

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Oksigen

Oksigen (O_2) merupakan unsur paling banyak ketiga di alam semesta setelah hidrogen dan helium. O_2 memiliki nomor atom 8 dan biasa ditemukan berikatan dengan unsur lain seperti hidrogen untuk membentuk air (H_2O), karbon untuk membentuk karbon dioksida (CO_2) dan fosfor untuk membentuk fosfat (PO_4). Oksigen sangat penting bagi kehidupan manusia dan memiliki berbagai fungsi bagi tubuh seperti mengatur keseimbangan asam basa dan sebagai sumber nutrisi bagi sel.¹⁰

Oksigen diperoleh manusia melalui proses respirasi. Proses respirasi merupakan proses terjadinya pertukaran antara O_2 yang berasal dari lingkungan luar dengan CO_2 yang terdapat di dalam tubuh. Proses ini terjadi karena adanya perbedaan gradien tekanan parsial antara O_2 dan CO_2 di dalam darah dengan alveolus. Oksigen di darah memiliki tekanan parsial yang lebih rendah dibanding alveolus, oleh karena itu O_2 berdifusi dari alveolus ke dalam darah menuruni gradien tekanan parsialnya sehingga terjadi persamaan tekanan parsial. Hal ini berbanding terbalik dengan yang terjadi pada CO_2 , di darah CO_2 memiliki tekanan parsial yang lebih tinggi sehingga CO_2 berdifusi ke dalam alveolus.³

Oksigen yang didapat akan digunakan sebagai akseptor elektron dalam proses fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP yang merupakan sumber energi bagi tubuh. Apabila tubuh mengalami penurunan kadar oksigen, keadaan ini disebut hipoksia.³

2.2 Hipoksia

Hipoksia merupakan keadaan dimana terjadi penurunan tingkat oksigenasi di jaringan, hal ini bisa disebabkan karena defek pada pengiriman atau penggunaan oksigen pada jaringan.¹¹ Hipoksia salah satunya adalah manifestasi dari keadaan hipoksemia, hipoksemia merupakan suatu kondisi dimana jumlah O_2 di dalam arteri tidak adekuat ditandai dengan penurunan tekanan parsial oksigen di dalam darah, normalnya sekitar (80-100 mmHg).^{12,13}

Namun, hipoksia tidak selalu bersamaan dengan hipoksemia. Contohnya pada seseorang yang mengalami keracunan sianida, sel tidak mampu memanfaatkan oksigen yang ada meski memiliki tingkat oksigen darah dan jaringan yang normal.³ Berdasarkan penyebabnya, hipoksia dibagi menjadi 4 kategori hipoksia anemik, hipoksia histotoksik, hipoksia stagnan dan hipoksia hipoksik (anoksik).¹⁴

Hipoksia anemik terjadi karena terdapat penurunan kadar oksigen yang berikatan dengan hemoglobin. Hal ini dapat menyebabkan dua kondisi yaitu anemia relatif dan anemia aktual. Anemia aktual terjadi apabila jumlah hemoglobin di sirkulasi berkurang sedangkan anemia relatif adalah keadaan dimana kadar hemoglobin dalam batas normal tetapi jenis hemoglobin yang tersedia merupakan jenis hemoglobin yang salah sehingga hemoglobin tidak dapat digunakan sebagai media transportasi oksigen. Normalnya, dalam 20 mL/dL oksigen di darah, sekitar 19,7 mL akan terikat pada hemoglobin. Apabila terjadi penurunan kadar hemoglobin di darah maka kandungan oksigen yang akan dibawa ke jaringan mengalami penurunan sehingga menyebabkan hipoksia.¹⁴

Hipoksia histotoksik adalah keadaan dimana terjadi gangguan dalam penggunaan oksigen oleh jaringan. Contohnya dalam konsumsi alkohol berlebihan, alkohol akan mencegah penggunaan oksigen oleh jaringan sehingga pada keadaan mabuk atau minum terlalu banyak bisa terjadi hipoksia.¹⁴

Hipoksia stagnan terjadi akibat rendahnya aliran darah yang mengandung oksigen menuju jaringan. Hal ini dapat terjadi apabila terdapat embolus pada aliran darah, embolus menyebabkan oklusi pada aliran darah sehingga oksigenasi pada jaringan menurun dan menyebabkan hipoksia.¹⁴

Hipoksia hipoksik (anoksik) merupakan keadaan dimana jumlah oksigen pada alveoli atau pertukaran oksigen melalui membran alveoli-kapiler tidak adekuat sehingga menurunkan tekanan parsial oksigen pada alveoli. Hal ini menyebabkan penurunan tekanan parsial oksigen pada arteri sehingga oksigenasi pada jaringan menurun. Penyebab hipoksia hipoksik biasanya disebabkan oleh kelainan pada paru-paru seperti fibrosis paru, pneumonia dan hipoventilasi alveoli. Hipoksia dapat menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species*

(ROS) yang merupakan produk dari radikal bebas pada kompleks III mitokondria.¹⁴

2.3 Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan suatu atom, molekul atau ion yang memiliki elektron bebas yang tidak berpasangan pada kulit terluarnya. Hal ini menyebabkan radikal bebas secara kimia bersifat sangat reaktif dan tidak stabil, sehingga apabila satu radikal bebas terbentuk maka akan menyebabkan pembentukan radikal bebas lain melalui reaksi berantai. Karena sifatnya yang reaktif, radikal bebas dapat menyerang molekul-molekul penting dalam tubuh sebagai target utama seperti lipid, asam nukleat dan protein. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan pada sel dan gangguan homeostatik tubuh.^{15,16}

Radikal bebas dapat terbentuk apabila terjadi *hemolytic fission*. *Hemolytic fission* adalah keadaan dimana rusaknya ikatan kovalen dari suatu molekul tetapi masing-masing elektron dari pasangan molekul tersebut menetap pada atomnya. Penyebab *hemolytic fission* adalah sinar ultraviolet, radiasi dan suhu tinggi.

Radikal bebas terdiri dari beberapa jenis, tergantung asal pembentukannya. Apabila radikal bebas terbentuk dari bromin, maka akan terbentuk *Reactive Bromin Species* (RBS). Bila dari nitrogen, terbentuk *Reactive Nitrogen Species* (RNS), dari klorin terbentuk *Reactive Chlorine Species* (RCS), dari sulfur akan terbentuk *Reactive Sulphur Species* (RSS) dan apabila dari oksigen, akan membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS).⁴ Dalam biokimia, radikal bebas sering disebut ROS karena secara biologis, radikal bebas yang paling signifikan berasal dari oksigen.⁵

2.4 Reactive Oxygen Species (ROS)

Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan suatu molekul kecil yang berasal dari derivat oksigen yang sifatnya lebih reaktif dibandingkan oksigen itu sendiri. ROS terdiri dari dua macam yaitu *oxygen radical* dan non radikal. *Oxygen radical* terdiri dari alkoksi (RO[•]), hidroksil (OH[•]), peroksil (RO[•]), hidroperoksil (HO₂[•]), karbon dioksida (CO₂^{•-}), karbonat (CO₃^{•-}), anion superoksid (O^{•-}), dan *singlet O₂* (¹Σg⁺). Sedangkan yang non radikal terdiri dari peroksomonokarbonat (HOOCO₂⁻), peroksida organik (ROOH), hidrogen peroksida (H₂O₂), asam hipoklorus (HOCl^b) dan asam hipobromus (HOBr^c).^{5,17}

Reactive Oxygen Species di dapatkan dari sumber internal yaitu proses metabolik yang terjadi di dalam tubuh manusia dan sumber eksternal yaitu dari lingkungan. Sumber internal dapat berasal dari iskemik, aktivasi sel imun, inflamasi, stres dan olahraga. Sedangkan yang eksternal berasal dari polusi udara dan air, rokok, obat-obatan (siklosporin, gentamisin) dan radiasi.¹

Reactive Oxygen Species dapat dibentuk dalam tubuh manusia dengan 2 cara melalui reaksi enzimatik dan non enzimatik. Reaksi enzimatik menghasilkan radikal bebas melalui fagositosis, sintesis prostaglandin dan sistem sitokrom P450. Sekali terbentuk, ROS akan berperan dalam reaksi berantai sehingga dapat menghasilkan senyawa ROS lain, misalnya pada anion superoksid ($O^{\bullet -}$). Anion superoksid akan berperan dalam reaksi pembentukan senyawa lain seperti peroksinitrit ($ONOO^-$), $HOCl^b$, H_2O_2 , dan lain-lain. Sedangkan reaksi non enzimatik dapat menghasilkan ROS melalui radiasi pengion.¹

Reactive Oxygen Species memiliki efek positif dan negatif bagi tubuh. Efek positifnya adalah apabila ROS dalam konsentrasi rendah atau sedang maka ROS diperlukan sebagai senjata dalam sistem pertahanan tubuh, contohnya pada makrofag, netrofil dan monosit pada saat ada bakteri dalam sel maka akan di fagosit dan melepaskan ROS untuk menghancurkan patogen yang menyerang tubuh sebagai bagian dari mekanisme tubuh melawan penyakit. Efek negatifnya adalah apabila ROS diproduksi secara berlebihan maka ROS akan menghancurkan membran sel dan struktur lain seperti protein, lipid, dan lipoprotein. Untuk menetralkan kelebihan ROS dan melindungi sel dari kerusakan maka perlu adanya peran dari antioksidan.¹

2.5 Antioksidan

Tubuh memiliki beberapa mekanisme untuk mengatasi ROS salah satunya ialah menghasilkan antioksidan baik secara alami (antioksidan endogen) atau yang diperoleh dari luar (antioksidan eksogen) lewat makanan seperti sayur dan buah-buahan. Antioksidan merupakan suatu zat yang berperan dalam menunda, mencegah dan menyingkirkan kerusakan akibat ROS pada molekul target.¹

Antioksidan selain dibagi berdasarkan sumbernya dibagi juga berdasarkan jenisnya yaitu enzimatik dan non enzimatik. Antioksidan non enzimatik ada yang

berasal dari endogen yaitu antioksidan metabolit dan dari eksogen yaitu antioksidan nutrien.¹

Antioksidan nutrien terdiri dari vitamin C, vitamin E dan beta karoten. Vitamin C atau asam askorbat adalah vitamin larut air dan penting bagi biosintesis neurotransmitter di otak. Manfaat vitamin C, selain sebagai antioksidan bisa digunakan sebagai anti aterogenik dan imunomodulator. Vitamin C bekerja sinergis dengan vitamin E dalam menekan radikal bebas dan meregenerasi bentuk vitamin E yang tereduksi. Vitamin E merupakan vitamin larut lemak yang memiliki komponen dengan 8 stereoisomer yaitu α , β , γ , δ *tocopherol* dan α , β , γ , δ *tocotrienol* dan hanya α -*tocopherol* yang paling aktif dalam tubuh manusia. Karena sifatnya yang larut lemak α -*tocopherol* melindungi membran sel dari kerusakan radikal bebas terutama pada peroksidasi lipid. Beta karoten adalah bagian dari karotenoid yang larut lemak dan dianggap sebagai provitamin karena dapat diubah menjadi vitamin A yang penting untuk penglihatan. Selain itu, beta karoten adalah antioksidan kuat terutama untuk melawan oksigen singlet.¹

Antioksidan metabolit terdiri dari L-arginin, koenzim Q10, asam urat, melatonin, bilirubin dan transferrin. Antioksidan ini biasa digunakan sebagai suplementasi untuk mencegah atau mengobati berbagai macam penyakit kronik atau degeneratif.¹ Antioksidan endogen yang enzimatik terdiri dari glutathion peroksidase (GPx), glutathion reduktase (GRx), superoksid dismutase (SOD) dan katalase.¹

2.6 Enzim Katalase

Enzim katalase pada jaringan organ mamalia memiliki aktivitas tertinggi di hati dan eritrosit lalu ginjal dan jaringan adiposa, aktivitas sedang di paru dan pankreas serta aktivitas terendah di jantung dan otak. Pada manusia, katalase tidak ditemukan pada sel dinding otot polos pembuluh darah dan sel endotel tetapi dapat ditemukan pada peroksisom, mitokondria dan di dalam sitosol eritrosit dewasa.^{18,19}

Enzim katalase memiliki peran dominan dalam mengontrol konsentrasi H_2O_2 dan derivat oksigen sitotoksik lain dengan cara mendetoksifikasi ROS. Molekul ROS dihasilkan di sejumlah lokasi seluler terutama di mitokondria, karena terjadi reduksi elektron ke oksigen pada rantai pernafasan dan

menghasilkan anion superoksida. Anion superoksida diubah oleh SOD menjadi H_2O_2 , H_2O_2 dapat bergabung dengan ion logam dan membentuk hidroksil yang sangat reaktif terhadap lipid, protein dan asam nukleat. Katalase berfungsi mencegah pembentukan hidroksil dengan memecah H_2O_2 menjadi air (H_2O) dan oksigen (O_2).^{18,19}

Aktivitas katalase dapat di inhibisi oleh sianida, peroksinitrit dan HOCl tetapi tidak secara spesifik. Sedangkan aminotriazole menghambat aktivitas katalase secara spesifik pada in vivo dengan cara memodifikasi ligan histidin pada haem. Aminotriazole menjadi inhibitor katalase pada komponen I yaitu pada saat terdapat H_2O_2 . Apabila katalase dihambat, maka akan terjadi peningkatan H_2O_2 atau ROS. Peningkatan ROS yang melebihi kemampuan katalase atau antioksidan lain dalam kompensasi akan menyebabkan keadaan yang disebut stres oksidatif.^{17,20}

2.7 Stres oksidatif

Stres oksidatif adalah keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan dan netralisasi dari ROS. Ketika stres oksidatif terjadi, sel mencoba untuk melakukan kompensasi terhadap efek ROS atau oksidan dan mengembalikan keseimbangan redoks dengan cara mengaktifasi atau menonaktifasi gen yang mengkode enzim defensif, faktor transkripsi dan protein struktural.^{1,21}

Apabila tubuh tidak dapat mengimbangi efek ROS maka ROS akan merusak berbagai struktur salah satunya adalah protein. Efek ROS terhadap protein adalah menyebabkan fragmentasi dari rantai peptida, perubahan muatan listrik dari protein dan terjadi oksidasi asam amino tertentu sehingga menyebabkan peningkatan proteolisis melalui degradasi oleh protease spesifik.²¹

Oleh karena itu ROS dapat menyebabkan kerusakan di berbagai organ sehingga menyebabkan berbagai penyakit neurodegeneratif terutama pada otak, seperti Parkinson, Huntington, dan Alzheimer. Pada Alzheimer, 2 enzim yang sangat penting bagi fungsi saraf dan glia yaitu glutamin sintase dan kreatin kinase mengalami oksidasi sehingga terjadi penurunan konsentrasi enzim yang menyebabkan peningkatan toksisitas dan penurunan metabolisme energi pada otak.²²

2.8 Otak

Otak dibagi berdasarkan fungsi, perkembangan evolusi, dan perbedaan anatomik yang terdiri atas batang otak, serebelum, otak depan. Otak depan dibagi 2 diensefalon terdiri atas hipotalamus dan talamus, serebrum terdiri atas nukleus basal dan korteks serebrum.³

Batang otak bersambung dengan korda spinalis, terdiri dari pons, otak tengah dan medula. Batang otak memiliki fungsi vegetatif yaitu untuk mengontrol sirkulasi, pencernaan serta pernafasan dan dilakukan di bawah sadar atau involunter.³

Serebelum menempel di bagian belakang atas batang otak, berfungsi untuk mengatur gerakan dan posisi tubuh. Selain itu juga berperan dalam mempelajari ketrampilan motorik misalnya gerakan berdansa.³

Diensefalon terletak di dalam serebrum tepatnya di atas batang otak, terdapat dua komponen yaitu hipotalamus yang berfungsi untuk mengontrol homeostatis dan stabilitas tubuh dan talamus yang berfungsi untuk pemrosesan sensorik primitif.³

Serebrum merupakan bagian terbesar otak manusia, dibagi menjadi 2 bagian yaitu hemisfer serebrum kiri dan kanan. Keduanya terhubung melalui korpus kalosum. Korpus kalosum merupakan *information superhighway* tubuh yang terdiri dari 300 juta akson neuron. Tiap hemisfer terdiri dari substansia grisea di bagian luar, korteks serebrum, dan substansia alba di bagian tengah. Substansia grisea terdiri dari badan sel neuron dan dendritnya serta sebagian sel glia. Sedangkan akson membentuk substansia alba, memiliki warna putih karena komposisi lemak mielin. Korteks serebrum dibagi dalam 4 lobus, lobus oksipitalis yang terletak di posterior berfungsi untuk memproses awal masuknya penglihatan, lobus temporalis yang terletak di temporal yang berfungsi menerima awalan masuknya suara, lobus parietal dan frontalis yang terletak di bagian atas dan dipisahkan oleh sulkus sentralis. Lobus parietal di bagian belakang sulkus sentralis berfungsi untuk menerima dan mengolah masukan sensorik dan lobus frontalis di bagian depan sulkus sentralis yang memiliki fungsi dalam elaborasi pikiran, bicara dan aktivitas motorik volunter.³

Otak memiliki kebutuhan tinggi terhadap oksigen karena otak tidak dapat melakukan metabolisme secara anaerob untuk menghasilkan ATP bahkan saat istirahat otak menggunakan oksigen sebanyak 20% dari total yang dikonsumsi oleh tubuh. Apabila pasokan oksigen menurun selama 4 hingga 5 menit maka otak akan mengalami kerusakan, yang paling sering ialah stroke. Otak sangat sensitif terhadap stres oksidatif karena otak memiliki kadar oksigen yang tinggi, jumlah lipid yang banyak dan enzim antioksidan yang rendah dibanding dengan organ lain sehingga radikal bebas mudah bereaksi. Oleh karena itu diperlukan antioksidan yang adekuat untuk dapat mengimbangi radikal bebas. Antioksidan dapat diperoleh dari dalam dan luar tubuh, antioksidan dari luar tubuh dapat diperoleh dari buah dan sayur-sayuran salah satunya adalah buah Maja^{1,3,9,20}

2.9 Buah Maja

Buah Maja (*Aegle marmelos*) merupakan buah yang berasal dari India, termasuk dalam keluarga Rutacea, dan biasa dikenal dengan sebutan Bilva, Bel, Belwa, Buah suci, dan Maredo. Pohon dari buah Maja dianggap suci oleh para umat Hindu dan dipersembahkan dalam upacara doa Dewa Siwa dan Parvati, sehingga pohon tersebut dikenal juga dengan nama Shivaduma yang berarti pohon Siwa.⁹

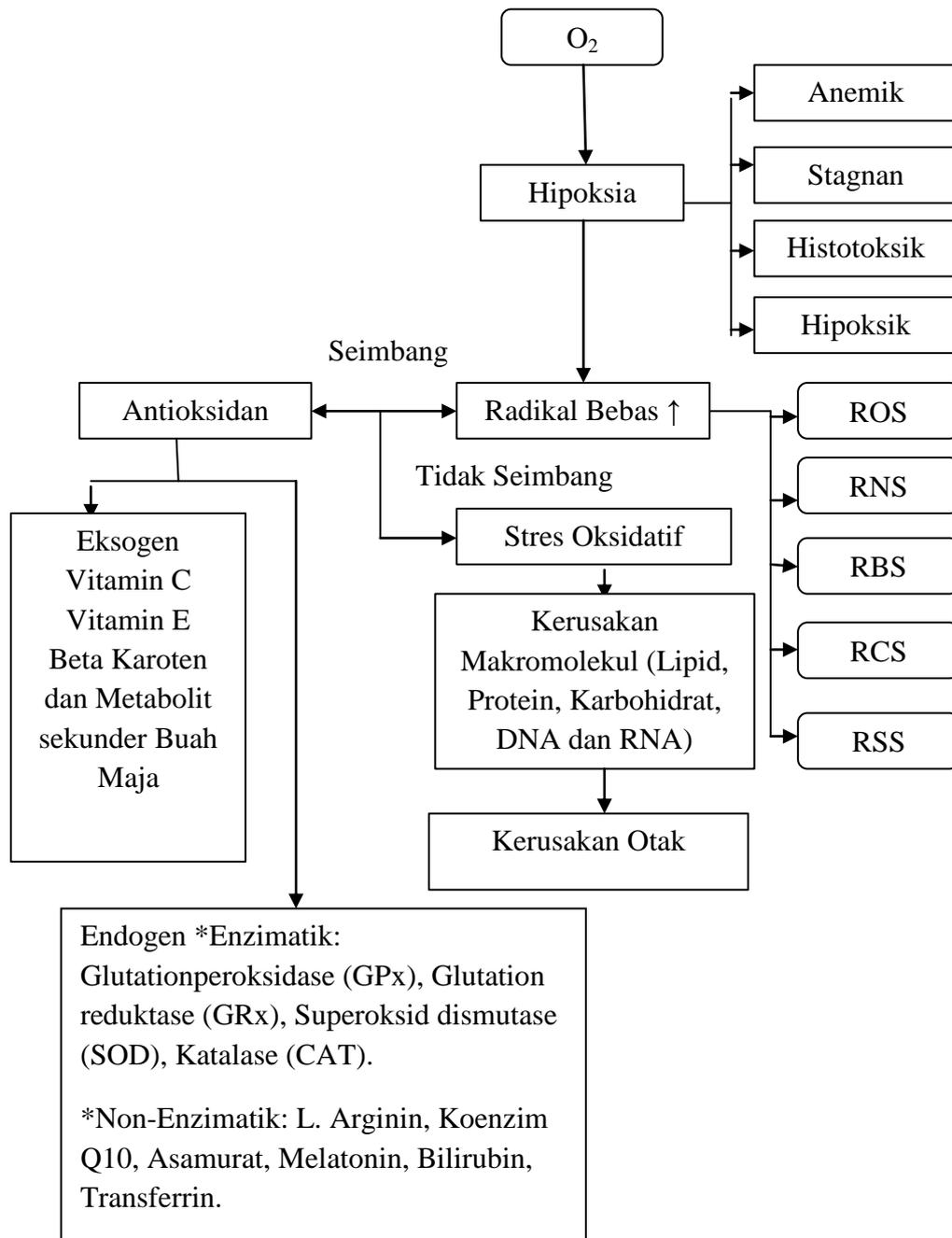
Buah Maja memiliki bentuk seperti globus, dengan warna abu kekuningan dan kulit buah yang keras. Di dalamnya, berwarna kuning muda sedikit oranye, lengket dan terdapat banyak biji. Para praktisi Ayuverda menggunakan seluruh bagian tanaman ini seperti daun, akar, kulit, buah dan biji karena merupakan bahan penting sebagai pengobatan tradisional namun buahnya dianggap memiliki nilai pengobatan terbesar.^{9,23}

Berdasarkan penelitian Vinita Bisht N et al buah Maja memiliki berbagai macam senyawa bioaktif seperti alkaloid, terpenoid, tannin, fenolik dan flavonoid. Senyawa-senyawa ini berperan sebagai antioksidan terutama fenolik dan flavonoid. Senyawa fenolik merupakan metabolit sekunder aromatik pada tumbuhan yang terdiri dari senyawa fenolik larut seperti asam fenol, flavonoid dan kuinin. Serta senyawa fenolik tidak larut seperti tannin, lignin dan asam hidroksinamik. Senyawa fenolik memiliki reaktivitas yang tinggi sebagai donor hidrogen atau donor elektron yang dapat menstabilkan dan melokalisasi elektron yang tidak berpasangan. Selain itu fenolik dapat berinteraksi kuat dengan protein

karna memiliki struktur cincin hidrofobik benzenoid dan ikatan hidrogen dari gugus hidroksil fenolik sehingga dapat menghambat beberapa enzim yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas seperti lipooksigenase, siklooksigenase dan xanthin oksidase. Flavonoid merupakan turunan dari senyawa fenolik yang memiliki mekanisme kerja yang sama seperti fenolik yaitu sebagai antioksidan.^{9,23,24}

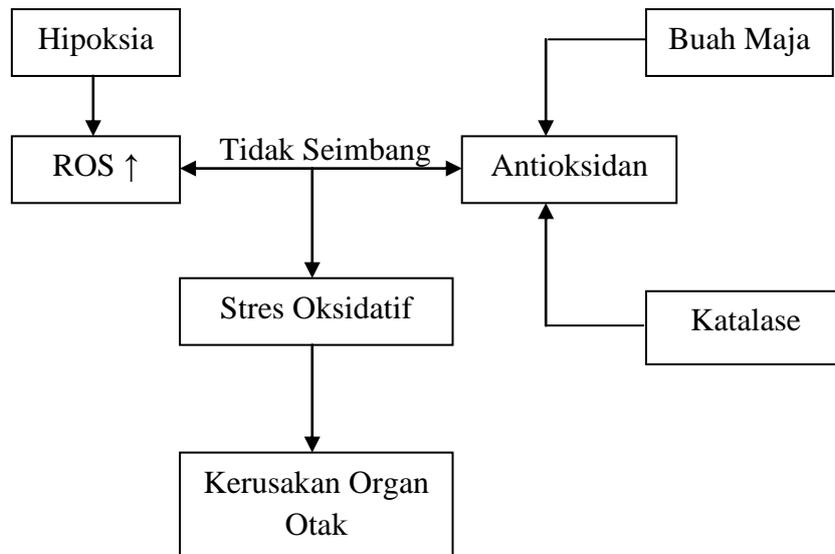
Selain berperan sebagai antioksidan, Buah Maja memiliki peran dalam menyembuhkan berbagai penyakit salah satunya adalah diare. Buah Maja dapat mencegah kolonisasi bakteri E.coli dan S.flexneri dengan efeknya terhadap metabolisme HEp-2 atau modifikasi dari reseptornya sehingga menghambat penempelan bakteri ke epitel pencernaan dan mencegah perkembangan dari patogen tersebut.²⁵

2.10 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.11 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep