

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Oksigen sebagai salah satu komponen utama respirasi sel sangat dibutuhkan untuk mempertahankan kelangsungan hidup seluruh sel tubuh. Oksigen yang masuk ke paru-paru kemudian berdifusi dari alveolus ke dalam darah untuk di transportasikan ke seluruh tubuh kemudian terikat pada protein yang disebut hemoglobin dan kemudian dibawa ke jaringan. Di dalam sel terjadi proses fosforilasi oksidatif dimana oksigen berperan sebagai akseptor elektron di mitokondria dan menghasilkan energi berupa molekul ATP yang diperlukan sel tubuh untuk melakukan berbagai aktivitas dan memelihara efektivitas segala fungsi tubuh. Penurunan kadar O<sub>2</sub> menimbulkan hipoksia, yang kemudian dapat menyebabkan kematian sel dan jaringan.<sup>1</sup>

Keadaan hipoksia meningkatkan pembentukan ROS yang dihasilkan oleh mitokondria yang mengakibatkan stres oksidatif pada sel. ROS terdiri dari radikal bebas (superoksida, hidrogen peroksida, hidroksil radikal, hidroperoksil radikal, dan oksigen singlet).<sup>1,2</sup> Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai atom atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tak berpasangan dalam orbit terluar. Jumlah ganjil elektron dari radikal bebas membuatnya tidak stabil, berumur pendek, dan sangat reaktif.<sup>2</sup> Karena reaktivitasnya yang tinggi, radikal bebas dapat menarik elektron dari senyawa lain untuk mencapai stabilitas. Dengan demikian molekul yang diserang kehilangan elektronnya dan menjadi radikal bebas yang baru, yang akhirnya dapat merusak sel hidup.<sup>3,4</sup>

Pada keadaan normal terjadi keseimbangan antara pembentukan ROS dan aktivitas antioksidan di dalam sel. Jika keseimbangan tersebut terganggu akan menimbulkan stres oksidatif yang akan bereaksi dan memodifikasi struktur molekul lipid, karbohidrat, protein, DNA dan RNA.<sup>4</sup> Secara tidak langsung ROS mengganggu pensinyalan seluler dan pengaturan ekspresi gen. Selain itu, stres oksidatif dapat merusak organ, salah satunya adalah paru.

Dalam keadaan normal ROS diproduksi di mitokondria (utama) dan sitoplasma.<sup>4,5</sup> Namun produksi ROS akan meningkat jika jaringan mengalami

hipoksia. Paru merupakan organ utama yang berfungsi untuk pertukaran gas O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub> secara difusi ke dalam darah. Paru merupakan organ yang sering terpapar O<sub>2</sub>, oleh karena itu sering menjadi sasaran radikal bebas yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit paru.<sup>5,6</sup> Paru memiliki peran penting dalam proses pertukaran gas O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub> secara ventilasi, difusi, dan perfusi. Pada kondisi hipoksia, akan terjadi mekanisme kompensasi berupa inflamasi dan vasokonstriksi. *Hypoxic pulmonary vasoconstriction* terjadi karena gangguan pada sistem sirkulasi paru terutama terjadi pada arteri pulmonalis. Sedangkan inflamasi dapat berkembang menjadi hipertensi pulmonal akibat meradanginya pembuluh darah arteri di paru-paru akibat peningkatan pro-inflamatori enzim seperti NADPH oksidase, xanthine oksidase, dan siklooksigenase yang meningkatkan akumulasi sitokin dan sel darah seperti neutrofil dan limfosit.<sup>4,6</sup> Penyakit paru lainnya yang disebabkan oleh stres oksidatif yaitu asma bronkial, PPOK, *acute lung injury*, fibrosis pulmonal, sindrom distress pernafasan akut, dan kanker paru.<sup>6</sup> Kerusakan lipid yang disebabkan oleh radikal bebas menyebabkan proses peroksidasi lipid PUFA dan menghasilkan MDA.<sup>7</sup>

MDA adalah produk sekunder utama pada proses peroksidasi PUFA. Kadar MDA yang meningkat dapat dijadikan petunjuk atau marker yang dilepaskan akibat radikal bebas di dalam tubuh dan kadarnya dapat diukur menggunakan uji tiobarbiturat.<sup>7</sup> Untuk mencegah keadaan stres oksidatif maka dibutuhkan keseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan.

Antioksidan diketahui memiliki peranan dalam menetralkan radikal bebas dengan cara menyumbangkan elektron ke radikal bebas untuk menghentikan reaksi berantai sehingga mengurangi kemampuannya untuk merusak makromolekul sel. Antioksidan banyak ditemui di mitokondria, termasuk GSH, enzim seperti SOD dan glutathione peroksidase yang terletak di kedua sisi membran untuk meminimalisir stres oksidatif dan peningkatan ROS.<sup>8,9</sup> Antioksidan dibagi menjadi antioksidan endogen (yang diproduksi di dalam tubuh) dan antioksidan eksogen (diluar tubuh). Contoh antioksidan endogen adalah glutathione, asam urat, dan ubiquinol.<sup>9</sup> Antioksidan eksogen dapat diperoleh dari tanaman salah satunya daun rasberi (*Rubus idaeus* L). Tanaman ini dikenal kaya akan senyawa bioaktif yang baik dan memiliki kadar antioksidan yang tinggi seperti flavonoid, fenolik, dan alkaloid.<sup>10</sup>

Berdasarkan penelitian, senyawa golongan fenolik menunjukkan aktivitas antioksidan yang poten.<sup>10,11</sup> Pengujian aktivitas antioksidan dilakukan dengan metode DPPH, sedangkan uji toksisitas dari tanaman ini dilakukan menggunakan uji toksisitas dengan metode BSLT. Penelitian dilengkapi dengan uji tentang profil fitokimia dari tanaman *Rubus idaeus* L. Di negara lain, daun rasberi sering dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional seperti untuk pengobatan diare, menghilangkan nyeri kram menstruasi, dan obat kumur untuk mulut yang bersifat antibakterial dan anti-inflamasi.<sup>11</sup> Berbagai penelitian menunjukkan manfaat dari tanaman rasberi.

Oleh karena itu, peneliti merasa perlu untuk mengetahui pengaruh hipoksia terhadap organ paru tikus *Sprague-Dawley* setelah pemberian ekstrak daun rasberi (*Rubus idaeus* L).

## **1.2 Rumusan Masalah**

### **1.2.1 Pernyataan Masalah**

Kurangnya pengetahuan tentang efek antioksidan ekstrak daun rasberi (*Rubus idaeus* L) terhadap marker MDA akibat stres oksidatif pada darah dan paru tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi hipoksia.

### **1.2.2 Pertanyaan Masalah**

1. Bagaimana profil fitokimia ekstrak daun rasberi?
2. Berapa besar kapasitas antioksidan ekstrak daun rasberi?
3. Berapa besar kadar alkaloid total dan fenolik total dalam ekstrak daun rasberi?
4. Berapa besar nilai toksisitas ekstrak daun rasberi?
5. Bagaimana kadar MDA paru dan darah tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi hipoksia pada yang diberi ekstrak daun rasberi jika dibandingkan dengan tikus yang tidak diberikan ekstrak?
6. Bagaimana kadar MDA pada paru dan darah tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi hipoksia antara kelompok yang diberikan ekstrak daun rasberi dengan yang tidak diberikan ekstrak daun rasberi?

7. Bagaimana korelasi antara kadar MDA pada paru dan darah tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi hipoksia pada tikus yang diberi ekstrak daun rasberi dan tidak diberi ekstrak daun rasberi?
8. Apakah pada perlakuan hipoksia sistemik kronik terdapat perubahan secara makroskopik dan mikroskopik pada jaringan paru tikus *Sprague-Dawley*?

### **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terjadi penurunan kadar MDA darah dan paru tikus *Sprague-Dawley* pada kelompok yang diberikan ekstrak daun rasberi dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi ekstrak daun rasberi dan terdapat korelasi kadar MDA darah dan paru yang dicekok dengan yang tidak dicekok.

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1. Tujuan Umum Penelitian**

Mengetahui pengaruh hipoksia sistemik kronik terhadap kadar MDA darah dan paru tikus setelah pemberian ekstrak daun rasberi.

#### **1.4.2. Tujuan Khusus Penelitian**

1. Mengetahui profil fitokimia ekstrak daun rasberi
2. Menguji kapasitas antioksidan ekstrak daun rasberi
3. Mengukur kadar alkaloid total dan fenolik total dalam ekstrak daun rasberi
4. Menghitung toksisitas ekstrak daun rasberi
5. Mengetahui hubungan antara perubahan kadar MDA paru tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi hipoksia sistemik kronik setelah pemberian ekstrak daun rasberi dan korelasi kadar MDA darah dan paru yang dicekok dengan yang tidak dicekok.
6. Melihat perubahan secara makroskopik dan mikroskopik jaringan paru tikus *Sprague-Dawley*.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat dalam:

1. Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai patofisiologi kerusakan paru akibat stres oksidatif
2. Menambah pengetahuan dibidang biokimia dan biologi molekuler mengenai pengaruh ekstrak daun raspberi terhadap kadar MDA paru tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik
3. Sebagai acuan penelitian selanjutnya yang mengkaji manfaat ekstrak daun rasberi
4. Sebagai jembatan penelitian antara penelitian preklinis dan klinis.