

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada masa yang modern ini lingkungan yang rusak dan gaya hidup yang serba instan, membuat tubuh banyak terpapar oleh Radikal bebas yang berperan dalam berbagai mekanisme penyakit. Radikal bebas terbentuk berlebih dari serangkaian mekanisme untuk menghasilkan *Adenosine Triphosphate* (ATP) di dalam mitokondria sel menjadi reaktif yang dinamakan *Reactive Oxygen Species* (ROS).<sup>1,2</sup>

Umumnya, ROS diproduksi sebagai bagian dari fungsi seluler normal, contohnya: anion superoksida. Untuk mengimbangi produksi ROS, maka tubuh memerlukan antioksidan, bila tingkat antioksidan dalam tubuh tidak mencukupi maka akan menginduksi produksi ROS yang berlebihan dengan meningkatkan *aktivitas free radical-producing enzymes*, menurunkan *aktivitas free radical-removing enzymes*. Hal tersebut dapat menyebabkan stres oksidatif.<sup>3</sup>

Stres oksidatif dianggap sebagai komponen penting dari berbagai penyakit, peningkatan pemahaman tentang berbagai penyakit dan reaksi redoks telah menghasilkan cara yang lebih spesifik dan sensitif untuk mengukur stres oksidatif, yang sangat beragam dan sangat rendah jumlahnya. Karena keragaman yang luas dalam hubungan antara stres oksidatif dengan penyakit maka pemilihan biomarker yang tepat harus dipertimbangkan. Sejumlah besar metode telah dikembangkan dan digunakan untuk mendeteksi stres oksidatif yang akan digunakan untuk menentukan luas dan sifat stres oksidatif, salah satu biomarkernya adalah malondialdehid (MDA).<sup>4</sup>

Banyak metode yang tersedia untuk mendeteksi MDA. Antibodi terhadap MDA yang terikat pada berbagai asam amino telah dikembangkan dan digunakan, dimana keberadaan MDA terdeteksi pada sel dan jaringan bersamaan dengan terjadinya perubahan morfologi. Sejak Spiteller<sup>5</sup> meninjau keterlibatan peroksidasi lipid dalam berbagai penyakit kronis, produk akhir oksidasi lipid muncul sebagai penanda stres oksidatif, dengan MDA termasuk yang paling

banyak diteliti.<sup>4</sup> Berdasarkan karakteristik MDA, kadar MDA dalam plasma yang tinggi dapat menyebabkan beban ginjal meningkat dan menstimulasi peningkatan stres oksidatif dalam tubuh manusia, yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi ginjal seiring bertambahnya usia sehingga meningkatkan resiko penyakit ginjal.<sup>6</sup>

Ginjal berperan dalam pengaturan produksi *Erythropoietin* (EPO) yang di stimulasi pada saat terjadinya perubahan kadar oksigen, karena itu ginjal sangat sensitif terhadap perubahan kadar oksigen. Karena kepekaan ginjal terhadap perubahan kadar oksigen maka ginjal menjadi rentan terhadap terjadinya kerusakan akibat stres oksidatif yang dikarenakan penurunan suplai oksigen ke ginjal. Kerusakan yang terjadi akan menimbulkan berbagai penyakit pada ginjal seperti *ischemic acute renal failure*, *nephrotoxic acute kidney injury*, *radiocontrast nephropathy*, *acute glomerulonephritis*, dan *Chronic Kidney Disease* (CKD).<sup>7</sup> Penyakit-penyakit pada ginjal tersebut dapat di cegah dengan antioksidan.<sup>3</sup>

Banyak senyawa telah digambarkan sebagai antioksidan, yaitu senyawa dengan *free sulfhydryl groups*, termasuk *N-acetylcysteine* (NAC) dan *lipoic acid*, senyawa dengan *multiple double bonds* dan konjugasi (misalnya *carotenoids*, *tocopherols* dan *retinoids*, dll) dan *polyphenols* (misalnya *epicatechingallate* dan *quercetin*, dll) . Senyawa yang menghambat pembentukan ROS (yaitu *NADPH oxidase inhibitors*), *xanthine oxidase inhibitors* dan senyawa yang menginduksi pertahanan oksidan (misalnya., *Nrf2 activation-sulforaphane*, dan lain-lain) juga telah dimasukkan kategori ini. Antioksidan ada yang berasal dari dalam tubuh (endogen) dan juga luar tubuh (eksogen). Salah satu sumber antioksidan eksogen terdapat pada buah-buahan , salah satunya adalah *Aegle marmelos* (buah maja).<sup>8</sup>

*Aegle marmelos* (maja), umumnya dikenal sebagai bael, adalah pohon spinous termasuk ke dalam keluarga Rutaceae. Buah ini banyak ditemukan di India, Bangladesh, Myanmar dan Sri Lanka. *Aegle marmelos* memiliki tempat penting dalam sistem pengobatan tradisional. Buah, daun, akar, kulit kayu, dan bunga sangat dihargai dalam pengobatan *Ayurvedic* di India. Sebenarnya, sesuai dengan Charaka (1500 SM) tidak ada obat yang lebih lama atau lebih dikenal atau dihargai oleh penduduk India daripada *Aegle marmelos*. Bubuk buah *Aegle*

*marmelos* mengandung banyak senyawa fungsional dan bioaktif seperti karotenoid, fenol, alkaloid, coumarin, flavonoid, dan terpenoid. Selain itu, juga mengandung banyak vitamin dan mineral termasuk vitamin C, vitamin A, tiamin, riboflavin, niasin, kalsium, dan fosfor. Selain itu, lebih dari 100 senyawa telah diisolasi dari ekstrak buah *Aegle marmelos*. Karena adanya senyawa bioaktif ini, *Aegle marmelos* ditemukan sebagai salah satu makanan tambahan penting yang digunakan dalam pengobatan tradisional.<sup>9</sup>

Oleh karena pada masa kini lingkungan banyak polusi, sehingga manusia kurang menghirup oksigen yang mengakibatkan hipoksia dan timbul stres oksidatif, dan masyarakat masa kini suka mengonsumsi buah *Aegle marmelos* yang digunakan sebagai pengobatan tradisional, maka penelitian dilakukan untuk mengetahui efeknya terhadap stres oksidatif pada organ ginjal. Diharapkan dengan pemberian buah ini dapat mengurangi peningkatan resiko penyakit ginjal yang diakibatkan oleh stres oksidatif.

## **1.2 Rumusan Masalah**

### **1.2.1 Pernyataan Masalah**

Belum diketahui pengaruh pemberian ekstrak buah maja terhadap marker stres oksidatif pada ginjal dan darah tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi hipoksia sistemik kronik.

### **1.2.2 Pertanyaan Masalah**

1. Bagaimana uji fitokimia kualitatif terhadap ekstrak buah maja?
2. Bagaimana kadar fenolik dan flavonoid dari ekstrak buah maja?
3. Bagaimana kapasitas total antioksidan ekstrak buah maja?
4. Bagaimana toksisitas dari ekstrak buah maja?
5. Apakah terdapat perubahan kadar MDA pada ginjal dan darah tikus baik pada kelompok yang dicekok maupun tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia dibandingkan normoksia?
6. Bagaimana perbandingan kadar MDA pada ginjal dan darah tikus pada kelompok yang dicekok dan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia?

7. Apakah terdapat korelasi antara kadar MDA pada ginjal dengan darah tikus pada kelompok yang dicekok dan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia?
8. Bagaimana gambaran patologi anatomi ginjal tikus yang dicekok dan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia?

### **1.3 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat perubahan kadar MDA pada ginjal dan darah tikus baik pada kelompok yang dicekok dan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia dibandingkan normoksia.
2. Terdapat perbedaan bermakna kadar MDA pada ginjal dan darah tikus pada kelompok yang dicekok dengan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia.
3. Terdapat korelasi antara kadar MDA pada ginjal dengan darah tikus pada kelompok yang dicekok dan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia.

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah maja terhadap marker stres oksidatif pada ginjal dan darah tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi hipoksia sistemik kronik.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui uji fitokimia kualitatif terhadap ekstrak buah maja.
2. Mengetahui kadar fenolik dan flavonoid dari ekstrak buah maja.
3. Mengetahui kapasitas total antioksidan dari ekstrak buah maja.
4. Mengetahui toksisitas dari ekstrak buah maja.
5. Mengetahui perubahan kadar MDA pada ginjal dan darah tikus baik pada kelompok yang dicekok dan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia dibandingkan normoksia.

6. Mengetahui perbandingan kadar MDA pada ginjal dan darah tikus pada kelompok yang dicekok dengan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia.
7. Mengetahui korelasi antara kadar MDA pada ginjal dan darah tikus pada kelompok yang dicekok dan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia.
8. Mengetahui gambaran patologi anatomi ginjal tikus yang dicekok dan tidak dicekok ekstrak buah maja setelah dihipoksia.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Bagi Peneliti**

Dapat mengetahui dan mengaplikasikan hasil penelitian didalam bidang kedokteran.

### **1.5.2 Bagi Masyarakat**

Dapat dijadikan pedoman bagi penelitian-penelitian mengenai hipoksia, kadar malondialdehid (MDA) dan buah maja di masa yang akan datang serta pedoman kesehatan bagi orang-orang awam mengenai manfaat buah maja.