

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Rokok

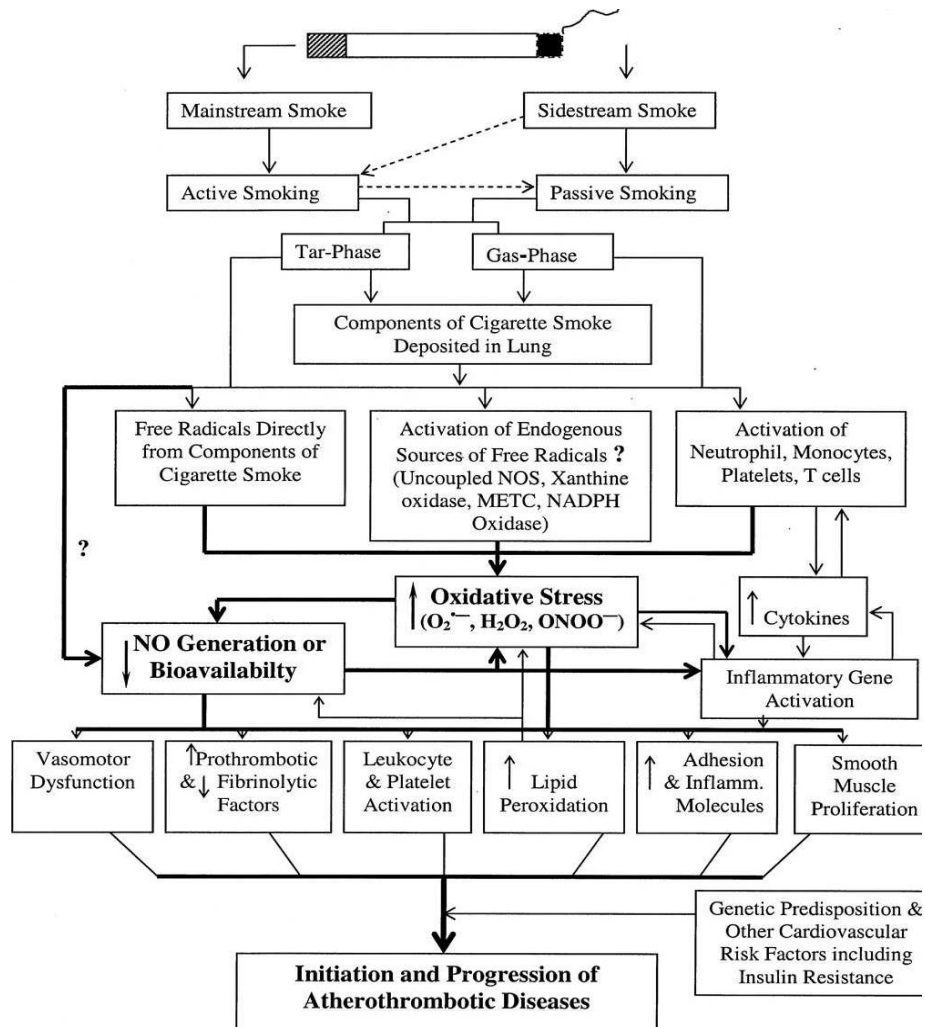
Rokok adalah salah satu zat adiktif berasal dari hasil olahan tembakau terbungkus silinder dari kertas termasuk cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *nicotina tabacum*, *nicotina rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan.¹³ Merokok dapat mengganggu kesehatan lewat asap arus utama yaitu asap tembakau yang dihirup langsung oleh perokok tersebut maupun asap sampingan, yang disebarkan ke udara bebas dan dihirup oleh orang lain.¹⁴

Asap rokok mengandung radikal bebas dalam jumlah yang sangat tinggi karena satu kali hisapan rokok saja diperkirakan terdapat 1.014 molekul radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh. Racun utama pada tembakau yang merupakan bahan baku rokok seperti tar, nikotin, dan karbon monoksida dapat memicu terbentuknya radikal bebas. Tar diakui sebagai komponen paling destruktif dari kebiasaan merokok yang akan terakumulasi di paru perokok sepanjang waktu dan merusak paru-paru melalui bermacam-macam proses biokimia dan mekanik.¹⁵

Asap rokok dapat dikelompokkan menjadi fase tar (ukuran partikel $>0.1\mu\text{m}$) termasuk nikotin dan gas. Asap rokok fase tar memiliki

kandungan $>10^{17}$ radikal bebas dan $>10^{15}$ radikal bebas/kali isapan. Radikal bebas dari asap fase tar memiliki waktu paruh lebih lama (beberapa jam sampai bulan), sedangkan radikal dari asap fase gas hanya memiliki waktu paruh beberapa detik.¹⁶

Besar pajanan asap rokok bersifat kompleks dan dipengaruhi oleh jumlah rokok yang diisap dan pola pengisapan rokok tersebut. Faktor lain yang turut mempengaruhi akibat asap rokok antara lain usia mulai merokok, lama merokok, dalamnya isapan, dan lain-lain. Berdasarkan lamanya, merokok dapat dikelompokkan sebagai berikut: merokok selama kurang dari 10 tahun, antara 10-20 tahun, dan lebih dari 20 tahun. Jumlah rokok yang dikonsumsi per hari dapat diklasifikasikan sebagai berikut: ringan (1-10 batang per hari), sedang (11-20 batang per hari), dan berat (lebih dari 20 batang per hari).¹⁷



Gambar 1. Pengaruh asap rokok terhadap pembentukan radikal bebas.

Dikutip dari Ambrose JA, et al. *Jam Coll Cardiol*.¹⁶

2.2 Stres Oksidatif

Stresor seperti radiasi sinar rontgen dan ultraviolet, hipoksia dan hiperoksia, obat, polutan, dan senyawa kimia lain dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS. ROS yaitu representasi katagori molekul yang sangat tidak stabil dan sangat reaktif juga merupakan derivat oksigen radikal dan non radikal. Derivat oksigen radikal meliputi ion OH, superoksida, NO,

dan peroxyyl sedangkan derivat oksigen yang non radikal meliputi ozon, singlet oksigen, lipid peroksida, dan hidrogen peroksida. Selanjutnya, derivat ini akan mengambil bagian dalam kaskade reaksi yang menghasilkan radikal bebas.¹⁸

Radikal bebas adalah suatu molekul atau ion yang mengandung satu elektron yang tidak berpasangan dihasilkan dari pemutusan ikatan kovalen secara homolitik dimana terbentuk dua fragmen yang memiliki elektron tak berpasangan dan bersifat radikal. Senyawa ini merupakan zat antara yang sangat reaktif, berenergi tinggi dan berumur pendek sehingga memiliki kecenderungan menarik elektron dari molekul lainnya dan memicu reaksi berantai.¹⁹

Berdasarkan sumbernya, radikal bebas dapat dikelompokkan menjadi radikal bebas yang berasal baik dari dalam tubuh (endogen) maupun luar tubuh (eksogen).¹⁹

2.2.1 Berasal dari dalam tubuh (endogen)

Adanya jumlah radikal bebas yang berlebihan walaupun proses biologis dalam tubuh normal. Radikal dari sistem biologi yaitu pada metabolisme asam arakhidonat melalui biosintesis eikosanoid sebagai senyawa antara atau produk dalam reaksi yang dikatalisis enzim, misalnya pada rantai transpor elektron di mitokondria dan bagian dari respon jaringan dalam melawan mikroorganisme. Selain itu juga dapat berasal dari faktor NO dan iskemia reperfusi yang melibatkan metabolisme xantin oleh xantin

oksidase.¹⁹

2.2.2 Berasal dari luar tubuh (eksogen)

Senyawa radikal yang berasal dari lingkungan misalnya radiasi, asap rokok, senyawa pencemar lingkungan, makanan olahan, olahraga yang berlebihan dan obat-obatan. Paparan asap rokok yang berlebihan sangat berpotensi menimbulkan radikal bebas dan menimbulkan rangkaian reaksi oksidasi atau terserang radikal hidroksil membentuk radikal lipid peroksidasi.¹⁹

Berdasarkan fungsinya, radikal bebas dapat membunuh bakteri intraseluler. Namun, bila radikal bebas dalam tubuh berlebihan atau yang disebut dengan stres oksidatif, akan terjadi perampasan elektron atom komponen struktural maupun fungsional sel kemudian terjadi reaksi berantai. Dampak jangka panjangnya adalah timbulnya berbagai penyakit seperti kanker, penyakit jantung koroner dan stroke.²⁰

Efek radikal bebas akibat peningkatan kadar ROS, tubuh akan merespon dengan memproduksi *antioxidant enzymatic* seperti catalase (CAT), hidroperoksidase (HPx), superoksida dismutase (SOD).¹⁸

Antioksidan dapat diklasifikasikan sebagai senyawa eksogen (alami atau sintetik) dan endogen, yang mana keduanya berperan dalam menetralkan radikal bebas. Antioksidan eksogen alami seperti asam askorbat, asam lipoat, polyphenol dan carotenoid yang berasal dari bahan makanan. Flavonoid yang terdapat pada tumbuh-tumbuhan memiliki khasiat

antioksidan. Flavonoid dari tumbuh-tumbuhan yang dapat berfungsi sebagai antioksidan adalah zat warna alami. Di samping itu, dikenal juga antioksidan sintetik seperti Butil Hidroksi Anisol (BHA), Butil Hidroksi Toluen (BHT), propil galat, tert-butil hidroksi quinon (TBHQ), asam galat dan propil galat.²⁰

Cara antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan hasil spesies oksigen reaktif dalam stres oksidatif menyebabkan kerusakan sel.²¹ Selain kerusakan sel, keadaan stres oksidatif juga mempengaruhi status imun tubuh. Penurunan sistem imun ini, terjadi saat terpajan oksidan tinggi dan disfungsi imun seperti yang terjadi oleh para perokok.²²

2.3 Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid merupakan proses kompleks yang terbentuk dari hasil reaksi antara radikal bebas dengan asam lemak tidak jenuh (PUFA) yang merupakan unsur utama dari membran sel. Secara biokimia, peroksidasi lipid terdiri dari tiga tahap utama yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi.²³

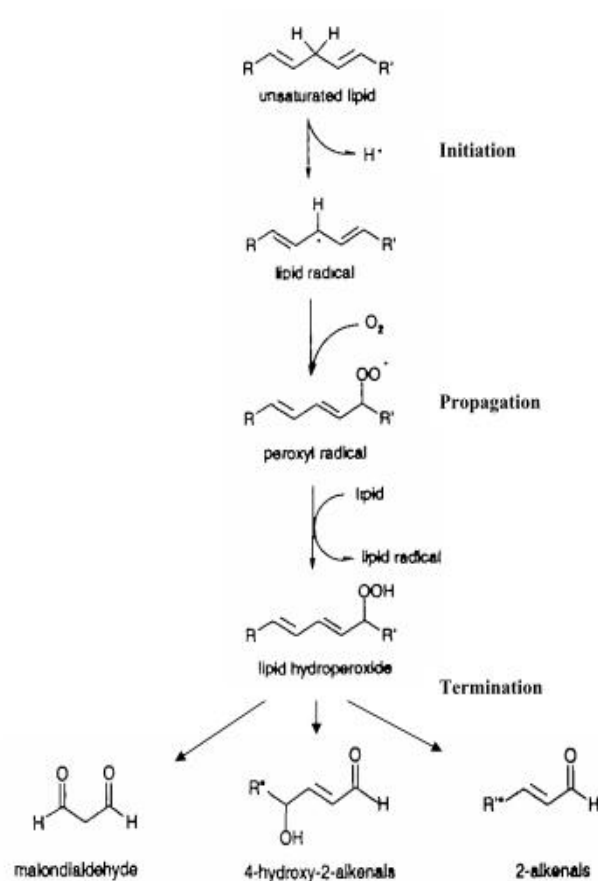
Pada tahap inisiasi terjadi pembentukan radikal asam lemak yaitu suatu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat

reaktif akibat dari hilangnya satu atom hidrogen atau adisi pada karbon rangkap. Lemak tak jenuh mudah diserang radikal karena memiliki sistem 1,4-pentadien yang memungkinkan pengambilan atom hidrogen dari salah satu gugus metilen $-CH_2-$ membentuk radikal karbon. Keberadaan ikatan rangkap karbon melemahkan ikatan karbon hidrogen dan memfasilitasi pengambilan atom hidrogen.⁹

Ditahap propagasi, penghilangan atom hidrogen melibatkan penyusunan ulang ikatan sebagai stabilisasi dengan pembentukan konjugasi diena, yang mudah diserang oleh oksigen membentuk radikal peroksil ROO^{\cdot} . Radikal peroksil lebih lanjut akan menyerang asam lemak lain menghasilkan hidroperoksida (ROOH) dan radikal asam lemak baru melalui reaksi berantai hingga menghasilkan lebih banyak lagi hidroperoksida.⁸

Tahap terminasi, sesama radikal dapat bergabung menjadi molekul yang tidak reaktif atau bereaksi dengan senyawa antioksidan setelah senyawa tersebut terbentuk.²⁴

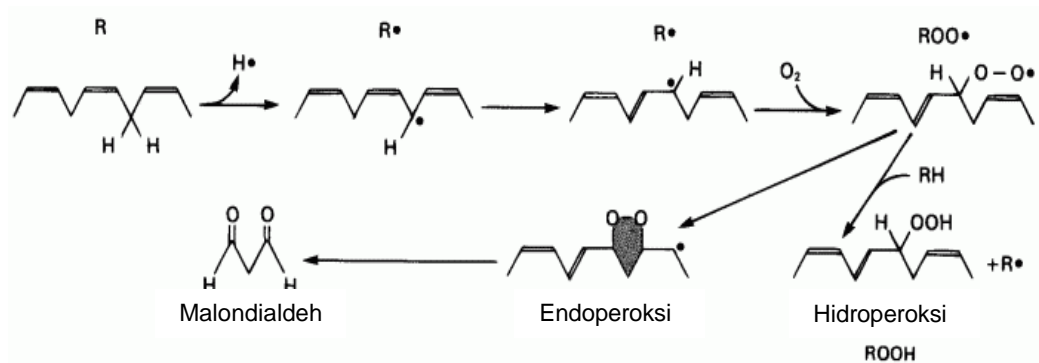
Hati dan ginjal merupakan tempat terbanyak dalam proses pembentukan oksigen radikal dan peroksida lipid. Sifat Peroksida lipid antara lain yaitu bersifat adesif terhadap molekul lain, memiliki potensial aksi yang sedang, lama aksi yang panjang dalam sel, tetapi juga tidak dapat dikeluarkan melalui ginjal dan tetap tinggal di dalam tubuh.²³



Gambar 2. Reaksi Berantai Peroksidasi Lipid²⁵

2.4 Malondialdehida (MDA)

Produk akhir lipid hidroperoksida yang bersifat sitotoksik dan juga merupakan metabolit komponen sel yang dihasilkan oleh radikal bebas disebut MDA. Karena itu, konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel. Proses peroksidasi lipid hingga terbentuknya Malondialdehida dapat terlihat seperti pada gambar3.²⁶



Gambar 3. Proses peroksidasi lipid hingga terbentuk Malondialdehida.²⁴

MDA sangat cocok sebagai biomarker untuk stres oksidatif karena beberapa alasan, yaitu: (1) pembentukan MDA meningkat sesuai dengan stres oksidatif, (2) kadarnya dapat diukur secara akurat dengan berbagai metode yang telah tersedia, (3) bersifat lebih stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, (4) pengukurannya tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal dan tidak dipengaruhi oleh kandungan lemak dalam diet, (5) merupakan produk spesifik dari peroksidasi lemak, (6) terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua jaringan tubuh dan cairan biologis, sehingga memungkinkan untuk menentukan referensi interval (7) metodenya murah dengan bahan yang lebih mudah didapat.⁹

Kadar MDA diukur dengan menggunakan metode TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substance*), yang menggunakan dasar reaksi MDA terhadap asam tiobarbiturat dan selanjutnya dinilai menggunakan spektrofotometer atau fluorometrik. Karena MDA tidak stabil maka cara

penyimpanan sampel harus terlindung dari cahaya, dan bila tidak segera diperiksa harus disimpan pada suhu -70°C . Penyimpanan -20°C tidak memadai. Dalam uji TBARS supernatan direaksikan dengan asam tiobarbiturat menghasilkan kromofor berwarna merah muda yang dibaca pada panjang gelombang 545 nm.²⁴

2.5 Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*)

Jahe merah adalah salah satu jenis tanaman obat yang masuk ke dalam kelompok jahe (*Zingiber officinale* Rosc.). Tanaman jahe sendiri merupakan rempah-rempah berupa tumbuhan rumpun berbatang semu dan termasuk dalam suku temu-temuan (*Zingiberaceae*) yang mudah tumbuh dan telah banyak dibudidayakan di Indonesia.²⁷ Ditinjau dari segi kandungan senyawa kimia dalam rimpangnya, jahe merah mempunyai banyak keunggulan dibandingkan dengan jenis jahe lainnya dimana terdiri atas zat gingerol, oleoresin, dan minyak atsiri yang tinggi sehingga lebih banyak digunakan sebagai obat.²⁸ Secara empirik, khasiat jahe merah sebagai obat-obatan telah terbukti dan banyak dimanfaatkan untuk tindakan penyembuhan terhadap influenza, demam, masuk angin, rematik, bronkhitis, asma, dan lemah syahwat.²⁷



Gambar 4. Jahe Merah

2.5.1 Kandungan Jahe Merah

Jahe mengandung beberapa komponen kimia seperti air, pati, minyak atsiri, oleoresin, serat kasar dan abu. Komposisi setiap komponen berbeda-beda berdasarkan varietas, iklim, curah hujan dan topografi atau kondisi lahan.²⁹

Rimpang jahe merah mengandung minyak atsiri sekitar 2,58-2,73% berfungsi memberikan efek perlindungan secara dominatif dari kerusakan DNA yang diakibatkan oleh hidrogen peroksida (H_2O_2) serta dapat bertindak sebagai *scavenger* (penangkap) radikal oksigen. Kemampuan jahe sebagai antioksidan alami juga tidak terlepas dari kadar komponen fenolik total yang terkandung di dalamnya. Beberapa senyawa turunan fenol dalam jahe yang mempunyai aktivitas antioksidan tinggi diantaranya adalah

1. Gingerol

Gingerol komponen yang berpengaruh dalam sifat pedas jahe dan merupakan komponen yang memiliki potensi antioksidan paling besar. Gingerol labil terhadap perubahan suhu selama proses pengolahan dan penyimpanan.^{30,31}

2. Shogaol

Shogaol merupakan senyawa pedas dalam jahe yang mempunyai struktur mirip dengan zingerol. Kandungan senyawa ini sedikit bila dibandingkan dengan zingerol tetapi sifat pedasnya lebih kuat.³⁰

Komponen kandungan kimia rimpang jahe berdasarkan penguapan minyaknya terbagi menjadi volatil (minyak menguap) dan non volatil (minyak tidak menguap)³¹

FRAKSI	KOMPONEN
Volatile	(-)- zingiberene, (+)-ar-curcumene, (-)- β -sesquiphelandrene, β -bisaboline, α -pinene, bornyl acetat, borneol, camphene, ρ -cymene, cineol, cumene, β -elemene, farnesene, β -phelandrene, geraneol, limonene, lmalool, myrcene, β -pinene, sabinene
Non-Volatile	Gingerol, shogaol, gingediol, gingediasetat, gingerdion, gingerenon

Gambar 5. Komponen Jahe Merah³¹

2.5.2 Farmakokinetik Jahe Merah

Pada manusia konjugat jahe mulai muncul 30 menit setelah pemberian melalui oral, dan mencapai T_{max} antara 45 -120 menit, dengan $t_{1/2}$ eliminasi 75 – 120 menit pada dosis 2 gram. Pada uji ini tidak ada efek samping dilaporkan setelah menggunakan 2 gram ekstrak jahe. Aktivitas antioksidan

senyawa gingerol dimulai pada konsentrasi 50 – 200 μ M. Pada konsentrasi 50 μ M, aktivitas antioksidan (6)-gingerol lebih kecil dari (6)-shogaol dan (6)-gingerdion. Jahe dapat menghambat waktu terjadinya oksidasi lipida dari 20 detik menjadi 10 menit. Efektivitas antioksidan pada jahe meningkat terus hingga pH 7 dalam konsentrasi rendah.³²

No	Nama Zat Aktif	Efek Farmakologis
1	Limoen	Menghambat jamur <i>Candida albicans</i> , obat flu
2	1,8-sineol	Mengatasi ejakulasi prematur, penguat lapar, perangsang aktivitas syaraf pusat
3	10-dehidrogingerdion	Merangsang keluarnya ASI
	10-gingerdion	Menghambat kerja enzim siklooksigenase
	6-gingerdion	
	6-gingerol	
4	α -asam linolenik	Anti-pendarahan diluar haid Merangsang kekebalan tubuh, merangsang produksi getah bening
5	Arginin	Mencegah kemandulan
6	Asam aspartate	Perangsang syaraf, penyegar
7	Betha-sitoserol	Perangsang hormon androgen, menghambat hormon estrogen
8	Asam saporilik	Antijamur <i>Candida albicans</i>
9	Capsaicin (Seluruh bagian tanaman)	Meningkatkan aktivitas kelenjar endokrin,
10	Asam klorogenik (Seluruh bagian tanaman)	Mencegah proses penuaan
11	Farnesol	Bahan pewangi makanan, parfum dan merangsang regenerasi sel.

Gambar 6. Efek Farmakologis dari Zat Aktif pada Tanaman Jahe⁶

2.6 Ekstrak Jahe Merah

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau simplisia hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung.³³

Adapun perlakuan pendahuluan sebelum ekstraksi yaitu

2.6.1 Perajangan

Jahe yang akan dikeringkan dapat dipotong melintang (dirajang) setebal 3 sampai 4 milimeter (*slices*), dibelah dua sejajar dengan permukaannya yang datar (*split*) atau dalam bentuk utuh³⁴

2.6.2 Pengeringan

Proses ini menyebabkan hilangnya air serta zat-zat yang mudah menguap. Pengeringan dimaksudkan untuk memudahkan penggilingan dan mencegah penempelan jahe merah pada permukaan *hammer mil*. Pada umumnya pengeringan dilakukan pada suhu 57°C - 81°C. Jahe yang bermutu baik mempunyai kadar air tidak lebih dari 10 persen berat basah³⁴

2.6.3 Penggilingan

Penggilingan bertujuan untuk mempermudah proses ekstraksi oleoresin, dimana ukuran serbuk, kehalusan bubuk mempengaruhi rendemen yang dihasilkan. Jahe kering dengan menggunakan penggiling *hammer mill*, sedangkan untuk memperoleh ukuran partikel yang seragam dapat digunakan ayakan (*shieve*) berukuran 50 sampai 80 mesh.³⁴

2.6.4 Pelarut

Faktor yang harus dipertimbangkan pada pemilihan jenis pelarut adalah titik didih, sifat keracunan, mudah tidaknya terbakar dan pengaruhnya terhadap alat ekstraksi. Rendemen ekstrak kasar terbaik diperoleh saat ekstraksi menggunakan pelarut etanol 6 jam. Etanol yaitu suatu cairan bening tidak berwarna, mudah menguap, berbau merangsang dan mudah larut dalam air. Kelebihan Etanol adalah polaritasnya yang tinggi sehingga dapat mengekstrak oleoresin lebih banyak dibandingkan pelarut organik lainnya seperti aseton dan mudah melarutkan senyawa resin, lemak, minyak, sebagian karbohidrat dan senyawa organik lainnya.³⁵

Setelah pendahuluan ekstraksi dimulailah tahap ekstraksi. Ada beberapa jenis metode ekstraksi, baik itu yang merupakan cara dingin maupun cara panas³⁵

Cara dingin

a. Maserasi

Maserasi adalah proses penyarian simplisia menggunakan pelarut dengan perendaman dan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi larutan zat aktif di dalam sel dan di luar sel maka larutan terpekat didesak keluar. Proses ini berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di dalam dan diluar sel.

Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, metanol, etanol-air atau pelarut lainnya. Remaserasi dilakukan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya. Remaserasi berarti dilakukan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya. Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana yang mudah diusahakan.³¹

b. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak).³¹

Cara Panas

a. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.²⁷

b. Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.³³

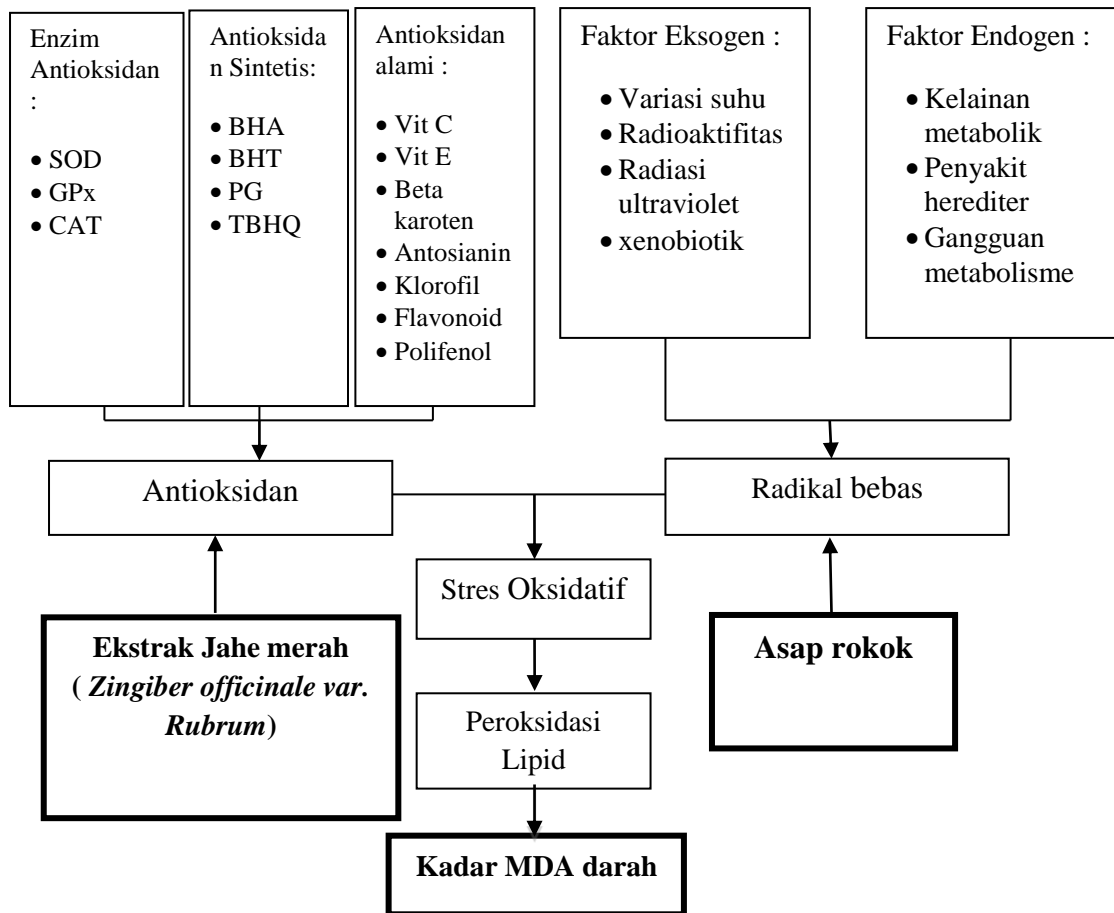
c. Infus

Infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit.³⁴

2.7 Hubungan Antar Variabel

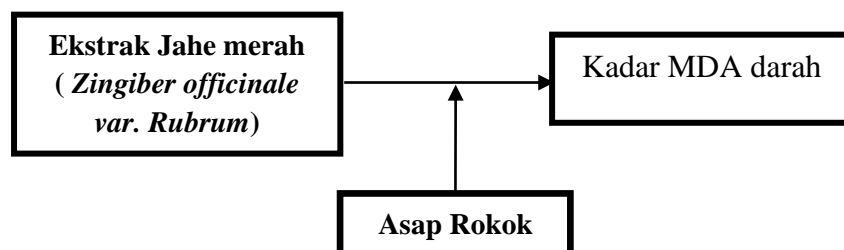
Asap rokok mengandung molekul radikal bebas sebanyak 10^{16} molekul radikal bebas per satu hisapan. Kadar radikal bebas yang terlalu tinggi dapat menyebabkan terjadinya kondisi stres oksidatif serta memicu terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel yang akan menghasilkan *Malondialdehidaa* (MDA).¹⁰ Jika kadar MDA dalam darah tinggi, maka radikal bebas dalam tubuh dalam jumlah yang tinggi pula. Untuk menurunkan kadar MDA, diperlukan antioksidan. Salah satu antioksidan alami dari luar tubuh adalah jahe merah.

2.8 Kerangka Teori



Gambar 7. Diagram Kerangka teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 8. Diagram Kerangka konsep

2.10 Hipotesis

2.10.1 Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak jahe merah terhadap kadar MDA darah tikus setelah terpapar asap rokok.

2.10.2 Hipotesis Minor

Hipotesis minor dari penelitian adalah sebagai berikut :

1. Terdapat perbedaan kadar MDA darah tikus wistar yang diberikan paparan asap rokok dengan tikus wistar yang tidak diberikan paparan asap rokok.
2. Terdapat perbedaan kadar MDA darah tikus wistar yang diberikan ekstrak jahe merah dengan tikus wistar yang tidak diberikan ekstrak jahe merah.
3. Terdapat perbedaan kadar MDA darah tikus wistar setelah terpapar asap rokok yang diberikan ekstrak jahe merah dengan kadar MDA darah tikus wistar setelah diberi paparan asap rokok yang tidak diberikan ekstrak jahe merah.