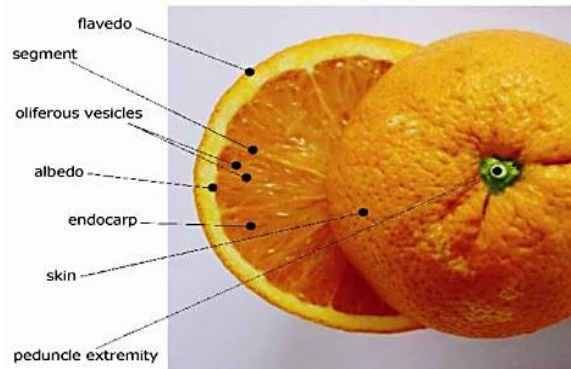


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Jeruk



Gambar 1. Struktur Buah Jeruk

Citrus sinensis atau jeruk manis berasal dari Asia Tenggara, namun jeruk manis ini dikonsumsi di seluruh dunia karena merupakan sumber vitamin C, antioksidan alami yang berperan membantu sistem kekebalan tubuh. Jeruk mengandung banyak zat yang berguna seperti *liminoids*, *synephrine*, *hesperidin flavonoid*, *polyphenols*, *pectin*, dan sejumlah folacin, calcium, potassium, thiamine, niacin and magnesium. Bahan aktif biologis ini berperan penting dalam mencegah arteriosklerosis, kanker, batu ginjal, *stomach ulcers* dan mengurangi kadar kolesterol dan darah tinggi sehingga kesehatan terjaga (Etebu *et al.*, 2014).

Banyak *penelitian* yang melaporkan bahwa efek antioksidan dan antibakteri terkandung di dalam jus dan bagian lain yang dapat dikonsumsi

dari buah jeruk, salah satunya adalah kulit jeruk. Kulit jeruk mengandung potensi antioksidatif radikal yang baik (Hegazy dan Ibrahim, 2012)

Tabel 2. Klasifikasi Jeruk (Millind dan Dev, 2012)

Kingdom	Plantae
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Dycotyledons
Sub kelas	Sapindales
Ordo	Rosidae
Famili	Rutaceae
Sub family	Aurantoideae
Genera	Citrus
Sub genera	Papeda
Spesies	Sinensis

1. Kulit Jeruk

a. Warna Kulit Jeruk

Jeruk manis (*Citrus sinensis*) telah digambarkan sebagai pohon buah yang paling umum tumbuh di dunia. Jeruk manis berasal dari genus *Citrus* dari keluarga *Rutaceae*. Pohon jeruk tumbuh dengan tinggi 7,5 m atau semakin tua tingginya bisa mencapai hingga 15 m. Jeruk berbentuk bulat, setengah bulat atau oval. Kulit luar jeruk berwarna oranye atau kuning ketika matang dan berwarna hijau ketika belum matang, kulit buah bagian dalam putih, kenyal dan non-aromatik (Akpomie, 2010). Daging buahnya dikonsumsi dengan cara dihisap sarinya (kandungan airnya) atau dibuat menjadi jus jeruk, sedangkan kulit dan biji sering dibuang. Namun, kulitnya bisa dikonsumsi terutama untuk memenuhi kebutuhan nutrisi secara maksimal (Erukainure *et al.*, 2012).

b. Kandungan dan Manfaat Kulit Jeruk

Kulit dari buah jeruk mengandung sejumlah besar mineral (kalsium, selenium, mangan, dan seng) dan vitamin (C, A, dan B-kompleks) beberapa kali lipat dari pulpnya (Youssef *et al.*, 2014). Kulit jeruk sebelumnya telah dikenal karena memiliki tingkat vitamin C yang tinggi dan memiliki manfaat terkait dengan kesehatan (Fraley, 2010).

Buah jeruk mengandung zat fenolik, sebagian besarnya adalah *hydroxycinnamic acids* (HCA) dan flavonoid dari diantara semua jenis flavonon (Klimczak *et al.*, 2007). Flavonoid di buah jeruk khususnya hesperidin, memiliki efek terapeutik seperti antiinflamasi, antihipertensi, diuretik, analgesik, dan efektif sebagai hipolipidemik. Konsentrasi dari antioksidan pada setiap bagian dari buah jeruk berbeda-beda dan secara umum, kulit jeruk mengandung konsentrasi antioksidan yang tinggi bila dibandingkan dengan daging buahnya (Park *et al.*, 2014).

Antioksidan adalah senyawa yang melindungi sel melawan radikal bebas, seperti oksigen singlet, superoksida, radikal peroksil, radikal hidroksil dan *peroxynitrite*. Antioksidan menstabilkan radikal dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan terjadinya kerusakan sel (Kusuma, 2015).

Antioksidan adalah zat yang memperlambat atau menghambat stress oksidatif pada molekul target. Antioksidan melindungi molekul target antara lain dengan cara :

- 1) Menangkap radikal bebas dengan menggunakan protein atau enzim (sebagai katalis) atau bereaksi langsung.
- 2) Mengurangi pembentukan radikal bebas dengan merubahnya menjadi radikal yang kurang aktif atau merubahnya menjadi senyawa non radikal (SOD, GSH-Px/glutation peroksidasi, katalase).
- 3) Mengikat ion logam yang menyebabkan timbulnya reaksi Fenton yang menghasilkan radikal bebas (seruloplasmin, transferrin).
- 4) Melindungi komponen sel utama yang menjadi sasaran radikal bebas (vitamin E dan vitamin C sebagai donor elektron).
- 5) Memperbaiki target organ dari radikal bebas yang rusak.
- 6) Menggantikan sel yang rusak dengan sel yang baru (protease dan fosfokinase) (Priyanto, 2010).

B. MDA

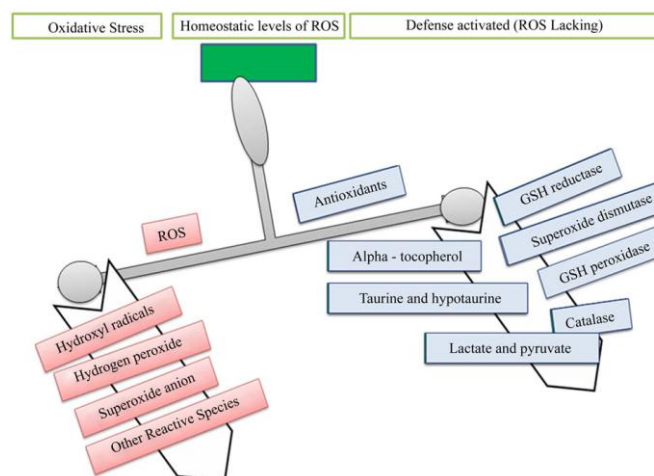
Menurut Grotto *et al.*, (2009), peroksidasi lipid dapat terjadi ketika *Polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang merupakan penyusun utama membran sel diserang oleh radikal bebas. PUFA memiliki ikatan ganda karbon-karbon yang menjadi target utama dari radikal bebas. Radikal bebas akan melemahkan ikatan atom hidrogen yang selanjutnya ikatan tersebut akan melemah dan kemudian atom hidrogen dapat terlepas lalu membentuk radikal

lipid yang menghasilkan suatu radikal lipid peroksil ketika mengalami oksidasi.

Radikal peroksil akan mengalami reaksi dengan PUFA lain, pemindahan elektron sehingga menghasilkan lipid hidroperoksida dan radikal lipid lain, reaksi tersebut terjadi secara berantai. Salah satu produk akhir dan sebagai *biomarker* biologis peroksidasi lipid untuk menilai stress oksidatif adalah *malondialdehyde* (MDA) (Permatasari *et al.*, 2013).

1. Stress oksidatif

Stress oksidatif adalah suatu keadaan dimana tingkat *reactive oxygen intermediate* (ROI) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Hal ini dapat terjadi jika di dalam tubuh banyak terdapat radikal bebas berlebihan yang tidak dapat dinetralisir oleh antioksidan yang ada.



Gambar 2. Ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan (Rahman *et al.*, 2012)

Reactive oxygen species (ROS) diproduksi oleh makhluk hidup sebagai hasil metabolisme sel dalam kondisi normal dan faktor-faktor

lingkungan, seperti polusi udara atau asap rokok. ROS adalah molekul yang sangat reaktif dan dapat merusak struktur sel dan fungsinya. seperti karbohidrat, DNA, lipid, dan protein. Stress oksidatif mempunyai peran dalam kondisi patologis, seperti kanker, kelainan neurologis, aterosklerosis, hipertensi, iskemia/perfusi, diabetes, sindrom respiratori akut distress, fibrosis pulmo idiopatik, penyakit obstruksi pulmo kronik dan asma (Birben *et al.*, 2012).

C. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah bahan kimia berupa atom atau molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya atau disebut dengan elektron bebas dan elektron bebas yang dimilikinya berjumlah satu atau lebih. Radikal bebas bersifat reaktif, oleh karena itu memiliki spesifitas kimia yang rendah sehingga dapat bereaksi dengan berbagai molekul seperti protein, lemak, DNA, dan karbohidrat (Arief, 2007).

Radikal bebas memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan, sehingga radikal bebas cenderung mencari elektron dari molekul stabil untuk dijadikan pasangan sehingga tercapai kondisi stabil (mencapai duplet atau octet) dengan mengambil pasangan elektron dari senyawa lain atau ditarik pada medan magnet tertentu (Priyanto, 2010). Setelah molekul stabil diambil elektronnya oleh radikal bebas, maka molekul yang tadinya stabil juga akan menjadi radikal bebas. Hal ini akan menjadi reaksi berantai yang pada akhirnya terjadi kerusakan sel.

Tipe radikal bebas dalam tubuh adalah radikal derivat dari oksigen atau bisa disebut kelompok oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS) yang terdiri dari triplet ($3O_2$), tunggal (singlet/ O_2), anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (-OH), nitrit oksida (NO $^-$), peroksinitrit ($ONOO^-$), asam hipoklorus (HOCl), hydrogen peroksidasi (H_2O_2), radikal alkoxy (LO^-), dan radikal peroksil (LO_2) (Arief, 2007).

Radikal bebas yang ada di dalam tubuh berasal dari dua sumber, yaitu endogen dan eksogen.

1. Sumber Endogen

a. Autoksidasi

Autoksidasi merupakan hasil dari metabolik aerobik, yang mengalami autoksidasi berasal dari katekolamin, hemoglobin, mioglobin, sitokrom C yang tereduksi, dan thiol. Autoksidasi dari molekul-molekul tersebut menghasilkan reduksi dari oksigen diradikal dan pembentukan kelompok reaktif oksigen. Superoksida merupakan bentuk awal dari radikal. Ion Ferrous (Fe II) juga dapat kehilangan elektronnya melalui oksigen untuk membuat superoksida dan Fe III melalui proses autoksidasi.

b. Oksidasi enzimatik

Beberapa jenis dari enzim juga dapat menghasilkan radikal bebas dalam bentuk bermakna, seperti *xanthine oxidase*, *prostaglandin synthase*, *lipoxygenase*, *aldehyde oxidase*, dan *amino acid oxidase*. Enzim *myeloperoxidase* hasil aktivasi netrofil memanfaatkan hidrogen

peroksida untuk oksidasi ion klorida menjadi suatu oksidan yang kuat asam hipoklor.

c. *Respiratory burst*

Respiratory burst adalah proses dimana sel fagositik menggunakan oksigen dalam jumlah yang besar selama fagositosis.

2. Sumber Eksogen

a. Obat-obatan

Obat-obatan dapat meningkatkan radikal bebas dalam bentuk peningkatan tekanan oksigen. Bahan-bahan tersebut bereaksi bersama hiperoksida dapat mempercepat tingkat kerusakan. Obat-obatan yang termasuk meningkatkan radikal bebas adalah antibiotik kelompok quinoid atau berikatan logam untuk aktifitasnya (nitrofurantoin), obat kanker seperti bleomycin, *anthracyclines* (Adriamycin), dan *methotrexate*, yang memiliki aktifitas prooksidan.

3. Radiasi

Radioterapi dapat menyebabkan kerusakan jaringan karena radikal bebas. Radiasi elektromagnetik (sinar X, sinar gamma) dan radiasi partikel (partikel elektron, photon, neutron, alfa, dan beta menghasilkan radikal primer dengan cara memindahkan energinya pada komponen seluler seperti air. Radikal primer tersebut dapat mengalami reaksi sekunder bersama oksigen yang terurai.

a. Asap rokok

Kerusakan saluran nafas dapat terjadi karena kandungan oksidan yang tinggi dalam asap rokok. Oksidan dalam asap rokok menghabiskan antioksidan intraseluler dalam sel paru (in vivo) melalui mekanisme yang dikaitkan dengan tekanan oksidan. Oksidan asap rokok meliputi aldehida, *epoxide*, *peroxide*, dan radikal bebas yang lain yang mungkin mempunyai waktu bertahan cukup lama sehingga dapat menyebabkan kerusakan alveoli.

D. Rokok

Rokok adalah salah satu zat adiktif yang merupakan olahan tembakau mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan yang sangat berbahaya bagi pengguna dan juga orang-orang sekitar pengguna (Nurhayati, 2012). Rokok adalah hasil olahan tembakau terbungkus termasuk cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana Tabacum*, *Nicotiana Rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan.

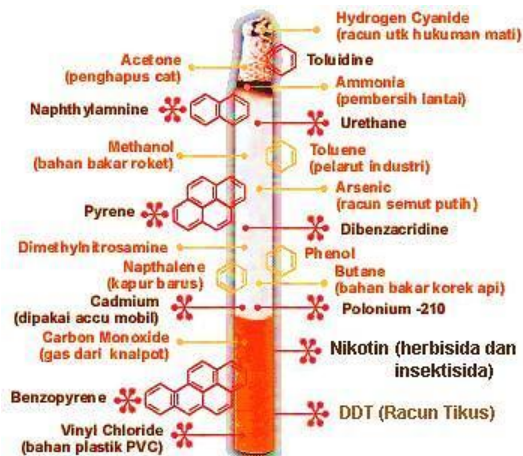
1. Sejarah rokok

Tembakau memiliki sejarah yang panjang di daratan Amerika. Suku Maya di Meksiko mengukir gambar di batu tentang cara penggunaan tembakau. Gambar-gambar ini diperkirakan dibuat antara tahun 600 hingga 900 M. Tembakau ditanam oleh suku Indian Amerika sebelum orang Eropa dari Inggris, Spanyol, Prancis, dan Italia datang ke Amerika Utara. Penduduk asli Amerika merokok tembakau melalui pipa untuk tujuan agama dan juga sebagai ritual penyembuhan atau medis (Jacobs, 1995).

2. Kandungan asap rokok

Asap rokok mengandung 4.000 senyawa kimia, 200 diantaranya beracun dan 43 lagi merupakan pemicu kanker (Nurhayati, 2012). Banyak zat kimia seperti spesies molekul reaktif yang terkandung dalam asap rokok, termasuk diantaranya *reactive oxygen species* (ROS) dan radikal yang toksik terhadap sel dan proses selular. Paparan asap rokok jangka lama akan menyebabkan inflamasi permanen dan ketidakseimbangan profil lipid (Omotoso *et al.*, 2012).

Komponen asap rokok yang paling berbahaya adalah nikotin, tar dan karbon monoksida (Oktavianis, 2011). Nikotin dapat merangsang hormon adrenalin, sehingga kerja jantung akan naik. Tar dapat menyebabkan peningkatan resiko kanker, sedangkan karbonmonoksida dapat mengurangi transportasi oksigen di dalam tubuh.



Gambar 3. Kandungan Rokok (Nurhayati, 2012)

a. Nikotin

Nikotin adalah zat atau bahan senyawa pirrolidin yang terdapat dalam *Nicotiana Tabacum*, *Nicotiana Rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang bersifat adiktif. Nikotin merupakan senyawa alkaloid yang terdapat pada akar dan daun tembakau. Pada tembakau kandungan Nikotin sekitar 0,6 hingga 3% berat tembakau (Padmaningrum, 2007).

b. Tar

Berdasarkan keputusan kepala BPOM RI Nomor HK.00.05.3.1.3322 Tahun 2004 tentang tata laksana produk rokok yang beredar dan iklan, pasal 1 ayat 3 menyebutkan bahwa tar adalah senyawa polinuklir hidrokarbon aromatika yang bersifat karsinogenik.

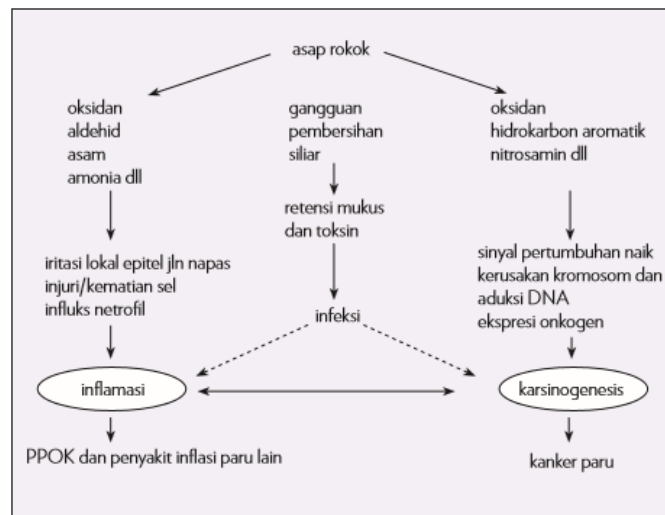
c. Karbonmonoksida

Karbon monoksida (CO) merupakan senyawa yang memiliki elektron tak berpasangan sehingga senyawa tersebut tidak stabil. Elektron yang tidak berpasangan akan mengganggu keseimbangan sel-sel dalam tubuh. (Palyoga *et al.*, 2012).

Karbon monoksida (CO) adalah gas yang tidak berwarna dan tidak berbau yang dihasilkan dari proses pembakaran yang tidak sempurna dari material yang berbahan dasar karbon seperti kayu, batu bara, bahan bakar minyak dan zat-zat organik lainnya. Keracunan gas karbonmonoksida (CO) dapat menyebabkan turunnya kapasitas transportasi oksigen dalam darah oleh hemoglobin dan penggunaan oksigen di tingkat seluler (Utami *et al.*, 2014).

3. Konsumsi dan dampak rokok

Indonesia menduduki peringkat ke lima untuk Negara pengonsumsi rokok terbanyak di dunia setelah Cina, Amerika Serikat, Jepang dan Rusia. Setiap tahunnya terdapat 215 milyar batang rokok yang dikonsumsi di Indonesia (Haris *et al.*, 2012). Diperkirakan kematian akibat dari merokok pada tahun 2030 akan mencapai 10.000.000 orang tiap tahunnya dan 80% kematian banyak terjadi di Negara berkembang (WHO, 2008).



Gambar 4. Pengaruh Asap Rokok (Haris *et al.*, 2012)

Pengaruh asap rokok terhadap saluran pernapasan dapat terlihat pada bagan di atas, diantaranya adalah dapat menyebabkan penyakit paru obstruktif kronik. PPOK dapat terjadi karena reaksi inflamasi pada saluran napas sehingga terjadi deposit sel radang neutrofil maupun makrofag, neutrofil mengeluarkan elastase yang berlebihan mengakibatkan metaplasia sel epitel sekretori dan hipertrofi kelenjar mukus.

Kandungan kimia berbahaya yang terkandung di dalam rokok menyebabkan terjadinya mutasi gen berkali-kali. Kombinasi mutasi gen dan kerusakan DNA dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik dan dapat mengakibatkan kanker (Fitria *et al.*, 2013).

Asap rokok dapat meningkatkan radikal bebas berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*) seperti radikal superoksida ($O_2^{\cdot-}$), radikal hidroksil (OH^{\cdot}), radikal peroksil (ROO^{\cdot}) di dalam tubuh (Permatasari *et al.*, 2013). Salah satu efek tidak langsung dari merokok adalah menyebabkan mortalitas atau kematian dengan meningkatkan penyakit-penyakit degeneratif pada sistem organ seperti sistem pernafasan, sistem kardiovaskular, sistem gastrointestinal, sistem musculoskeletal, kulit, sistem syaraf, dan sistem imun (Fitria, 2013).

4. Asap rokok pada penelitian

Asap yang muncul dari ujung mulut rokok selama dihisap disebut asap utama (*mainstream*) dan asap rokok yang disebarkan ke udara bebas yang akan dihirup oleh orang lain atau perokok pasif dinamakan asap sampingan (*sidestream*). Asap rokok yang digunakan pada penelitian ini yaitu asap rokok sampingan (*sidestream smoke*) (Utami *et al.*, 2014).

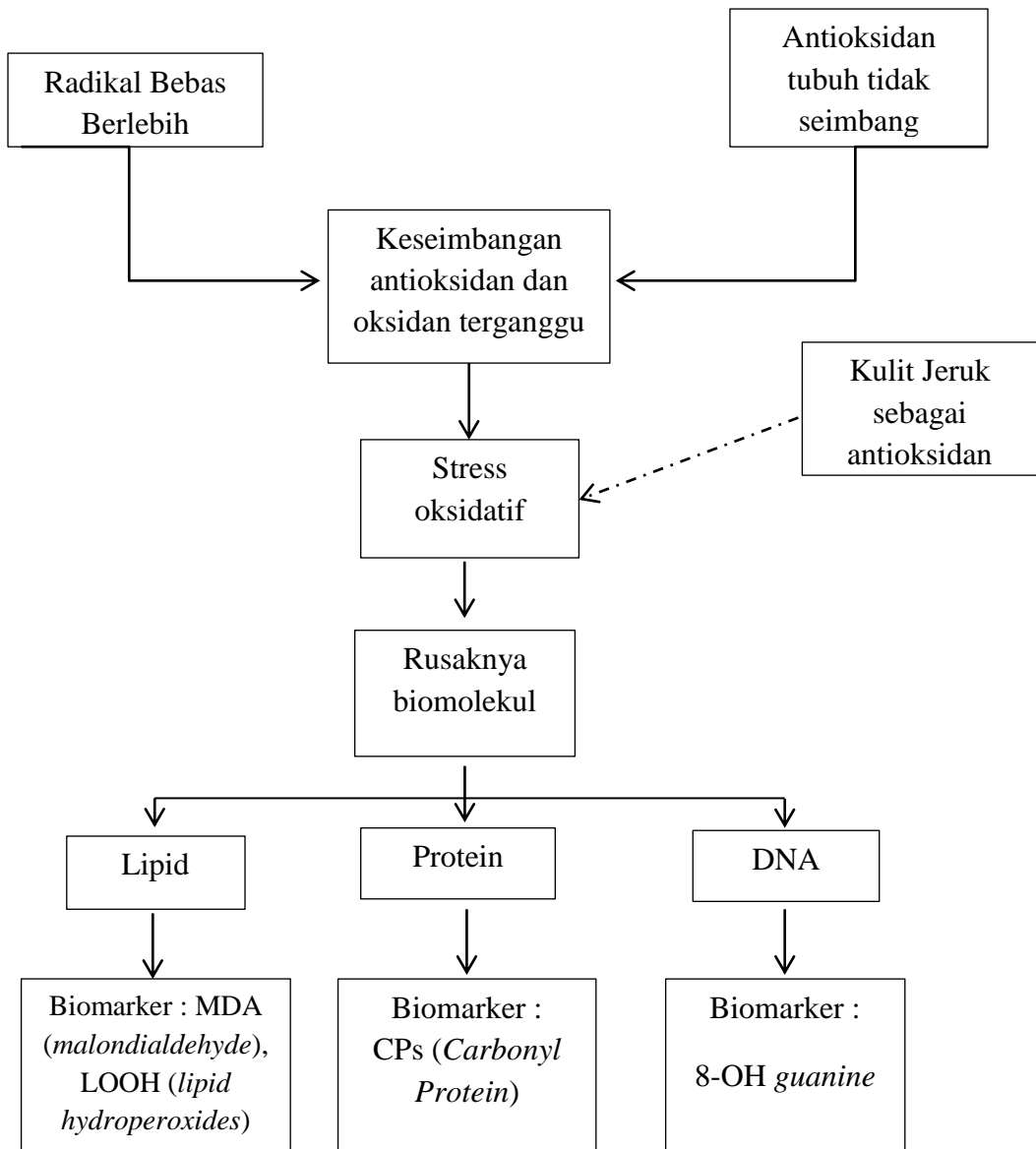
E. Hubungan antara Kulit Jeruk, MDA, dan Asap Rokok

Menurut Sjamsul Arief (2007), asap rokok merupakan sumber eksogen dari radikal bebas. Radikal bebas yang tidak dapat dinetralisir oleh antioksidan endogen tubuh akan menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif ditandai dengan adanya *malondialdehyde* (MDA), sehingga ketika kondisi radikal

bebas dan antioksidan tubuh tidak seimbang maka dibutuhkan antioksidan eksogen sebagai penetralisir dari efek negative radikal bebas tersebut.

Kulit jeruk mengandung unsur-unsur penting yang salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid adalah antioksidan alami yang dijumpai hampir di setiap tumbuhan. Kulit jeruk yang nantinya berperan sebagai antioksidan merupakan sumber antioksidan eksogen atau antioksidan yang didapat dari luar untuk memenuhi kebutuhan antioksidan tubuh.

F. Kerangka Teori



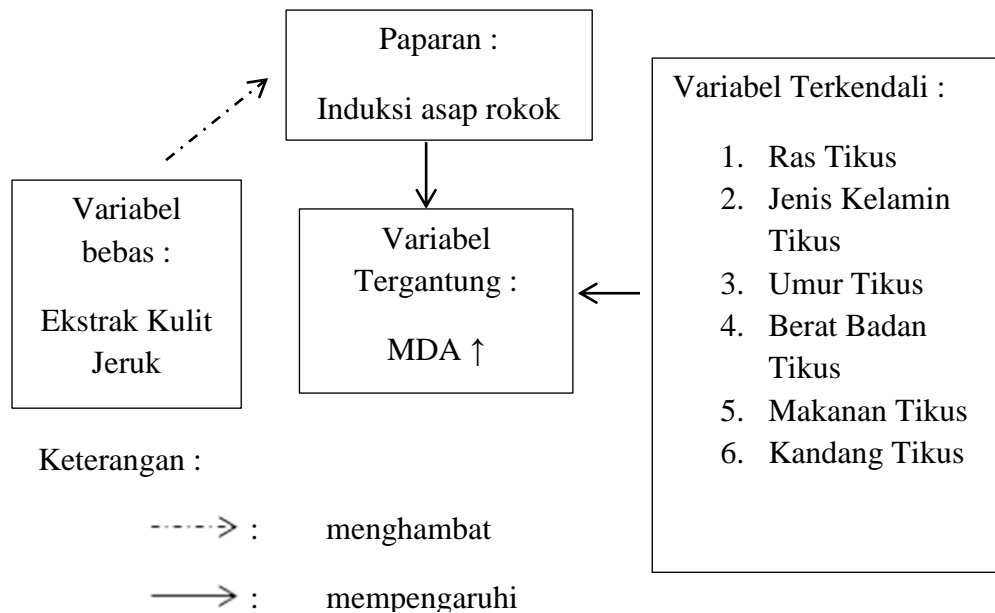
Keterangan :

-----> : menghambat

————> : mempengaruhi

Gambar 5. Kerangka Teori

G. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

H. Hipotesis

1. Adanya pengaruh pemberian ekstrak kulit jeruk terhadap perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada hewan uji yang diinduksi asap rokok.
2. Kadar MDA pada kelompok kontrol positif lebih tinggi dibanding kelompok kontrol negatif.
3. Pemberian ekstrak kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) dapat menurunkan kadar MDA pada hewan uji yang diinduksi asap rokok.