terjadi kenaikan kadar glukosa pada masa kehamilan, hal ini terjadi pada trimester kedua dan ketiga. Diabetes gestasional ini berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal dan penderita diabetes gestasional memiliki resiko lebih besar untuk menderita diabetes dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

## 2.2 Patogenesis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh adanya destruksi sel beta pankreas. Pada sebagian besar pasien, saat dilakukan diagnose DM Tipe 1 ditemukan autoantibodi terhadap sel beta pankreas. Penyebab terbentuknya autoantibodi ini disebabkan oleh adanya agen lingkungan luar yang secara antigenis mengubah sel-sel pankreas sehingga menyebabkan terbentuknya antibodi. Penyebab terbentuknya antibodi juga dapat disebabkan oleh adanya kesamaan antigen antara sel-sel beta pankreas penderita DM Tipe 1 dengan mikroorganisme atau obat tertentu. Hal ini menyebabkan sel imun gagal mengidentifikasi bahwa sel beta pankreas adalah diri mereka sendiri saat melakukan respon terhadap virus atau obat tertentu (Corwin, 2007).

Sekresi insulin oleh sel beta disebabkan oleh 3 faktor utama yaitu, *ATP-sensitive K channels*, kadar glukosa darah dan *Voltage-sensitive Calcium Channels* sel beta pankreas. Pada keadaan puasa kadar glukosa darah turun, *ATP-sensitive K channels* di membran sel beta akan terbuka sehingga ion kalium akan meninggalkan sel beta (*K-efflux*), sehingga mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga *Ca-channels* tertutup, yang akan mengakibatkan kalsium tidak dapat masuk kedalam sel beta sehingga merangsang

sel beta untuk mensekresi insulin. menurun (Merentek 2006). Pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap oleh sel beta melalui *glucose transporter 2* (GLUT2) yang selanjutnya akan dibawa ke dalam sel. Didalam sel, glukosa akan mengalami fosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat (G6P), dengan bantuan enzim glukokinase sehingga mengalami glikolisis yang selanjutnya akan membentuk asam piruvat. Dalam proses glikolisis akan menghasilkan 6-8 ATP dan akan meningkatkan rasio ATP/ADP dan akan menutup kanal kalium. Sehingga kalium akan tertumpuk dalam kanal dan selanjutnya akan mengalami depolarisasi membran sel, sehingga dapat membuka kanal kalsium dan kalium akan masuk ke dalam sel. Dengan meningkatnya kalsium intrasel akan mengakibatkan translokasi granul insulin ke membrane dan insulin akan dilepaskan ke dalam darah (Masharani *et al.*, 2004).

Sekresi insulin pada pasien non diabetes melalui 2 fase yaitu fase pertama yang terjadi 3-10 menit pertama setelah makan. Sekresi insulin pada fase ini akan disimpan dalam sel beta (siap pakai) dan fase lanjut (fase 2) sekresi insulin terjadi setelah 20 menit stimulasi glukosa. Pada fase 1, pemberian glukosa akan meningkatkan sekresi insulin untuk mencegah kenaikan kadar glukosa darah, dan kenaikan glukosa darah selanjutnya akan merangsang fase 2 untuk meningkatkan produksi insulin. Semakin tinggi kadar glukosa darah sesudah makan maka semakin banyak pula insulin yang dibutuhkan dalam batas normal (Merentek 2006).

Pada DM tipe 2, sekresi insulin pada fase pertama hanya dapat meningkatkan kadar glukosa dalam darah sehingga pada fase kedua tubuh akan merangsang sekresi insulin lebih banyak. Namun sekresi insulin tidak

mampu merangsang jaringan perifer untuk melakukan *uptake* ke dalam sel sebagaimana pada orang normal. Sekresi insulin pada DM tipe 2 terdapat kelainan sehingga menyebabkan sekresi insulin pada fase 1 sedikit tertekan, kadar insulin dalam darah turun menyebabkan produksi glukosa oleh hati meningkat, sehingga kadar glukosa darah puasa meningkat. Secara berangsur-angsur kemampuan fase 2 untuk menghasilkan insulin akan menurun. Dengan demikian perjalanan DM tipe 2, dimulai dengan gangguan fase 1 yang menyebabkan hiperglikemi dan selanjutnya gangguan fase 2 di mana tidak terjadi hiperinsulinemi akan tetapi gangguan sel beta (Masharani *et al.*, 2004)

Insulin adalah hormon penting yang secara langsung ataupun tidak langsung mempengaruhi fungsi sel pada hampir semua organ. Insulin merupakan polipeptida dengan berat molekul 6000 kDa yang tersusun atas dua rantai yaitu rantai  $\alpha$  yang terdiri atas 21 asam amino dan rantai  $\beta$  yang terdiri atas 30 asam amino dan kedua rantai terhubung oleh dua jembatan sulfida. Jembatan sulfida ketiga terdapat pada rantai  $\alpha$  (Yassa & Tohamy 2014). Hormon insulin disekresikan oleh sel beta pankreas apabila kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia), yang biasa terjadi sesudah makan. Peningkatan kadar glukosa ini akan merangsang sekresi insulin dari sel beta pulau Langerhans pankreas.

## 2.3 *Ruellia tuberosa* L.

### 2.3.1. Klasifikasi Tanaman

Tanaman *Ruellia tuberosa* Linn secara taksonomi mempunyai klasifikasi sebagai berikut (ITIS.gov 2016) :

Kerajaan : Plantae  
Filum : Tracheophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Magnoliopsida  
Bangsa : Lamiales  
Suku : Acanthaceae  
Marga : Ruellia  
Jenis : *Ruellia tuberosa* L

Nama umum/dagang : ceplikan  
Nama daerah : Pletekan, Ceplikan (Jawa)

Tabel 2.1 Deskripsi *Ruellia tuberosa* L (Depkes 2010)

Morfologi	Deskripsi
Habitus	Terna, semusim, tinggi 0,4 – 0,9 m
Batang	Tegak, pangkal sedikit berbaring, bersegi, masff, hijau
Daun	Ttunggal, bersilang berhadapan, bentuk solet, ujung membulat, pangkal runcing, tepi bergigi, panjang 6-18 cm, lebar 3-9 cm, licin, pertulangan menyirip, hijau.
Bunga	Majemuk, bentuk payung, diketiak daun, terdiri 1-15 bunga, kelopak 2-3 cm, benang sari melekat pada tabung mahkota berjumlah 4, dasar mahkota membentuk tabung, ujung berlekuk 5, panjang 3,5-5 cm, ungu.
Buah	Kotak, lonjong, kering, berbiji banyak, panjang 2-3 cm, membuka dengan dua katup, hijau.
Biji	Bulat, kecil, coklat.
Akar	Tunggang, membentuk umbi, coklat.

### 2.3.2. Kandungan Kimia *R. tuberosa* L.

Ekstrak etil asetat batang *R. tuberosa* L. aktif sebagai antioksidan dengan nilai LC<sub>50</sub> 28,6 µg/mL (chen *et al.*, 2006). Ekstrak etanol dan etil asetat *R. tuberosa* L. memiliki aktivitas antioksidan berdasarkan hasil pengujian model *in-vitro* dengan peredaman radikal DPPH, hidrogen peroksida, superoksida, nitrit

oksida dan FRAP (*Ferric ion reducing antioxidant power*) (Arirudran *et al.*, 2011).

Tanaman *R. tuberosa L.* mengandung saponin, dan pada daun mengandung polifenol lebih banyak dan kemudian akarnya banyak mengandung flavonoid (Ahmad 2012). Selain itu juga, *R. tuberosa L.* juga mengandung nutrisi pada ekstrak 50% hidrortanol daun *R. tuberosa L.* berupa asam askorbat 0.44; likopen 0.896; karotenoid 0.046; tokoferol 0.187 mg/g, lemak 1.32; protein 4.3; karbohidrat 56.4; serat 2.7 dan kadar air 5.2% (Manikandan *et al.*, 2010). Dan dari penelitian (Rajendra *et al.*, 2014) pada analisa komponen bioaktif *R. tuberosa L.* didapatkan golongan Triterpenoid merupakan komponen paling besar dengan 68.14% kemudian golongan steroid sebesar 8.89%.

Ekstrak etil asetat secara signifikan mampu menurunkan gula darah dan ekstrak *n*-heksana cukup baik dalam menurunkan kadar gula darah pada dosis pemberian 100 dan 150 mg/kg BB terhadap kelinci diabetes yang diinduksikan oleh aloksan (Shahwara *et al.*, 2011). Dan dari hasil penelitian (Ardiani *et al.*, 2011) menyebutkan bahwa ekstrak air daun *R. tuberosa L.* berpengaruh terhadap kadar SGOT, SGPT dan gambaran histologis hepar tikus diabetes. Dari penelitian (Manikandan & Victor Arokia Doss 2010) tentang ekstrak 50% hidroetanol dari *R. tuberosa L.* dan *D. Patulus* dengan dosis 500 mg/kg BB tidak hanya mengontrol tingkat lipid peroksida tetapi juga membantu meningkatkan potensi antioksidan.

Ekstrak etanol akar *R. tuberosa L.* signifikan memberikan efek antiurolitik, adapun ekstrak air memiliki aktivitas gastrotetif pada tikus dengan

dosis pemberian 470,940 dan 1880 mg/kg BB (Arambewelas *et al.*, 2003). Adapun pada ekstrak etil asetat buah pletekan diperoleh beberapa senyawa golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap HepG2 dan KB kanker *cell line* (Lin *et al.*, 2006).

#### **2.4 Definisi dan Pengelompokan Antioksidan**

Antioksidan merupakan substansi yang sangat diperlukan oleh tubuh dalam menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas terhadap sel normal di dalam tubuh, protein dan lemak. Antioksidan berfungsi sebagai penyetabil radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki oleh radikal bebas sehingga dapat menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang disebut stress oksidatif (Ahmad 2012).

Secara umum antioksidan dikelompokkan menjadi dua jenis, yaitu yang pertama adalah antioksidan enzimatis dan yang kedua adalah antioksidan non-enzimatis yang secara bersama-sama meredam radikal bebas didalam tubuh. Secara garis besar, antioksidan dikelompokkan menjadi tiga jenis berdasarkan cara kerjanya yaitu primer, sekunder dan tersier (Ahmad *et al.*, 2012).

Antioksidan primer atau antioksidan endogen disebut juga sebagai antioksidan enzimatis, dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada senyawa radikal dan radikal antioksidan yang terbentuk akan berubah menjadi senyawa yang lebih stabil. Adapun antioksidan primer akan bekerja dengan cara mencegah pembentukan senyawa radikal bebas atau dengan cara merubah radikal

bebas yang telah terbentuk menjadi kurang reaktif. Enzim superoksida dismutase, glutathion peroksidase dan glutathion reduktase berkerja dengan cara menghambat katalisis reaksi radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai (polimerisasi) kemudian akan dirubah menjadi lebih stabil atau disebut juga *chain-breaking-antioxidant* (Winarsih 2007).

Antioksidan sekunder atau antioksidan eksogen disebut juga antioksidan non-enzimatis. Antioksidan kelompok ini melakukan pertahanan preventif terhadap radikal bebas, dalam sistem pertahanan ini, terbentuknya radikal bebas dihambat dengan cara pengkelatan logam atau dirusak pembentukannya. Antioksidan non-enzimatis dapat bekerja dengan cara menangkap radikal bebas. Antioksidan sekunder dapat berupa komponen non nutrisi dan komponen nutrisi yang meliputi vitamin E, vitamin C, karoten, flavonoid (Winarsih 2007).

Antioksidan tersier meliputi sistem enzim-*repair* dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berperan dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Kerusakan DNA yang terinduksi senyawa radikal bebas dicirikan dengan rusaknya *single* dan *double strand* (Winarsih 2007).

## **2.5 Streptozotocin (STZ)**

Streptozotocin (STZ) atau nama trivialnya 2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitroureido)-D-glukopiranos) disintesis dari *streptomyces achromogenes* dan dapat digunakan sebagai agen diabetogenik untuk menginduksi DM Tipe I dan DM tipe II (Szkudelsi, 2001). Streptozotocin merupakan nitrosourea yang berarti kelompok senyawa-senyawa larut air yang berfungsi sebagai agen pengalkinasi.

STZ didekomposisi secara spontan untuk memproduksi ion karbon yang reaktivitasnya tinggi dengan komponen alkali seluler yang meliputi DNA dan Protein. Berat molekul STZ adalah 265 g/mol, tidak berwarna, mengalami dekomposisi pada suhu 115<sup>o</sup>C membentuk gas, larut dalam air. Subtansi ini tidak stabil dalam suhu kamar dan suhu lemari es (seharusnya disimpan pada suhu dibawah 20<sup>o</sup>C), stabil dalam larutan pH 4 dan suhu rendah. Perubahan morfologi sel beta pankreas erat hubungannya dengan gangguan homeostasis glukosa sesudah injeksi STZ (Eshrat & Hussain 2002).

STZ dapat terurai menjadi ion karbonium yang sangat reaktif, ion ini akan mengadakan reaksi alkilasi dengan komponen inti sel (DNA dan protein). Reaksi tersebut menyebabkan kerusakan DNA yang akan mengaktifkan enzim PARP (Poly ADP Ribosome Polymerase) yakni enzim yang memperbaiki kerusakan DNA inti. Aktivitas enzim ini akan mengurangi senyawa NAD (substrat enzim PARP). Pembentukan kembali senyawa NAD yang telah berkurang membutuhkan ATP, sedangkan pemberian STZ menyebabkan penurunan ATP pada sel beta pankreas yang pada akhirnya akan menyebabkan kematian sel beta pankreas

Pankreas merupakan kelenjar cerna yang besar dan terletak retroperitoneal sehingga disebut kelenjar ludah perut. Pankreas mempunyai bagian eksokrin dan bagian endokrin dan masing-masing memiliki fungsi dan tugas yang berbeda-beda (Amindariati, 2003). Bagian eksokrin pankreas mempunyai sinus kelenjar serous murni yang berbentuk asininya tidak teratur dan dilapisi oleh epitel silindris. Pada bagian ini, yaitu bagian eksokrin pankreas memiliki saluran utama yaitu duktus Wirsungi. Sekresi pada bagian eksokrin pankreas dikontrol oleh hormon pankreas dan gastrointestinal. Pada kelenjar eksokrin, pankreas mensekresikan cairan

pankreas yang mengandung enzim pencernaan, metabolit, elektrolit dan air. Enzim yang terkandung dalam cairan pankreas dibutuhkan untuk mencerna berbagai macam substrat pada makanan (Amindariati, 2003).

## **2.6 Peran Radikal Bebas dalam Patogenesis Diabetes Mellitus**

Radikal bebas (*free radical*) merupakan senyawa yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya. Dengan adanya elektron tidak berpasangan pada suatu senyawa atau molekul menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif untuk menyerang dan mengikat elektron molekul yang berada disekitarnya. Pada kondisi tertentu, radikal bebas dapat dinetralkan akan tetapi radikal bebas lain terbentuk dalam proses tersebut sehingga menyebabkan terjadinya reaksi berantai (Percval, 1998). Istilah (*reactive oxygen spesies*) atau ROS bukan hanya radikal OH (hidroksi), ROO (peroksil), NO (nitrit oksida), RO (alkoksil) dan  $O_2^-$  (anion superoksida) tetapi juga yang non radikal HOCl (asam hipoklorat),  $^1O_2$  (Singlet oksigen), triplet oksigen, ONOO- (peroksinitrit) dan  $H_2O_2$  (peroksida) (Ahmad *et al.*, 2012).

Hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan penderita diabetes mellitus mengalami stress oksidatif yang merupakan produksi radikal bebas melebihi antioksidan. Secara umum, radikal bebas dapat masuk kedalam tubuh melalui beberapa cara baik melalui pernapasan, kondisi lingkungan dan aktivitas fisik (hermani dan Raharjo 2005). Jaringan tubuh yang paling rentang terhadap radikal bebas adalah eritrosit, leukosit/limfosit, fibroblast, endotel, liposom dan mitokondria (Waspadji, 2000).

Pada penderita diabetes mellitus, stress oksidatif menyebabkan terjadinya penghambatan dalam pengambilan glukosa di sel otot dan lemak, serta dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Secara langsung, stress oksidatif mempengaruhi dinding vaskular sehingga berperan penting dalam patofisiologis terjadinya komplikasi DM tipe 1 (Soetedjo, 2009)

Peningkatan kadar glukosa dapat meningkatkan proton mitokondria yang dikarenakan terlalu banyaknya donor electron melalui siklus asam trikarboksilat. Hal inilah yang menyebabkan produksi superoksida mitokondria dan kegagalan pengeluaran insulin dari beta pankreas (Robertson, 2004). Reaksi radikal bebas dengan asam nukleat juga akan menghambat sintesis protein dan memacu terbentuknya mutagen. Selain itu ikatan ganda pada rantai asam lemak jenuh yang mudah mengalami oksidasi merupakan media yang cocok untuk radikal hidroksil. Penyerangan radikal bebas pada asam lemak tidak jenuh ini sering disebut sebagai peroksida lipid dimana peroksida lipid didefinisikan sebagai kerusakan secara oksidatif terhadap asam lemak tidak jenuh berantai panjang (*polyunsaturated fatty acid* atau PUFA). Salah satu produk dari peroksidasi lipid yang berasal dari radikal bebas yang dapat merusak membran sel yaitu molekul malondialdehid (MDA). Kerusakan yang berlanjut dapat menyebabkan kerusakan system membrane sel dan kematian sel. Oleh sebab itu MDA dapat digunakan sebagai indeks pengukuran radikal bebas.

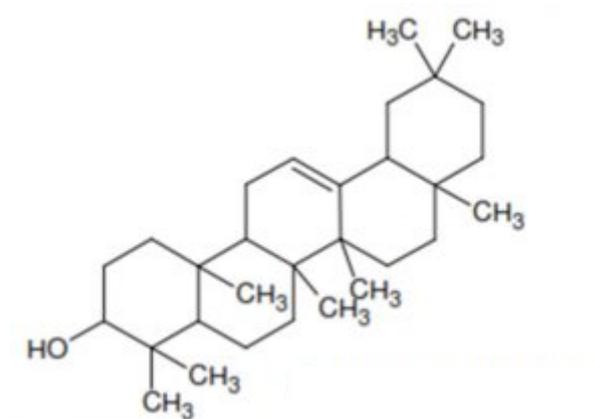
## 2.7 Hubungan Antioksidan dengan Radikal Bebas

Radikal bebas adalah atom, molekul atau ion dengan elektron tidak berpasangan, yang sangat aktif untuk reaksi kimia dengan molekul lain. Dalam sistem biologi, radikal bebas yang sering berasal dari molekul oksigen, nitrogen dan sulfur. Radikal bebas merupakan bagian dari kelompok molekul yang disebut spesies oksigen reaktif (ROS), spesies nitrogen reaktif (RNS) dan spesies belerang reaktif (RSS). ROS termasuk radikal bebas seperti sebagai anion superoksida ( $O_2^\bullet$ ), perhydroxyl radikal ( $HO_2^\bullet$ ), radikal hidroksil ( $OH^\bullet$ ), oksida nitrat dan spesies lainnya seperti hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), oksigen singlet ( $^1O_2$ ), asam hipoklorit ( $HOCl$ ) dan peroxyxynitrite ( $ONOO$ ) (Vajragupta *et al.*, 2004).

Kondisi ROS menyerang makromolekul sering diistilahkan stress oksidatif. Sel biasanya mampu mempertahankan diri terhadap kerusakan ROS melalui penggunaan enzim intraseluler untuk menjaga homeostasis ROS pada tingkat yang rendah dan dapat meningkat secara dramatis, dan menyebabkan kerusakan sel yang signifikan dalam tubuh sehingga secara signifikan berkontribusi pada patogenesis penyakit inflamasi, diabetes, dan penyakit lainnya. Untuk mencegah kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ROS, tubuh melakukan peredaman secara enzimatik, pengkelatan logam dan *scavenging* untuk menetralkan radikal ini setelah mereka telah terbentuk. Selain itu, asupan makanan antioksidan dapat membantu untuk mempertahankan status antioksidan yang memadai di dalam tubuh (Lü *et al.*, 2010).

Molekul antioksidan yang ada dapat bereaksi dengan radikal reaktif secara langsung tanpa perantara dan menetralkannya, sementara radikal yang terbentuk dapat menjadi radikal bebas baru yang kurang aktif dan kurang berbahaya

daripada radikal yang telah dinetralkan dan akan langsung dinetralkan oleh antioksidan lain untuk menyetabilkan reaksinya. Antioksidan secara garis besar bertindak sebagai scavenger radikal, hidrogen donor, donor elektron, peroksida dekomposer, peredam oksigen tunggal, enzim inhibitor, sinergis, dan agen pengkelatan logam. Kedua enzim dan antioksidan nonenzimatik ada di intraseluler dan ekstraseluler lingkungan untuk detoksifikasi ROS (Lobo *et al.*, 2010).



Gambar 2.1 : Struktur Dasar Triterpenoid

Terdapat dua prinsip yang telah diusulkan untuk antioksidan. Pertama adalah mekanisme pemutusan ikatan oleh antioksidan primer yang menyumbangkan elektron untuk radikal bebas dalam sistem. Mekanisme kedua melibatkan penghapusan ROS / spesies nitrogen reaktif oleh (antioksidan sekunder) dengan ikatan inisiasi katalis. antioksidan dapat mengerahkan efeknya pada sistem biologis dengan mekanisme yang berbeda termasuk sumbangan elektron, ion logam kelat, co-antioksidan, atau dengan regulasi ekspresi gen (Davima, 2009)

Mekanisme antioksidan dibagi menjadi dua, pertama mekanisme pemutusan reaksi berantai radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hydrogen. Antioksidan (AH) dapat memberikan atom hydrogen secara cepat pada radikal bebas ( $R\bullet$ ,  $ROO\bullet$ ), sementara radikal antioksidan ( $A\bullet$ ) yang terbentuk memiliki keadaan yang lebih stabil dibandingkan radikal bebas. Mekanisme kedua yaitu memperlambat laju antioksidan dengan mekanisme diluar mekanisme pemutusan rantai autoantioksidan dengan cara merubah radikal bebas ke bentuk yang lebih stabil dengan cara menghilangkan penguinisiasi radikal oksigen maupun enzim yang menginisiasiradikal bebas yaitu dengan cara penghambatan enzim pengoksidasi, penguinisiasi enzim produksi dan mereduksi oksigen tanpa membentuk spesies radikal yang reaktif ((Latifah, 2015)

Antioksidan bertindak dalam sistem pertahanan bertindak pada tingkat yang berbeda seperti preventif, pembersih radikal dan perbaikan. Triterpenoid terbukti memiliki rentang aktivitas biologi dalam mencegah kanker koroner dan penyakit hati. Secara umum aktivitas biologis triterpens sangat beragam, banyak penelitian telah mengkonfirmasi terapi sebagai anti-inflamasi, analgesik, antimikroba, antivirus, antimycotic, imunomodulator, dan hepatoprotektif (Dzubak *et al.*, 2006). Secara umum, antioksidan yang terkandung didalam akar *Ruellia tuberosa* L. mampu meredam dan menurunkan kadar radikal bebas (Malinowska *et al.*, 2013).

## 2.8 Hewan Coba

Tikus merupakan spesies ideal untuk uji toksikologi karena berat badannya dapat mencapai 500 gram. Dengan ukuran tersebut tikus lebih mudah dikendalikan untuk dilakukan uji coba, atau dilakukan pengambilan darah dalam jumlah yang relatif besar. Organ-organ penyusun tikuspun relatif besar sehingga memudahkan dalam melakukan ujicoba. Pengambilan darah melalui ekor tikus relatif mudah dikerjakan dengan peralatan yang sederhana, namun memiliki kerugian utama yaitu terjadinya pembekuan sebelum volume darah yang dibutuhkan tidak tercapai sehingga dianjurkan untuk menghangatkan ekor tikus terlebih dahulu. Dan tikus memiliki kadar glukosa darah normal sebesar 50-135 mg/dL (Widyastuti *et al.*, 2013).

Hewan coba atau hewan laboratorium adalah hewan yang sengaja dipelihara dan ditenak untuk dipakai sebagai hewan model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik. Tikus merupakan hewan laboratorium yang banyak digunakan dalam penelitian dan percobaan antara lain untuk mempelajari pengaruh oba-obatan, metabolisme, embriologi, toksisitas maupun tingkah laku .tikus putih (*Rattus novergicus*) berasal dari Asia Tengah dan penggunaannya telah menyebar luas diseluruh dunia. Menurut Armitage (2004), tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Rattus norvegicus* strain wistar yang memiliki klasifikasi sebagai berikut :

Kingdom : Animalia  
Divisi : Chordata  
Kelas : Mammalia  
Ordo : Rodentia  
Famili : Muridae  
Genus : Ratus  
Spesies : *Rattus novergicus*



Gambar 2.2 : *Rattus novergicus*

Tikus putih memiliki panjang sekitar 40 cm yang diukur dari hidung hingga ujung ekor dan beratnya bias mencapai 150-500 gram dengan masa hidup mencapai 2 tahun. Tikus jantan biasanya memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan dengan tikus betina dan memiliki ukuran ekor yang lebih panjang dibandingkan dengan panjang tubuhnya (Tista, 2011). Pemberian pakan tikus 100 gr/BB/hari, jumlah minum 10-12 mL/100gr/BB/hari dan volume urin 5,5 mL/100gr/BB/hari (Ridwan *et al.*, 2012).