

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Semua makhluk hidup membutuhkan oksigen untuk bernafas, sehingga oksigen mempunyai peran yang sangat penting terhadap kelangsungan hidup setiap manusia.<sup>1</sup> Oksigen merupakan senyawa kimia kedua terbanyak di atmosfer setelah nitrogen dan bersifat tidak memiliki bau, warna dan rasa. Selain itu, Oksigen berperan penting terhadap metabolisme aerob yang terjadi di dalam mitokondria untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP (adenosin trifosfat) melalui suatu proses fosforilasi oksidatif yang berguna dalam mempertahankan hidup dan menjalankan fungsinya.<sup>2,3</sup> Oksigen yang terdapat pada tubuh manusia mempunyai peran fisiologis dalam melakukan berbagai proses penting untuk menjalankan metabolisme karbohidrat, protein, lemak, serta regulasi keseimbangan asam basa, dan sistem imunitas.<sup>4</sup>

Keadaan kekurangan oksigen dapat menyebabkan gangguan pada proses metabolisme tubuh, ditandai dengan kondisi hipoksia yang dapat berdampak pada kematian jaringan dan mengancam kelangsungan hidup.<sup>5</sup> Gangguan hambatan pada proses fosforilasi oksidatif dan peningkatan aktivitas glikolisis anaerobik diakibatkan apabila tubuh kekurangan oksigen.<sup>6</sup> Keadaan rendahnya kadar oksigen di dalam sel atau jaringan dibawah batas fisiologis disebut dengan hipoksia.<sup>7</sup> Kondisi suatu hipoksia akan menginduksi peningkatan pembentukan dan pelepasan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dari dalam mitokondria.<sup>8</sup>

Spesies radikal bebas (ROS) merupakan atom atau molekul yang tidak mempunyai pasangan elektron pada orbit luarnya dan bersifat sangat reaktif terhadap molekul lain, yaitu dengan merusak struktur tersebut.<sup>9</sup> *Reactive Oxygen Species* (ROS) ini dapat menyebabkan kerusakan makromolekul seperti asam deoksiribonukleat (DNA), asam ribonukleat (RNA), protein dan lipid pada tubuh.<sup>10</sup> Peningkatan ROS dipengaruhi oleh reperfusi oksigen pasca hipoksia, metabolisme oksigen, oksidasi hemoglobin dan lain-lain.<sup>11</sup> *Reactive Oxygen Species* dalam jumlah yang normal mempunyai peran fisiologis bagi tubuh, yaitu

sebagai respon seluler sistem imunitas terhadap sitokin, invasi oleh bakteri, serta proses fertilisasi dan biosintesis hormon.<sup>12</sup>

Otak merupakan organ vital yang sangat bergantung pada pasokan darah cukup dan konstan untuk mengirimkan oksigen, glukosa, dan nutrisi lainnya yang bertujuan memenuhi kebutuhan metabolit neuron aktif.<sup>13</sup> Selain itu, otak juga merupakan organ yang rentan terhadap pengaruh dari peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Pembentukan radikal bebas yang berlebihan seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat menyebabkan suatu kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan ketidakseimbangan jumlah antara antioksidan dengan radikal bebas (oksidan), dimana terjadi berkurangnya produksi antioksidan dan peningkatan produksi radikal bebas (oksidan). Kondisi stres oksidatif mempunyai peranan besar sebagai penyebab dan terhadap patofisiologi penyakit neurodegeneratif pada otak, seperti Alzheimer, Parkinson, multiple sklerosis, serta *neuroaging* (penuaan).<sup>14,15</sup>

Tubuh manusia akan mempertahankan keseimbangan jumlah antara antioksidan dengan radikal bebas (oksidan), sehingga kerusakan sel akibat radikal bebas dapat dicegah. Antioksidan adalah senyawa reduktan yang dapat menghambat reaksi oksidasi. Terdapat 2 jenis antioksidan, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen merupakan antioksidan yang berasal dari tubuh, dibagi menjadi 4 tipe, yaitu enzimatis (SOD, GPX, GPR dan katalase), non-enzimatis (asam urat, asam askorbat, dan GSH), prekursor antioksidan (N-asetil sistein), dan kofaktor antioksidan (selenium dan koenzim Q). Antioksidan eksogen merupakan antioksidan yang berasal dari luar tubuh, dibagi menjadi 2 tipe menurut sumbernya, yaitu alami (antioksidan yang berasal dari tumbuhan) dan sintesis (antioksidan yang dibentuk secara sintetik melalui proses kimia).<sup>16,17</sup>

Sumber antioksidan eksogen alami yang digunakan pada penelitian ini adalah daun ara (*Ficus auriculata* L.). Kandungan antioksidan yang tinggi pada daun ara terlihat dari temuan adanya kadar senyawa fenolik dan flavonoid yang tinggi.<sup>18</sup> Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mempelajari dan mengetahui pengaruh antioksidan eksogen alami pada daun ara terhadap

perubahan kadar glutathion (GSH) darah dan otak tikus (*Sprague-Dawley*) yang diinduksi hipoksia sistemik kronik.

## **1.2 Rumusan Masalah**

### 1.2.1 Pernyataan Masalah

Belum diketahui pengaruh pemberian ekstrak daun ara terhadap antioksidan GSH pada darah otak tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik.

### 1.2.2 Pertanyaan Masalah

1. Berapakah aktivitas antioksidan total pada daun ara?
2. Berapakah kadar fenolik dan flavonoid yang terkandung pada daun ara?
3. Berapakah nilai toksisitas pada daun ara?
4. Apakah terjadi perubahan pada kadar GSH darah dan kadar GSH otak antara kelompok tikus kontrol (normoksia) dengan kelompok tikus yang diinduksi hipoksia (1 hari, 3 hari, dan 7 hari) setelah diberi ekstrak daun ara dosis 300 mg/kgBB? (kelompok tikus A)
5. Apakah terjadi perubahan pada kadar GSH darah dan kadar GSH otak antara kelompok tikus kontrol (normoksia) dengan kelompok tikus yang diinduksi hipoksia (1 hari, 3 hari, dan 7 hari) setelah diberi ekstrak daun ara dosis 150 mg/kgBB? (kelompok tikus B)
6. Apakah terdapat korelasi antara kadar GSH darah dan kadar GSH otak pada tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah diberi ekstrak daun ara dosis 300 mg/kgBB? (kelompok tikus A)
7. Apakah terdapat korelasi antara kadar GSH darah dan kadar GSH otak pada tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah diberi ekstrak daun ara dosis 150 mg/kgBB? (kelompok tikus B)
8. Apakah terjadi perubahan struktur otak tikus secara mikroskopik yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah pemberian ekstrak daun ara?

### **1.3 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat penurunan kadar GSH otak dan kadar GSH darah antara kelompok tikus kontrol (normoksia) dengan kelompok tikus yang diinduksi hipoksia (1 hari, 3 hari, dan 7 hari) setelah diberi ekstrak daun ara dosis 300 mg/kgBB. (kelompok tikus A)
2. Terdapat penurunan kadar GSH otak dan kadar GSH darah antara kelompok tikus kontrol (normoksia) dengan kelompok tikus yang diinduksi hipoksia (1 hari, 3 hari, dan 7 hari) setelah diberi ekstrak daun ara dosis 150 mg/kgBB. (kelompok tikus B)
3. Terdapat korelasi antara kadar GSH darah dan kadar GSH otak pada tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah diberi ekstrak daun ara dosis 300 mg/kgBB. (kelompok tikus A)
4. Terdapat korelasi antara kadar GSH darah dan kadar GSH otak pada tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah diberi ekstrak daun ara dosis 150 mg/kgBB. (kelompok tikus B)

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun ara terhadap perubahan kadar antioksidan GSH otak dan darah tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui aktivitas antioksidan total pada daun ara.
2. Mengukur dan mengetahui kadar fenolik dan flavonoid yang terkandung pada daun ara.
3. Mengetahui nilai toksisitas pada daun ara.
4. Mengetahui perubahan pada kadar GSH darah dan kadar GSH otak antara kelompok tikus kontrol (normoksia) dengan kelompok tikus yang diinduksi hipoksia (1 hari, 3 hari, dan 7 hari) setelah diberi ekstrak daun ara dosis 300 mg/kgBB. (kelompok tikus A)

5. Mengetahui perubahan pada kadar GSH darah dan kadar GSH otak antara kelompok tikus kontrol (normoksia) dengan kelompok tikus yang diinduksi hipoksia (1 hari, 3 hari, dan 7 hari) setelah diberi ekstrak daun ara dosis 150 mg/kgBB. (kelompok tikus B)
6. Mengetahui korelasi antara kadar GSH darah dan kadar GSH otak pada tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah diberi ekstrak daun ara dosis 300 mg/kgBB. (kelompok tikus A)
7. Mengetahui korelasi antara kadar GSH darah dan kadar GSH otak pada tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah diberi ekstrak daun ara dosis 150 mg/kgBB. (kelompok tikus B)
8. Mengetahui perubahan struktur otak tikus secara mikroskopik yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah pemberian ekstrak daun ara.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Menambah pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran mengenai hubungan pemberian ekstrak daun ara terhadap kadar antioksidan GSH pada otak dan darah.
2. Diharapkan daun ara dapat dijadikan sebagai sumber alternatif antioksidan eksternal alami.
3. Menemukan pengobatan untuk pencegahan kerusakan organ akibat hipoksia.
4. Menambah pengetahuan masyarakat dalam meningkatkan kesehatan dimasa depan.
5. Hasil penelitian ini dapat dijadikan referensi dalam penelitian lebih lanjut tentang daun ara sebagai antioksidan alami.