

**PENGARUH EKSTRAK BUAH MAJA (*AEGLE MARMELLOS*)
TERHADAP AKTIVITAS SPESIFIK KATALASE (EC.1.11.1.6)
DARAH DAN PARU TIKUS *SPRAGUE DAWLEY*
YANG DIINDUKSI HIPOKSIA**

SKRIPSI



Disusun oleh:

**ERICS EFRANY
405150089**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA**

JAKARTA

2018

**PENGARUH EKSTRAK BUAH MAJA (*AEGLE MARMELLOS*)
TERHADAP AKTIVITAS SPESIFIK KATALASE (EC.1.11.1.6)
DARAH DAN PARU TIKUS *SPRAGUE DAWLEY*
YANG DIINDUKSI HIPOKSIA**

SKRIPSI



**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana
Kedokteran (S.Ked) pada Fakultas Kedokteran
Universitas Tarumanagara**

**ERICS EFRANY
405150089**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA
2018**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya Erics Efrany, NIM: 405150089

Dengan ini menyatakan, menjamin bahwa skripsi yang diserahkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, berjudul “Pengaruh Ekstrak Buah Maja (*Aegle marmelos*) Terhadap Aktivitas Spesifik Katalase (EC.1.11.1.6) Darah dan Paru Tikus *Sprague Dawley* Yang Diinduksi Hipoksia” merupakan hasil karya sendiri, semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dan tidak melanggar ketentuan plagiarisme dan otoplagiarisme.

Saya menyatakan memahami adanya larangan plagiarisme dan otoplagiarisme dan dapat menerima segala konsekuensi jika melakukan pelanggaran menurut ketentuan peraturan perundang-undangan dan peraturan lain yang berlaku di lingkungan Universitas Tarumanagara.

Pernyataan ini dibuat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Jakarta, 25 Mei 2018

(Eric Efrany)
NIM: 405150089

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 : Fosforilasi Oksidatif..... | 11 |
| Gambar 2.2 : Regulasi HIF | 15 |
| Gambar 2.3 : Kation dan Anion Radikal..... | 16 |
| Gambar 2.4 : Diagram Orbital Dioksigen..... | 17 |
| Gambar 2.5 : Siklus Haber-Weiss..... | 17 |
| Gambar 2.6 : Reaksi Fenton..... | 18 |
| Gambar 2.7 : Reaksi NADPH..... | 18 |
| Gambar 2.8 : Reaksi Katalase | 25 |
| Gambar 2.9 : Reaksi Peroksidase Katalase | 25 |
| Gambar 2.10: Kerangka Teori | 27 |
| Gambar 2.11: Kerangka Konsep..... | 27 |
| Gambar 3.1: Alur Penelitian | 43 |
| Gambar 4. 1: Panjang Gelombang dan Absorbansi Optimum DPPH..... | 46 |
| Gambar 4. 2: Persentase Inhibisi Ekstrak Buah Aegle marmelos..... | 47 |
| Gambar 4. 3: Kurva Persentase Inhibisi Asam Askorbat..... | 48 |
| Gambar 4. 4: Kurva Standar Tanin | 49 |
| Gambar 4. 5: Kurva Standar Kuersetin | 51 |
| Gambar 4. 6: Angka Kematian Terhadap Konsentrasi Sampel | 52 |
| Gambar 4. 7: Kurva Standar Bovine Serum Albumin (BSA)..... | 55 |
| Gambar 4. 8: Aktivitas Spesifik Katalase Lisat Darah Cekok..... | 58 |
| Gambar 4. 9: Aktivitas Spesifik Katalase Lisat Darah Tidak Cekok..... | 59 |
| Gambar 4. 10: Aktivitas Spesifik Katalase Paru Cekok | 60 |
| Gambar 4. 11: Aktivitas Spesifik Katalase Paru Tidak Cekok | 61 |
| Gambar 4. 12: Aktivitas Katalase Lisat Darah Cekok dan Tidak Cekok | 62 |
| Gambar 4. 13: Aktivitas Katalase Paru Cekok dan Tidak Cekok | 63 |
| Gambar 4. 14: Korelasi Aktivitas Spesifik Paru Cekok dan Darah Cekok..... | 64 |
| Gambar 4. 15: Korelasi Aktivitas Spesifik Paru dan Darah Tidak Cekok..... | 65 |
| Gambar 4. 16: Gambaran Histologi Jaringan Paru Perlakuan Normoksia..... | 66 |
| Gambar 4. 17: Gambaran Histopatologi Jaringan Paru Hipoksia 14 Hari..... | 67 |

HALAMAN PENGESAHAN

NAMA : Erics Efrany

NIM : 405150089

Program Studi : Sarjana Kedokteran

Judul : Pengaruh Ekstrak Buah Maja (*Aegle marmelos*) Terhadap Aktivitas Spesifik Katalase (EC.1.11.1.6) Darah dan Paru Tikus *Sprague Dawley* Yang Diinduksi Hipoksia

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. David Limanan, M. Biomed ()

Ketua Sidang : Dr. dr. Meilani Kumala, M.S., SpGK(K) ()

Penguji 1 : Prof. Dr. dr. Frans Ferdinal, M.S ()

Penguji 2 : dr. David Limanan, M. Biomed ()

Mengetahui,

Dekan : Dr. dr. Meilani Kumala, M.S., SpGK(K) ()

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 5 Juli 2018

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, penulis akhirnya dapat menyelesaikan skripsi dengan baik. Skripsi ini merupakan prasyarat agar dapat dinyatakan lulus sebagai Sarjana Kedokteran. Selama proses pendidikan mulai dari awal hingga akhir, banyak sekali pengalaman yang didapatkan oleh penulis untuk berkarir sebagai dokter di kemudian hari.

Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada beberapa pihak yang telah mendukung keberhasilan penyusunan skripsi ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Dr. David Limanan, M.Biomed selaku pembimbing.
2. Prof. Dr. dr. Frans Ferdinal, M.S selaku kepala bagian departemen Biokimia dan Biologi Molekuler.
3. Ibu Eny selaku Staf Laboratorium Biokimia.
4. Dr. Wiyarni Pambudi, Sp.A, IBCLC selaku pembimbing akademik.
5. Orang tua dan keluarga penulis yang telah memberikan dukungan moral maupun material dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Salim, Jessica Greselda selaku teman yang selalu membantu dalam penelitian ini.
7. Sahabat dan seluruh teman-teman yang ikut ambil peran dalam penelitian ini.

Akhir kata, semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas semua kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu.

Jakarta, 25 Mei 2018

Penulis

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Erics Efrany

NIM : 405150089

Program Studi : Pendidikan dokter

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memublikasikan karya ilmiah saya yang berjudul:

Pengaruh Ekstrak Buah Maja (*Aegle marmelos*) Terhadap Aktivitas Spesifik Katalase (EC.1.11.1.6) Darah dan Paru Tikus *Sprague Dawley* Yang Diinduksi Hipoksia

serta mencantumkan nama Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 25 Mei 2018

Yang menyatakan,

(Erics Efrany)

405150089

ABSTRAK

Defisiensi oksigen pada sel menyebabkan kondisi hipoksia, Kondisi hipoksia berkelanjutan mengakibatkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang melebihi kapasitas antioksidan sehingga menyebabkan stres oksidatif, yang merusak makromolekul dan menyebabkan berbagai penyakit seperti COPD, emfisema, dan lain-lain. Untuk menghambat terjadinya stress oksidatif diperlukan antioksidan, yang dapat dibagi menjadi endogen (katalase) dan eksogen. Antioksidan eksogen dapat berasal dari metabolit sekunder tanaman (*Aegle marmelos*). *Aegle marmelos* (Maja) dimanfaatkan oleh masyarakat lokal sebagai obat tradisional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak buah Maja terhadap aktivitas spesifik katalase darah dan paru tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi hipoksia. Metode yang digunakan, in-vitro: skrining fitokimia, kapasitas antioksidan dengan DPPH, uji fenolik (*Singleton & Rossi*), uji flavonoid (*Wiosky & Salatino*) serta BSLT (*Meyer*). In-vivo: Tikus *Sprague Dawley* dibagi dalam 8 kelompok (n=4) yang terdiri dari kelompok cekok (normoksia, hipoksia 3, 7, 14 hari) dan kelompok tidak cekok (normoksia, hipoksia 3, 7, 14 hari). Kelompok hipoksia ditempatkan dalam sungkup hipoksia yang dialirkan gas oksigen 8% dan nitrogen 92%. Pengujian aktivitas spesifik katalase darah dan paru digunakan metode *Mates*. Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan HE. Hasil alkaloid, fenolik, flavonoid dan terpenoid positif. Kapasitas antioksidan total IC₅₀ 268,348 µg/mL. kadar fenolik 3.173 µg/mL, serta kadar flavonoid 8,926 µg/mL. BSLT LC₅₀ 243,316 ppm. Aktivitas spesifik katalase darah dan organ paru menurun berdasarkan lamanya hipoksia. Kelompok cekok mampu mempertahankan penurunan aktivitas spesifik katalase kelompok tidak cekok. Terdapat hubungan positif kuat antara aktivitas spesifik enzim katalase paru dengan darah. Histopatologi ditemukan dinding alveolar rusak serta distensi kantung alveolar. Dapat disimpulkan bahwa buah Maja memiliki potensi sebagai sumber antioksidan, bersifat sitotostik dan dapat mempertahankan penurunan aktivitas spesifik katalase yang diinduksi hipoksia.

Kata kunci : *Aegle marmelos*, *Hipoksia*, *Reactive Oxygen Species*, *Katalase*

ABSTRACT

Oxygen deficiency in cells leads to hypoxia. The persistent hypoxia result in increased reactive oxygen species (ROS) which exceed the antioxidant capacity causing oxidative stress leads to oxidative damage. Oxidative stress may be inhibited by antioxidants, which consist of endogenous (catalase) and exogenous. Exogenous antioxidants can be derived from plant secondary metabolites (*Aegle marmelos*). *Aegle marmelos* (Maja) commonly consumed and used as a traditional medicine by local people. This study aims to determine the effect of *Aegle marmelos* extract on specific activity of catalase in Sprague Dawley's blood and lungs. Methods, in-vitro: phytochemistry screening, antioxidant capacity with DPPH, phenolic assay (Singleton & Rossi), flavonoid assay (Wiosky & Salatino) and BSLT (Meyer). In-vivo: The Sprague Dawley rats divided into 8 groups (n=4) consisted of treated by the extracts (normoxia, hypoxia 3, 7, 14 days) and untreated (normoxia, hypoxia 3, 7, 14 days). The hypoxia group placed in hypoxia chamber flowed by 8% oxygen and 92% nitrogen gases mixture. The specific activity of catalase in blood and lung measured by Mates method. Histopathological examination used HE stain. The positive result showed in alkaloids, phenolics, flavonoids and terpenoids. Total antioxidant capacity IC₅₀ 268.348 µg/mL, phenolic content 3,173 µg/mL, and flavonoid content 8.926 µg/mL. BSLT LC₅₀ 243.316 ppm. The specific activity of catalase in blood and lungs decreases based on the duration of hypoxia, especially at the end of 14th day of hypoxia. The treated groups showed able to maintain from the decrease of the specific activity of catalase compared to untreated groups. Correlation studies showed a strong positive correlation between the specific activity of catalase in blood and lungs. Histopathology found damaged alveolar walls as well as alveolar saccus. Finally, Maja potentially as a source of antioxidants, has cytostatic properties and may help to prevent from the decrease of specific activity of catalase in blood and lungs induced by hypoxia.

Keywords: *Aegle marmelos*, hypoxia, reactive oxygen species, catalase

DAFTAR ISI

| | |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------|
| HALAMAN JUDUL..... | Error! Bookmark not defined. |
| HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS..... | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI..... | v |
| ABSTRAK | vi |
| ABSTRACT..... | vii |
| DAFTAR ISI..... | viii |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 5 |
| 1.2.1 Pernyataan masalah..... | 5 |
| 1.2.2 Pertanyaan Masalah | 5 |
| 1.3 Hipotesis Penelitian..... | 6 |
| 1.4 Tujuan Penelitian..... | 6 |
| 1.4.1 Tujuan Umum | 6 |
| 1.4.2 Tujuan Khusus | 6 |
| 1.5 Manfaat Penelitian..... | 7 |
| 1.5.1 Manfaat bagi peneliti..... | 7 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 8 |
| 2.1 Oksigen..... | 8 |
| 2.2 Hipoksia- | 12 |
| 2.3 Radikal Bebas..... | 16 |
| 2.4 Stres oksidatif..... | 19 |
| 2.5 Paru-Paru | 22 |
| 2.6 Antioksidan | 23 |
| 2.7 Katalase | 24 |
| 2.8 Tanaman <i>Aegle marmelos</i> | 26 |
| 2.9 Kerangka Teori..... | 27 |

| | | |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| 2.10 | Kerangka Konsep | 27 |
| BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN..... | | 28 |
| 3.1 | Desain Penelitian | 28 |
| 3.2 | Tempat dan Waktu Penelitian | 28 |
| 3.3 | Sampel Penelitian | 28 |
| 3.4 | Penetapan Jumlah Hewan Coba | 29 |
| 3.5 | Kriteria Inklusi dan Eksklusi | 29 |
| 3.5.1 | Kriteria Inklusi | 29 |
| 3.5.2 | Kriteria Eksklusi..... | 29 |
| 3.6 | Cara Kerja..... | 30 |
| 3.6.1 | Pengumpulan Bahan Sampel Buah Maja..... | 30 |
| 3.6.2 | Pembuatan Ekstrak Buah (Metode Maserasi) | 30 |
| 3.6.3 | Skrining Fitokimia Ekstrak Buah Maja | 30 |
| 3.6.4 | Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Buah Maja | 31 |
| 3.6.5 | Pengukuran Kadar Fenolik Ekstrak Buah Maja..... | 33 |
| 3.6.6 | Pengukuran Kadar Flavonoid Ekstrak Buah Maja..... | 34 |
| 3.6.7 | Pengukuran Toksisitas Ekstrak Buah Maja..... | 34 |
| 3.6.8 | Pembagian Kelompok Tikus | 35 |
| 3.6.9 | Sungkup Hipoksia | 36 |
| 3.6.10 | Hipoksia | 36 |
| 3.6.11 | Pengambilan Organ dan Darah | 36 |
| 3.6.12 | Pembuatan Homogenat Paru | 37 |
| 3.6.13 | Pembuatan Sampel Darah | 37 |
| 3.6.14 | Pengukuran Aktivitas Spesifik Katalase | 37 |
| 3.6.15 | Pembuatan Sediaan Histopatologi | 39 |
| 3.7 | Variabel Penelitian | 40 |
| 3.7.1 | Variabel Bebas | 40 |
| 3.7.1 | Variabel Tergantung..... | 40 |
| 3.7.2 | Variabel antara | 40 |
| 3.8 | Definisi Operasional..... | 40 |
| 3.8.1 | Hipoksia | 40 |
| 3.8.2 | Enzim katalase | 40 |
| 3.9 | Insrumen Penelitian | 41 |
| 3.10 | Bahan Penelitian..... | 41 |

| | | |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|-----|
| 3.11 | Pengumpulan Data | 41 |
| 3.12 | Analisis Data | 42 |
| 3.13 | Alur Penelitian..... | 43 |
| 3.14 | Jadwal Penelitian..... | 44 |
| BAB 4 HASIL PENELITIAN | | 45 |
| 4.1 | Skrining Fitokimia..... | 45 |
| 4.2 | Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Buah Maja..... | 45 |
| 4.3 | Kadar Fenolik Ekstrak Buah Maja | 49 |
| 4.4 | Kadar Flavonoid Ekstrak Buah Maja | 50 |
| 4.5 | Toksisitas Ekstrak Buah Maja | 51 |
| 4.6 | Aktivitas Spesifik Katalase..... | 53 |
| 4.7 | Histopatologi Paru | 66 |
| BAB 5 PEMBAHASAN | | 68 |
| 5.1 | Skrining Fitokimia..... | 68 |
| 5.2 | Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Buah Maja..... | 68 |
| 5.3 | Kadar Fenolik dan Kadar Flavonoid Ekstrak Buah | 69 |
| 5.4 | Toksisitas Ekstrak Buah Maja | 69 |
| 5.5 | Aktivitas Spesifik Katalase..... | 70 |
| 5.6 | Histopatologi Paru | 73 |
| BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN | | 75 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 77 |
| LAMPIRAN..... | | 83 |
| DAFTAR RIWAYAT HIDUP..... | | 104 |

DAFTAR TABEL

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 3.1: Jadwal Penelitian | 44 |
| Tabel 4. 1: Skrining Fitokimia Ekstrak Buah Maja | 45 |
| Tabel 4.2: IC50 dan Persentase Inhibisi Berdasarkan Konsentrasi Sampel | 46 |
| Tabel 4. 3: IC50 dan Persentase Inhibisi Konsentrasi Asam Askorbat | 48 |
| Tabel 4. 4: Absorbansi Tanin Berdasarkan Konsentrasi | 49 |
| Tabel 4. 5 : Kadar Fenolik Ekstrak Buah Maja | 50 |
| Tabel 4. 6: Absorbansi Kuersetin Berdasarkan Konsentrasi | 50 |
| Tabel 4. 7: Kadar Flavonoid Ekstrak Buah Maja | 51 |
| Tabel 4. 8: LC50 dan Angka Kematian Berdasarkan Konsentrasi Sampel..... | 52 |
| Tabel 4. 9: Optimasi Pengenceran dan Waktu Organ Paru | 54 |
| Tabel 4. 10: Optimasi Pengenceran dan Waktu Lisat Darah | 54 |
| Tabel 4. 11: Absorbansi <i>Bovine Serum Albumin</i> (BSA) | 55 |
| Tabel 4. 14: Kadar Protein Lisat Darah Cekok | 56 |
| Tabel 4. 15: Kadar Protein Lisat Darah Tidak Cekok | 56 |
| Tabel 4. 12: Kadar Protein Homogenat Paru Cekok | 57 |
| Tabel 4. 13: Kadar Protein Homogenat Paru Tidak Cekok | 57 |
| Tabel 4. 18: Akvitas Spesifik Katalase Lisat Darah Cekok | 58 |
| Tabel 4. 19: Akvitas Spesifik Katalase Lisat Darah Tidak Cekok | 59 |
| Tabel 4. 16: Aktivitas Spesifik Katalase Paru Cekok | 60 |
| Tabel 4. 17: Akvitas Spesifik Katalase Paru Tidak Cekok | 61 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 : Fosforilasi Oksidatif..... | 11 |
| Gambar 2.2 : Regulasi HIF | 15 |
| Gambar 2.3 : Kation dan Anion Radikal..... | 16 |
| Gambar 2.4 : Diagram Orbital Dioksigen..... | 17 |
| Gambar 2.5 : Siklus Haber-Weiss..... | 17 |
| Gambar 2.6 : Reaksi Fenton..... | 18 |
| Gambar 2.7 : Reaksi NADPH..... | 18 |
| Gambar 2.8 : Reaksi Katalase | 25 |
| Gambar 2.9 : Reaksi Peroksidase Katalase | 25 |
| Gambar 2.10: Kerangka Teori | 27 |
| Gambar 2.11: Kerangka Konsep..... | 27 |
| Gambar 3.1: Alur Penelitian | 43 |
| Gambar 4. 1: Panjang Gelombang dan Absorbansi Optimum DPPH..... | 46 |
| Gambar 4. 2: Persentase Inhibisi Ekstrak Buah Aegle marmelos..... | 47 |
| Gambar 4. 3: Kurva Persentase Inhibisi Asam Askorbat..... | 48 |
| Gambar 4. 4: Kurva Standar Tanin | 49 |
| Gambar 4. 5: Kurva Standar Kuersetin | 51 |
| Gambar 4. 6: Angka Kematian Terhadap Konsentrasi Sampel | 52 |
| Gambar 4. 7: Kurva Standar Bovine Serum Albumin (BSA)..... | 55 |
| Gambar 4. 8: Aktivitas Spesifik Katalase Lisat Darah Cekok..... | 58 |
| Gambar 4. 9: Aktivitas Spesifik Katalase Lisat Darah Tidak Cekok..... | 59 |
| Gambar 4. 10: Aktivitas Spesifik Katalase Paru Cekok | 60 |
| Gambar 4. 11: Aktivitas Spesifik Katalase Paru Tidak Cekok | 61 |
| Gambar 4. 12: Aktivitas Katalase Lisat Darah Cekok dan Tidak Cekok | 62 |
| Gambar 4. 13: Aktivitas Katalase Paru Cekok dan Tidak Cekok | 63 |
| Gambar 4. 14: Korelasi Aktivitas Spesifik Paru Cekok dan Darah Cekok..... | 64 |
| Gambar 4. 15: Korelasi Aktivitas Spesifik Paru dan Darah Tidak Cekok..... | 65 |
| Gambar 4. 16: Gambaran Histologi Jaringan Paru Perlakuan Normoksia..... | 66 |
| Gambar 4. 17: Gambaran Histopatologi Jaringan Paru Hipoksia 14 Hari..... | 67 |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Oksigen (O_2) merupakan salah satu komponen gas terpenting dalam proses metabolisme. Oksigen berperan sebagai akseptor elektron terakhir dalam reaksi rantai transport elektron. Rantai transport elektron menggunakan lebih dari 90% dari konsumsi oksigen total. Pada rantai transport elektron, oksigen mendapatkan donor elektron dari *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen* (NADH) dan *Flavin Adenine Dinucleotide Dihydrogen* FAD(2H). Selain itu oksigen yang dikonsumsi digunakan pada reaksi yang dikatalisis oleh enzim-enzim yang menggunakan oksigen sebagai substrat, seperti oksidase dan oksigenase.¹ Pada kondisi normal (normoksia), $PaO_2 \sim 160\text{mmHg}$, saturasi oksigen (SaO_2) $\sim 93\%$, fraksi inspirasi O_2 ($Fi O_2$) ~ 0.21 . Jika kondisi terjadi dibawah nilai tersebut, dapat menyebabkan hipoksia, ataupun hiperoksia jika terjadi diatas nilai tersebut. Hipoksia patologis terjadi pada sel bila $PaO_2 \sim 8\text{mmHg}$ dan level oksigen pada jaringan $\sim 1\%$.²

Hipoksia merupakan suatu kondisi dimana oksigen dalam tubuh tidak tercukupi untuk melakukan fungsi fisiologis. Pada kondisi hipoksia, terjadi proses homeostatis oleh sel untuk beradaptasi terhadap stres, untuk mencegah ataupun memperbaiki kerusakan sel. Homeostatis yang terjadi banyak melibatkan mekanisme kompensasi pada regio sistemik, lokal, maupun tingkat seluler. Perubahan yang terjadi pada kondisi hipoksia, akan menimbulkan terjadinya perubahan seperti transkripsi gen, aktifitas protein, modifikasi pasca-translasi protein sebagai respon cepat untuk mengembalikan kondisi yang fisiologis, dan mendorong untuk terjadinya perbaikan pada sel atau jaringan yang rusak. Ketika proses homeostatis gagal, sel akan terpaan hipoksia terus-menerus sampai pada

akhirnya terjadi kematian sel.³ Hipoksia dapat memicu terbentuknya radikal bebas berlebihan pada mitokondria.⁴

Radikal bebas merupakan suatu atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan di orbital terluar. Senyawa ini sangat reaktif dan dapat mencetuskan reaksi berantai dengan mengekstrasi sebuah elektron dari molekul disekitarnya untuk melengkapi orbitalnya sendiri. Molekul radikal bebas hanya memiliki masa hidup yang singkat (sekitar 10^{-9} sampai 10^{-12} detik), sebelum molekul ini bergabung dengan molekul lain untuk mencapai suatu stabilitas.⁵ Sifat molekul radikal yang dapat mengekstrasi elektron dari molekul lain disekitarnya untuk mencapai stabilitas, dapat memicu terjadinya kerusakan pada biomolekul seperti protein, karbohidrat, asam nukleat dan lipid yang berada disekitar molekul radikal tersebut dengan cara mengambil elektron pada molekul tersebut.

Salah satu molekul radikal yang paling merusak dalam sistem biologis adalah golongan *Reactive Oxygen Species* (ROS), seperti hidroksil ($\text{OH}\cdot$), anion superoksida (O_2^-), dan hidrogen peroksida (H_2O_2).¹ Terbentuknya ROS didalam tubuh, dapat disebabkan oleh proses fisiologis, kondisi hipoksia dan hiperoksia. Normalnya, elektron yang di transfer melalui rantai transport elektron untuk mereduksi oksigen (O_2) menjadi air (H_2O) bocor sekitar 1-3% dari sistem tersebut dan memicu terbentuknya superoksida.⁶

Reactive oxygen species (ROS) dalam kadar tertentu berguna untuk adaptasi sel terhadap xenobiotik ataupun infeksi bakteri atau parasit.⁷ Dalam hal lain, ROS juga berguna sebagai vasodilator, dimana sel endotel mengeluarkan nitrit oksida ($\text{NO}\cdot$), selain itu $\text{NO}\cdot$ berperan sebagai *intercellular messenger* yang dapat menginduksi pelepasan berbagai neurotransmitter seperti asetilkolin, katekolamin, dan lain-lain.⁸ Kelebihan *Reactive oxygen species* (ROS) dalam kadar tertentu dapat dinetralkan oleh antioksidan melalui beberapa mekanisme. Namun, ketika suatu oksidan melebihi antioksidan didalam tubuh, akan memicu terjadinya stres oksidatif.⁶

Pengertian secara umum dari stres oksidatif pada tahun 1985 adalah sebuah gangguan dalam keseimbangan prooksidan-antioksidan, yang lebih mendukung

terhadap oksidan. Prooksidan dapat termasuk radikal bebas maupun non-radikal yang dihasilkan oleh enzim ataupun non-enzimatik. Perlu dicatat bahwa persepsi mengenai reaksi reduksi-oksidasi (redoks) pada sel hidup digunakan dalam proses mendasar regulasi redoks, secara kolektif disebut '*redox signaling*' dan '*redox control*.' Sehingga, pada tahun 2007 konsep dari stres oksidatif diperbaharui menjadi ketidak-simbangan antara oksidan dengan antioksidan yang mengarah kepada oksidan, yang menyebabkan gangguan pada '*redox signaling and control*' atau kerusakan pada tingkat molekuler.⁹

Stres oksidatif mengarah pada peningkatan oksidan seperti *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan pada lipid, protein maupun *deoxyribonucleic acid* (DNA).¹⁰ Indikasi terjadinya kerusakan oksidatif adalah terdapat peningkatan hasil oksidasi atau penurunan dari antioksidan. Beberapa hasil reaksi oksidasi dapat dijadikan biomarker dari stress oksidatif antara lain *malondialdehyde* (MDA), *4-hydroxynonenal* (4HNE), *8-iso-Prostaglandin F2alpha* (8-isoprostan), *Protein carbonyl content* (PCC), *8-hydroxdeoxyguanosine* (8-OHG), dan lain-lain.¹¹

Stres oksidatif berperan penting sebagai salah satu penyebab timbulnya berbagai penyakit, seperti neurodegeneratif yang merupakan suatu kondisi dimana sel saraf dari otak dan medulla spinalis mengarah pada kehilangan fungsinya (*ataxia*) atau disfungsi sensorik (*dementia*).¹² Pada paru-paru, keadaan stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya hipertensi pulmonal, dengan memicu terjadinya *remodeling* pada vaskular paru dan menyebabkan peningkatan tekanan pulmonal.⁹ Stres oksidatif dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), yakni suatu obstruksi pada paru-paru dengan karakteristik berupa pembatasan jumlah aliran udara persisten yang biasanya progresif dan berhubungan dengan respon inflamasi kronis yang meningkat pada saluran pernapasan dan paru-paru karena partikel asing ataupun gas.¹³ Ketidakseimbangan antara oksidan – antioksidan menjadi faktor yang signifikan pada *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD).¹⁴ *Chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) berhubungan juga dengan terjadinya hipertensi dari arteri pulmonal, hipoksemia, ataupun hiperkapnea.¹⁵

Untuk menghindari efek oksidan yang berbahaya bagi sel, tubuh mempunyai strategi untuk mencegah dan memperbaiki kerusakan oksidatif, yakni suatu sistem mekanisme pertahanan oleh antioksidan.¹⁶ Antioksidan sangat diperlukan tubuh untuk menyeimbangkan efek oksidan agar tidak terjadi stres oksidatif.⁶

Antioksidan dapat dibagi menjadi 2 golongan, yakni endogen dan eksogen. Antioksidan endogen sendiri dibagi menjadi 2, enzimatik dan non-enzimatik. Antioksidan endogen enzimatik seperti *superoxide dismutase* (EC.1.15.1.11), katalase (EC 1.11.1.6) dan glutathion peroksidase (EC 1.11.1.9), dan lain-lain. Antioksidan endogen non-enzimatik merupakan antioksidan seperti asam urat, dan glutathion (GSH) yang merupakan tripeptida (l- γ -glutamil-l-sisteinil-l-glisin) yang memiliki gugus Tiol (sulfhidril). Antioksidan eksogen seperti asam askorbat (vitamin C), α -tokoferol (vitamin E), *carotenoid*, fenolik, dan lain-lain. Antioksidan eksogen dapat diperoleh dalam bentuk sintetik maupun natural. Antioksidan natural diperoleh dari makanan seperti buah-buahan, ataupun sayuran.^{17,18}

Antioksidan eksogen dapat berupa produk dari '*secondary metabolites*' pada tanaman. Metabolit sekunder merupakan senyawa yang di sintesis oleh tumbuhan, mikrobia atau hewan melalui proses biosintesis yang digunakan untuk menunjang kehidupan tetapi tidak esensial.¹⁹ Metabolit sekunder yang berperan sebagai antioksidan ini dapat ditemukan diberbagai macam tanaman, termasuk pada buah Maja.²⁰

Buah maja memiliki bahasa latin *Aegle marmelos*. Berasal dari divisi Spermatophyta, dengan kelas Dicotyledoneae, Ordo Sapindales, Family Rutaceae, Genus *Aegle*, dengan nama Spesies *Aegle marmelos* (L.) Correa.^{21,22} *Aegle marmelos* tumbuh luas di beberapa wilayah negara Asia Tenggara dan Asia Selatan seperti Indonesia, India, Sri Lanka, Malaysia, dan Vietnam.²³

Diketahui bahwa pada hewan coba yang di induksi diabetes, menunjukkan tingkat peroksid lipid (LOO \cdot), hidrogen peroksida (H₂O₂), *thiobarbituric acid reactive substance* (TBARS), dan creatinin kinase (CK), serta laktat dehidrogenase (LDH) meningkat lalu kemudian menurun setelah diberikan ekstrak dari daun dan buah *Aegle marmelos*. Antioksidan seperti glutathion peroksidase (GSH-PX),

katalase (CAT), *superoxide dismutase* (SOD) menunjukkan peningkatan yang bergantung dosis dan penurunan peroksida lipid (LOO \cdot) karena pemberian dari ekstrak daun *Aegle marmelos*.²³

Melihat berbagai manfaat dari *Aegle marmelos*, maka peneliti ingin mengetahui pengaruh hipoksia terhadap antioksidan dengan mengukur aktivitas spesifik enzim katalase yang terdapat di darah dan paru hewan coba setelah pemberian ekstrak buah *Aegle marmelos*.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Pernyataan masalah

Belum diketahuinya efek dari buah Maja terhadap enzim antioksidan pada organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik.

1.2.2 Pertanyaan Masalah

1. Apakah kandungan metabolit sekunder ekstrak buah Maja ?
2. Berapakah kapasitas antioksidan total ekstrak buah Maja?
3. Berapakah kadar fenolik ekstrak buah Maja ?
4. Berapakah kadar flavonoid ekstrak buah Maja ?
5. Bagaimanakah toksisitas ekstrak buah Maja ?
6. Bagaimanakah aktivitas spesifik enzim katalase pada darah dan paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik dengan diberikan ekstrak buah Maja ?
7. Bagaimanakah aktivitas spesifik enzim katalase pada darah dan organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik tanpa diberikan ekstrak buah Maja ?
8. Bagaimanakah aktivitas spesifik enzim katalase darah dan paru yang diinduksi hipoksia sistemik kronik pada kelompok yang diberikan ekstrak buah dibandingkan dengan tidak diberikan ekstrak buah Maja ?
9. Bagaimana hubungan antara aktivitas spesifik enzim katalase darah dengan organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah diberikan ekstrak buah Maja ?

10. Bagaimana hubungan antara aktivitas spesifik enzim katalase darah dengan organ paru tikus yang di induksi hipoksia sistemik kronik tanpa diberikan ekstrak buah Maja ?
11. Bagaimana gambaran patologi anatomi organ paru pada tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah diberikan ekstrak buah Maja ?

1.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat penurunan aktivitas spesifik enzim katalase pada darah dan organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik dengan diberikan ekstrak maupun tidak diberikan ekstrak buah Maja.
2. Terdapat perbedaan penurunan aktivitas spesifik enzim katalase darah dan organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik pada kelompok yang diberikan ekstrak dibandingkan dengan tidak diberikan ekstrak buah Maja.
3. Terdapat korelasi antara aktivitas spesifik enzim katalase pada darah dengan organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik yang diberikan ekstrak maupun tidak diberikan ekstrak buah Maja.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Diketuinya efek dari buah Maja terhadap enzim antioksidan pada darah dan organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kandungan metabolit sekunder ekstrak buah Maja.
2. Mengetahui kapasitas antioksidan total ekstrak buah Maja.
3. Mengetahui kadar fenolik ekstrak buah Maja.
4. Mengetahui kadar flavonoid ekstrak buah Maja.
5. Mengetahui toksisitas ekstrak buah Maja.
6. Mengetahui aktivitas spesifik enzim katalase pada darah dan paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik dengan diberikan ekstrak buah Maja.

7. Mengetahui aktivitas spesifik enzim katalase pada darah dan organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik tanpa diberikan ekstrak buah Maja.
8. Mengetahui aktivitas spesifik enzim katalase darah dengan paru yang diinduksi hipoksia sistemik kronik pada kelompok yang diberikan ekstrak buah dibanding dengan tidak diberikan ekstrak buah Maja.
9. Mengetahui hubungan antara aktivitas spesifik enzim katalase darah dan organ paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik setelah diberikan ekstrak buah Maja.
10. Mengetahui hubungan antara aktivitas spesifik enzim katalase darah dan organ paru tikus yang di induksi hipoksia sistemik tanpa diberikan ekstrak buah Maja.
11. Mengetahui gambaran histopatologi organ paru pada tikus tikus yang di induksi hipoksia sistemik kronik dengan diberikan dan tidak diberikan ekstrak buah Maja.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi peneliti

1. Hasil penelitian dapat dijadikan bahan untuk penelitian lebih lanjut.
2. Dapat mengaplikasikannya ilmu yang didapat mengenai penelitian, terutama yang berkaitan dengan efek antioksidan buah maja (*Aegle marmelos*) untuk mengatasi stres oksidatif yang dipicu hipoksia.
3. Tanaman buah maja (*Aegle marmelos*) dapat diaplikasikan oleh masyarakat sebagai tanaman obat khususnya sebagai antioksidan alami.