

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Kubis (*Brassica oleracea var Capitata L.*)

##### 2.1.1. Taksonomi

Kubis yang akan peneliti teliti merupakan *family* dari *Brassicaceae*, dengan genus *Brassica L.* serta memiliki spesies *Brassica oleracea L.*<sup>10</sup>

##### 2.1.2. Kandungan Antioksidan dalam Kubis

Antioksidan merupakan suatu substansi yang dapat melawan proses oksidasi atau menghambat reaksi yang dipengaruhi oksigen atau peroksida. Antioksidan juga dapat diartikan sebagai suatu molekul yang dalam jumlah atau kadar yang sedikit dibandingkan dengan biomolekul, yang diharapkan mampu untuk melindungi, dapat mencegah, ataupun mengurangi luasnya kerusakan oksidatif dari biomolekul. Diet antioksidan dapat mempengaruhi ROS untuk menghambat pembentukan *reactive oxidant*.<sup>11</sup>

##### 2.1.2.1. Antioksidan yang Larut dalam Air

###### 1) *Phenolic Compounds*

Diantara *phytochemicals* yang memiliki kandungan antioksidan, *phenolic compounds* merupakan salah satu kelompok yang penting. Dimana *phenolic compounds* merupakan istilah yang mengacu pada sejumlah besar senyawa (lebih dari 8000) yang tersebar luas di

seluruh kingdom tanaman dan ditandai dengan setidaknya memiliki satu cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil yang melekat. Kelompok terluas dan terberagam dari *polyphenols* pada spesies *Brassica* adalah *flavonoid* dan *hydroxycinnamic acid*. *Phenolic compounds* menunjukkan aktifitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan vitamin dan karotenoid, serta merupakan antioksidan yang berperan sebagai agen pelindung, mengurangi tingkat kerusakan oksidatif dari ROS pada tubuh manusia dan menghambat perkembangan penyakit kronik seperti oksidasi dari LDL, dimana memiliki peranan penting terhadap aterosklerosis.<sup>6</sup>

## 2) Vitamin C dan Asam Folat

Merupakan suatu antioksidan larut air yang dapat berperan dalam regenerasi vitamin E serta mampu mengikat radikal peroksil dalam fase berair dari plasma atau sitosol. Selain itu, vitamin C juga dapat melindungi membran biologis dan LDL dari kerusakan peroksidatif. Konsentrasi vitamin C yang tinggi dalam plasma mampu menurunkan kadar LDL, trigliserida, dan mengurangi agregasi platelet, serta meningkatkan kadar HDL. Vitamin C berperan juga sebagai koantioksidan dengan meregenerasi  $\alpha$ -tokoferol, melalui pengikatan radikal-radikal yang larut dalam lipida.<sup>12,13</sup> Diketahui bahwa  $\alpha$ -tokoferol dapat bekerja sebagai prooksidan jika tidak ditemukan koantioksidan seperti vitamin C.

Vitamin C berperan sebagai homeostasis dimana fungsi penurunan kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah hanya berlaku apabila kadar kolesterol dan trigliserida tinggi dalam darah, apabila kadar kolesterol dan trigliserida normal, peran tersebut tidak berlaku.<sup>12</sup>

Brokoli, kembang kol dan kubis mentah mengandung asam folat, merupakan suatu vitamin langka dan penting yang berperan sebagai koenzim dari berbagai reaksi transfer karbon tunggal, dalam sintesis DNA, RNA, dan komponen protein.<sup>11</sup>

#### 2.1.2.2. Antioksidan yang Larut dalam Lemak

##### 1) Karotenoid

Karotenoid merupakan pigmen warna kuning, oranye, dan merah yang terdapat banyak dalam buah dan sayuran, serta kebanyakan karotenoid merupakan prekursor dari vitamin A. Karotenoid terbanyak dalam spesies Brassica adalah lutein dan  $\beta$ -karoten.<sup>11</sup> Karotenoid umumnya bekerja sebagai antioksidan, yaitu menangkap radikal bebas, terutama radikal peroksil dan hidroksi maupun oksigen singlet. Vitamin C dan vitamin E bekerja sinergis dengan  $\beta$ -karoten untuk melindungi tubuh dan mencegah berbagai penyakit seperti, menghambat pertumbuhan sel kanker, mencegah serangan jantung, mencegah katarak, dan lain-lain.<sup>12</sup>

##### 2) Vitamin E

Sebagai tambahan pada karotenoid, vitamin E termasuk dalam kelompok antioksidan yang larut dalam lemak, dimana yang paling

banyak berperan adalah  $\alpha$ -tokoferol. Tokoferol yang paling berperan dalam sayuran Brassica adalah  $\alpha$ -tokoferol, kecuali bunga kubis yang paling berperan adalah  $\gamma$ -tokoferol. Reaksi yang bertanggung jawab pada aktifitas antioksidan tokoferol adalah donasi atom hidrogen pada saat radikal tokoferol terbentuk.<sup>11</sup>

### 2.1.3. Glukosinolat

Glukosinolat merupakan metabolit sekunder dari spesies tanaman keluarga *Brassicaceae*. Terdapat pada setiap bagian dari tanaman, dengan konsentrasi tertinggi ditemukan pada biji. Mirosinase merupakan enzim yang berperan pada pemecahan glukosinolat, dilepaskan ketika tanaman yang mengandung glukosinolat tersebut mengalami kerusakan (termasuk pada saat proses mengunyah selama ingesti). Mirosinase yang dilepaskan tersebut akan menginisiasi munculnya air pada saat konversi glukosinolat menjadi produk pecahan, seperti isothiosianat, *oxazolidinethiones*, tiosianat, *nitriles*, *epithionitriles*, dan derivat indol-3-ylmethyl lainnya.<sup>7</sup> Selain derivat glukosinolat yang telah disebutkan sebelumnya, terdapat juga indolyl glukosinolat yang dapat menimbulkan terbentuknya indol-3-karbinol yang dapat berperan menginduksi *detoxifying enzyme* serta dapat berperan sebagai anti karsinogen pada hewan coba.<sup>14</sup> Namun penelitian terhadap indol-3-karbinol memberikan hasil yang bertentangan dimana pemberian pada saat sebelum atau bersamaan dengan *chemical carcinogen*, ditemukan dapat menghambat perkembangan dari kanker payudara, lambung, kolon,

paru, dan hepar. Sebaliknya pada penelitian lain disebutkan bahwa pemberian indol-3-karbinol setelah *chemical carcinogen (post initiation)* ditemukan peningkatan kanker pada hepar, tiroid, kolon, dan uterus tikus coba. Mekanisme yang mendasari terjadinya hasil kontroversial tersebut masih belum dapat dijelaskan.<sup>7</sup>

#### 2.1.4 Efek Toksik Kubis

Toksisitas dari kubis pada manusia dan hewan ternak berhubungan khusus dengan glukosinolat dalam pembentukan formasi tiosianat, *oxazolidinethiones*, dan *nitriles*. Komponen-komponen tersebut akan mempengaruhi penyerapan yodium (tiosianat) dan sintesis dari hormon tiroid T<sub>3</sub> dan T<sub>4</sub> (*oxazolidinethiones*), yang dapat menyebabkan terjadinya hipotiroid dan pembesaran dari kelenjar tiroid. Sebagai konsekuensi dari perubahan fungsi tiroid, proses metabolisme pada hampir seluruh jaringan termasuk pada organ reproduksi terpengaruh. Kemudian dapat diamati terjadinya penurunan tingkat kesuburan pada hewan baik jantan maupun betina. Selain itu, berbagai produk dari hidrolisis glukosinolat tersebut juga dapat menyebabkan iritasi pada mukosa gastro-intestinal diikuti dengan nekrosis jaringan sekitar, hepatotoksik, dan nefrotoksik yang umumnya disebabkan oleh *nitriles*.<sup>7, 14</sup>

## 2.2. Induksi Kuning Telur

Induksi menggunakan kuning telur ayam broiler dimana kandungan kolesterol dalam kuning telur ayam broiler ini adalah 11,70mg/gram. Lipoprotein kuning telur terdiri atas 85% lemak dan 15% protein. Lemak dari lipoprotein tersebut terdiri dari 20% fosfolipid, 60% trigliserida, dan 5% kolesterol.<sup>15</sup> Diet kuning telur diberikan sebesar 5 gram atau sekitar 3-4% berat badan tikus dimana pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa diet kuning telur dalam konsentrasi rendah (0,5% hingga 1% berat badan tikus) dapat menimbulkan kondisi dislipidemia, serta pemberian kuning telur yang dilakukan setiap hari dapat menyebabkan kematian yang diduga akibat kolesterol akut. Pada penelitian lain disebutkan bahwa diet kuning telur sebanyak 6,25 gram/kgBB/hari mampu meningkatkan kadar kolesterol secara bermakna.<sup>16</sup> Akumulasi lemak dalam sel secara terus menerus dapat mengakibatkan atau merangsang kerusakan sel pada organ seperti hati, jantung, maupun ginjal akibat penumpukan substansi lemak yang tidak dapat dimetabolisasi dalam sitoplasma. Gambaran kerusakan sel yang didapat dari akumulasi lemak dapat berupa nekrosis, fibrosis, dan pembentukan parut pada organ yang bersangkutan.<sup>17</sup>

### Dislipidemia

Dislipidemia menggambarkan peningkatan kadar kolesterol total atau trigliserid atau LDL, maupun penurunan kadar dari HDL.<sup>18</sup> Kadar lipoprotein puasa dalam darah menurut *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* yang mengarah kepada dislipidemia ditunjukkan dalam tabel

2, dimana kadar kolesterol total <200 mg/dL, kadar kolesterol LDL <100 mg/dL, kadar trigliserida <150 mg/dL, dapat dinyatakan sebagai normal.<sup>19</sup> Dislipidemia dapat dikategorikan menjadi tiga kategori yang dibedakan berdasar atas konsentrasi kolesterol dan trigliserida dalam plasma, yaitu hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, dan kombinasi keduanya.<sup>20</sup>

**Tabel 2.** Kadar lipoprotein puasa (dalam mg/dL) <sup>19</sup>

Profil Lipid	Interpretasi
<b>Kolesterol Total (mmol/L)</b>	
< 200 (< 5.17)	Optimal
200-239 (5.17-6.18)	Perbatasan tinggi
≥ 240 (≥ 6.20)	Tinggi
<b>Kolesterol LDL</b>	
< 100 (< 2.58)	Optimal
100-129 (2.58-3.33)	Mendekati optimal
130-159 (3.36-4.11)	Perbatasan tinggi
160-189 (4.13-4.88)	Tinggi
≥ 190 (≥ 4.91)	Sangat tinggi
<b>Kolesterol HDL</b>	
< 40 (< 1.03)	Rendah
≥ 60 (≥ 1.55)	Tinggi
<b>Trigliserida</b>	
< 150 (< 1.695)	Diinginkan
150-199 (1.695-2.249)	Perbatasan tinggi
200-499 (2.26-5.639)	Tinggi
≥ 500 (≥ 5.65)	Sangat tinggi

## 2.3. Hepar

### 2.3.1. Anatomi dan Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ viscera terbesar dalam abdomen yang menempati bagian superior cavum abdominis. Tersusun atas hepatosit yang divaskularisasi

oleh arteri hepatica dan vena porta, serta hubungan antara hepatosit dengan canaculi kecil membentuk sistema biliaris.<sup>21</sup> Unit fungsional terkecil dari hati adalah asinus hati, terdiri atas sel-sel parenkim hati yang terletak di antara dua vena sentralis, serta di sekitar dari arteriol, venul dan duktus biliaris terminal. Unit ini mendapat vaskularisasi dari cabang akhir arteri hepatica dan vena porta.<sup>22,23</sup>

Berikut adalah pembagian zona dalam asinus hati.<sup>23</sup>

- 1) Zona-1, terletak di daerah elipsoid dikelilingi oleh arteriol hepatica dan venul porta terminal. Di sini banyak dijumpai enzim yang terlibat dalam metabolisme oksidatif dan glukoneogenesis.
- 2) Zona-2, terletak di tengah dan memiliki unsur-unsur enzim campuran dari zona-1 dan zona-3.
- 3) Zona-3, terletak di dekat ujung-ujung asinus dan banyak mengandung enzim yang terlibat dalam proses glikolisis dan metabolisme obat serta lipid.

Kerusakan selektif hepatosit akibat agen toksik atau beberapa keadaan lain dapat dilihat dari pembagian zona dalam asinus hati. Dimana dalam keadaan toksik, penimbunan lipid dimulai dari zona-3 asinus hati.<sup>23</sup>

Fungsi hepar antara lain sebagai berikut:<sup>22</sup>

- 1) Sekresi protein

Albumin, protrombin dan fibrinogen plasma darah disintesis di retikulum endoplasma granuler dan secara lambat disekresikan ke dalam darah. Sel kupffer menghasilkan protein sekitar 5%, dan sisanya oleh hepatosit.

- 2) Sekresi empedu

Sekitar 10% asam empedu yang disintesis oleh hepatosit merupakan konjugasi antara asam kolat dengan asam amino glisin dan taurin yang menghasilkan taurokolik dan glikokolik, proses ini terjadi di dalam retikulum endoplasma halus. Sisanya sekitar 90% asam empedu merupakan reabsorpsi dari lumen usus dan peran hepatosit hanya mengangkut dari darah menuju saluran empedu. Peran asam empedu adalah mempermudah pencernaan oleh lipase dan emulsifikasi lipid dalam saluran cerna yang kemudian diabsorpsi.

### 3) Penyimpanan metabolit-metabolit

Hati menyimpan lipid dan karbohidrat dalam bentuk lemak dan glikogen untuk mensuplai energi tubuh antara selang waktu makan. Selain itu, penyimpanan vitamin juga dilakukan oleh hati, terutama vitamin A.

### 4) Fungsi metabolik

Proses glikoneogenesis dalam hati adalah mengubah lipid dan asam-asam amino menjadi glikogen melalui proses enzimatik yang kompleks. Selain itu proses deaminasi asam-asam amino yang menghasilkan pembentukan urea juga dilakukan oleh hati, dimana urea tersebut akan ditransport melalui darah untuk dikeluarkan melalui ginjal.

### 5) Detoksifikasi dan inaktivasi

Proses oksidasi, metilasi dan konjugasi merupakan proses yang menginaktifkan berbagai obat dan senyawa. Proses ini diperankan oleh enzim glukuroniltransferase yang terletak dalam retikulum endoplasma halus, dimana enzim tersebut mampu mengkonjugasi asam glukuronat

dengan bilirubin, serta mengkonjugasi senyawa-senyawa lain seperti steroid, barbiturat, antihistamin dan antikonvulsan.

Selain itu, sistem imunologik dari hepar diperankan oleh peran sel kupffer dalam memfagositosis serta *macrophage phagocytic* di dalam hepar yang berfungsi untuk mengeluarkan partikel tertentu dari darah.<sup>21,22</sup> Sel-sel hati memiliki kemampuan regenerasi dengan cara mitosis yang dapat dipacu oleh kehilangan jaringan akibat zat-zat toksik. Tetapi apabila kerusakan yang terjadi adalah terus-menerus atau bersifat kronik maka akan diikuti pembentukan jaringan pengikat yang berlebihan pada hepar, yang dapat mengganggu proses regenerasi, yang disebut sebagai fibrosis hati.<sup>9,22</sup>

### 2.3.2. Kubis terhadap Hepar

#### 1) Glukosinolat

Glukosinolat dihidrolisa oleh enzim glukosinolase atau tioglukosidase menjadi glukosa,  $\text{HSO}_4^-$ , dan salah satu dari *aglycone derivates* berikut: isotiosianat, tiosianat, *nitriles*, atau komponen terkait seperti *oxazolidine-2-thiones*. Enzim yang menghidrolisa tersebut bereaksi bersama dengan glukosinolat ketika tanaman dihancurkan, sebagai contoh adalah pada proses mastikasi. Berikut adalah derivat glukosinolat dan peranannya:

- *Nitriles* merupakan produk hidrolisa glukosinolat yang dapat menghambat pertumbuhan, menyebabkan lesi pada hepar dan ginjal, serta pada kasus yang berat dapat menyebabkan nekrosis pada hepar,

hiperplasia duktus biliaris, dan megalositosis pada epitel tubuler ginjal.<sup>24</sup>

- Indol-3-karbinol yang merupakan salah satu dari derivat glukosinolat, memiliki peran sebagai anti karsinogen pada hewan coba serta mampu menginduksi *detoxifying enzyme* dalam hepar<sup>7</sup>. Pada hewan coba serta pada subyek penelitian manusia yang terpapar karsinogen berupa asap rokok, indol-3-karbinol berperan dalam menginduksi *hepatic  $\alpha$ -hydroxilation* pada 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butamone (NNK), untuk mengurangi penyebaran NNK menuju paru.<sup>14</sup>
- *Isothiocyanates sulforaphane* merupakan derivat dari *glucoraphanin* dapat berperan sebagai antioksidan secara tidak langsung dengan kemampuannya dalam menginduksi ekspresi dari berbagai enzim melalui jalur KEAP1/Nrf2/ARE. Produk dari gen Nrf2/ARE merupakan karakteristik yang menyerupai sebagai enzim detoksifikasi pada fase II dan/atau enzim antioksidan.<sup>25</sup>

## 2) Antioksidan

Pada fase I detoksifikasi hepar, toksin kimia dikonversi menjadi zat kimia yang kurang berbahaya melalui berbagai reaksi kimia yang diinduksi oleh enzim P-450. Antioksidan berperan sebagai substansi yang mampu mengaktifasi atau menginduksi fase I detoksifikasi hepar, seperti asam folat, vitamin C, vitamin E, serta phenolic compounds. Antioksidan berperan dalam mengurangi kerusakan akibat ROS pada jaringan. Di bawah kondisi metabolisme yang normal, komponen dari mekanisme pertahanan pada hepar

seperti enzim superoksida dismutase, katalase, dan glutathione peroksidase, serta non-enzymatic antioksidan seperti glutathione, vitamin A, C dan E, dapat mencegah akumulasi radikal bebas intraseluler yang pada akhirnya dapat mencegah kerusakan seluler.<sup>26</sup>