

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit kronis dengan jumlah penderita yang terus mengalami peningkatan tajam secara global. Tahun 2013, *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan sebanyak 8,3% penduduk dewasa (382 juta orang) menderita diabetes dan jumlah ini akan terus meningkat hingga lebih dari 592 juta orang dalam kurun waktu kurang dari 25 tahun.<sup>1</sup>

Stres oksidatif memegang peranan penting dalam patogenesis penyakit diabetes serta komplikasi yang menyertainya, baik komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler.<sup>2-4</sup> Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pada penyakit diabetes terdapat peningkatan produksi radikal bebas serta penurunan sistem pertahanan antioksidan.<sup>3,5-7</sup> Radikal bebas bersifat tidak stabil dan sangat reaktif, apabila kadarnya terus meningkat melebihi kemampuan tubuh untuk menanggulangnya akan menyebabkan terjadinya kerusakan pada molekul-molekul penting dalam tubuh seperti protein, lipid dan asam nukleat yang kemudian dapat menyebabkan kerusakan sel, meningkatnya peroksidasi lipid, oksidasi protein dan berkembangnya proses resistensi insulin. Kondisi inilah yang kemudian mendorong terjadinya berbagai komplikasi pada diabetes mellitus.<sup>7,8</sup>

Peroksidasi lipid merupakan suatu proses dimana radikal bebas menyerang struktur lipid yang mengandung ikatan ganda antara atom karbon dengan atom karbon, terutama struktur *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) yang terdapat pada membran sel. Proses ini dimulai dengan terbentuknya radikal lipid berinti karbon (*unsaturated lipid radical*) pada lapisan fosfolipid membran sel yang selanjutnya akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal bebas baru yaitu radikal lipid peroksil (*lipid peroxy radical*). Radikal peroksil bersifat sangat reaktif dan dapat menyerang asam lemak disekitarnya membentuk lipid hidroperoksida dan radikal lipid berinti karbon yang baru. Lipid hidroperoksida dapat mengalami degradasi lebih lanjut menghasilkan produk akhir utama berupa malondialdehid (MDA).<sup>9,10</sup> Studi eksperimental dengan menggunakan model tikus diabetes menunjukkan terjadinya peningkatan kadar MDA plasma secara signifikan dibandingkan dengan tikus normal.<sup>6</sup> Kalaivanam *et al* membandingkan 60 pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan 60 orang tanpa penyakit diabetes sebagai kontrol menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes memiliki kadar MDA plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol.<sup>11</sup> Beberapa penelitian klinis lainnya juga menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar MDA pada pasien dengan diabetes mellitus.<sup>5,12</sup>

Selain lipid, biomolekul penting lainnya yang juga menjadi salah satu target potensial dari *reactive oxygen species* (ROS) adalah protein. Reaksi antara ROS dengan protein dapat terjadi baik secara langsung maupun tidak langsung melalui beberapa jalur oksidatif yang menghasilkan derivat karbonil (protein karbonil/PCO)

yang bersifat sangat reaktif.<sup>13</sup> Protein karbonil muncul pada tahap awal dan terus bertahan di dalam sirkulasi dalam jangka waktu yang lama, memiliki struktur kimia yang stabil sehingga dapat dengan mudah dideteksi dan hingga saat ini umum digunakan sebagai biomarker dari oksidasi protein.<sup>14,15</sup> Penelitian klinis menunjukkan bahwa pada pasien diabetes tipe 1 dan 2, dengan atau tanpa komplikasi terdapat peningkatan kadar PCO plasma secara bermakna bila dibandingkan dengan subjek normal.<sup>16-18</sup> Peningkatan kadar MDA dan PCO pada penyakit diabetes menunjukkan bahwa peroksidasi lipid serta oksidasi protein terlibat dalam patogenesis penyakit ini.<sup>14</sup>

Tikus *Sprague dawley* memiliki kemampuan metabolik yang relatif cepat sehingga lebih sensitif jika digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan kondisi metabolik tubuh.<sup>19,20</sup> Induksi diabetik dilakukan dengan cara memberikan injeksi intraperitoneal *streptozotocin* (STZ) dosis tunggal yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel beta pankreas dan memicu terjadinya diabetes mellitus tipe I.<sup>20,21</sup>

Alga coklat genus *Sargassum* merupakan salah satu jenis rumput laut yang terdapat dalam jumlah melimpah dan tersebar luas diperairan tropis, termasuk Indonesia. Hasil ekstraksi *Sargassum* sp. berupa alginat telah banyak digunakan dalam industri makanan, farmasi dan peternakan.<sup>22,23</sup> Alga coklat mengandung komponen bioaktif yang berpotensi sebagai sumber antioksidan alami berupa senyawa polifenol golongan flavonoid dan phlorotannin.<sup>24-26</sup> Kemampuan senyawa

polifenol sebagai antioksidan sangat terkait dengan keberadaan gugus hidroksil (OH) pada struktur cincin fenol yang berperan sebagai penangkap elektron dan dengan demikian berperan sebagai pembersih radikal bebas, terutama radikal peroksil dan radikal hidroksil.<sup>27</sup> *Sargassum* sp. yang dikenal di Indonesia ada sekitar 12 spesies, salah satunya adalah *Sargassum duplicatum*. Pemeriksaan fitokimia *Sargassum duplicatum* oleh Ristyana IP<sup>28</sup> menunjukkan bahwa *Sargassum duplicatum* mengandung senyawa alkaloid, triterpenoid, steroid, saponin, fenol, flavonoid dan kuinon. Hardoko *et al*<sup>29</sup> melakukan uji aktivitas antidiabetes *Sargassum duplicatum* (*in vitro*) dengan menggunakan enzim  $\alpha$ -glukosidase menunjukkan bahwa fraksi laminaran dan fucoidan dari *Sargassum duplicatum* memiliki potensi sebagai antidiabetes tipe 2. Penelitian eksperimental dengan menggunakan hewan coba yang dilakukan oleh Aulanni'am *et al*<sup>30</sup> menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Sargassum duplicatum* 150 mg/kgbb/hari peroral selama 7 hari dapat menurunkan kadar MDA dan ekspresi *protein accludin* dan *zonula occludens-1* (ZO-1) serta dapat memperbaiki kerusakan yeyenum (histopatologi) pada tikus IBD. Botutihe *et al* melakukan penelitian dengan pemberian ekstrak *Sargassum duplicatum* 150 mg/kgbb/hari peroral selama 7 hari pada tikus model kanker paru yang diinduksi dengan *benzo(a)pyrene* (BaP) 200 mg/kgbb intraperitoneal menunjukkan adanya penurunan kadar MDA, *protein kinase C* (PKC) dan perbaikan gambaran histologi paru secara signifikan dibandingkan dengan tikus kontrol.<sup>31</sup>

Proses penghambatan radikal bebas oleh senyawa polifenol yang terdapat pada alga coklat (*Sargassum duplicatum*) diharapkan dapat menyebabkan terjadinya penghambatan proses peroksidasi lipid dan oksidasi protein pada model tikus DM tipe I dengan induksi STZ yang dapat diukur dengan melihat terjadinya penurunan kadar MDA dan PCO.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*) dapat menurunkan kadar MDA dan PCO serum tikus *Sprague dawley* yang diinduksi streptozotocin?

## **1.3 Tujuan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*) berbagai dosis dapat menurunkan kadar MDA dan PCO serum tikus *Sprague dawley* yang diinduksi streptozotocin.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis perbedaan kadar MDA serum tikus *Sprague dawley* yang diinduksi streptozotocin pada kelompok yang diberikan ekstrak alga

coklat (*Sargassum duplicatum*) 150 mg/kgbb, 300 mg/kgbb dan 450 mg/kgbb dengan kelompok kontrol.

2. Menganalisis perbedaan kadar PCO serum tikus *Sprague dawley* yang diinduksi streptozotocin pada kelompok yang diberikan ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*) 150 mg/kgbb, 300 mg/kgbb dan 450 mg/kgbb dengan kelompok kontrol.

#### **1.4 Manfaat**

1. Bagi ilmu pengetahuan:

Memberikan bukti ilmiah tentang pengaruh pemberian ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*) terhadap penurunan kadar MDA dan PCO serum tikus *Sprague dawley* yang diinduksi streptozotocin.

2. Bagi masyarakat:

Memberikan informasi tentang potensi antioksidan yang terdapat dalam ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*) berdasarkan hasil penelitian eksperimental pada tikus.

3. Bagi peneliti lain:

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan kajian ilmiah tentang aktivitas antioksidan ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*) sebagai dasar penelitian lebih lanjut.

## 1.5 Orisinalitas Penelitian

**Tabel 1.** Daftar penelitian yang berhubungan dengan diabetes mellitus, MDA, PCO dan ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*)

No	Tahun	Peneliti	Judul	Metode	Sampel	Hasil
1.	2004  The anatomical record.2004; 279A:685-691. <sup>32</sup>	Mehmet Kanter <i>et al.</i>	<i>Effects of Nigella sativa on oxidative stress and beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats.</i>	Eksperimental	30 tikus Wistar jantan	Pemberian minyak biji <i>Nigella sativa</i> 0,2ml/kgbb/hari (i.p) selama 4 minggu dapat meningkatkan kadar MDA pada jaringan pankreas dan sel eritrosit, kadar NO serum dan menurunkan aktivitas enzim SOD, CAT dan GSH-Px secara signifikan.
2.	2009  Indian Journal of Clinical Biochemistry.2009;24(4):419-425. <sup>33</sup>	Alireza Nakhaee <i>et al.</i>	<i>Attenuation of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats by Eucalyptus globulus</i>	Eksperimental	30 tikus Wistar jantan	Pemberian ekstrak cair <i>Eucalyptus globulus</i> 2,5 g/l peroral selama 4 minggu dapat menurunkan kadar glukosa, MDA plasma dan jaringan hati, PCO dan HbA1C.
3.	2009  Diab Vasc Dis Res.2009;6(3):200-204. <sup>6</sup>	Irina C. Chis <i>et al.</i>	<i>Antioxidant effects of a grape seed extract in a rat model of diabetes mellitus</i>	Eksperimental	30 tikus Wistar jantan	Pemberian ekstrak biji anggur 100 mg/kgbb/hari selama 20 hari dapat menurunkan kadar MDA dan PCO serta memperbaiki aktivitas antioksidan plasma dan jaringan hepar.
4.	2012  Journal of life sciences.2012;6:144-154. <sup>30</sup>	Aulanni'am <i>et al.</i>	<i>The potency of Sargassum duplicatum bory extract on inflammatory bowel disease therapy in rattus norvegicus</i>	Eksperimental	24 tikus Wistar jantan	Pemberian ekstrak <i>S. duplicatum</i> 150 mg/kgbb/hari peroral selama 7 hari dapat menurunkan kadar MDA dan ekspresi protein accludin dan ZO-1 (imunohistokimia) serta dapat memperbaiki kerusakan yeyenum

						(histopatologi) pada tikus IBD.
5.	2013  J Pure App Chem Res.2013;2(3):102-107. <sup>34</sup>	Fauziah et al.	<i>A Study on Brown Seaweed Therapy (Sargassum sp.) toward MDA Levels and Histological Improvement on Rat Foot Suffering Rheumatoid Arthritis</i>	Eksperimental	18 tikus Wistar jantan	Pemberian ekstrak <i>Sargassum sp.</i> 100 mg/kgbb/hari peroral selama 14 hari dapat menurunkan kadar MDA serum dan memperbaiki gambaran histologi sendi kaki tikus arthritis.
6.	2013  J. Life Sci. Biomed. 2013;3(6):439-43. <sup>35</sup>	Bambang BS et al.	<i>Polyphenol Content and Antioxidant Activities of Crude Extract from Brown Algae by Various Solvents</i>	Eksperimental  (Skrining fitokimia, pemeriksaan kadar total phenol menggunakan metode <i>follin ciocalteau</i> dan uji aktivitas antioksidan secara in vitro menggunakan metode DPPH-RSA)	<i>Sargassum filipendula, S. duplicatum, S. crassifolium, S. binderi</i> dan <i>Padina sp.</i>	Skrining fitokimia dari ekstrak etanol, etilasetat dan heksan semua sampel (termasuk sampel <i>S. duplicatum</i> ) menunjukkan adanya senyawa alkaloid, flavonoid dan fenol.
7.	2013  Tesis, Program Studi Magister Manajemen Sumberdaya Pantai, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan UNDIP Semarang. <sup>28</sup>	Ristyana Ika Putranti	Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Rumput Laut <i>Sargassum duplicatum</i> dan <i>Turbinaria Ornata</i> dari Jepara	Eksperimental	<i>Sargassum duplicatum</i> dan <i>Turbinaria Ornata</i>	Ekstrak <i>S. duplicatum</i> mengandung alkaloid, triterpenoid, steroid, saponin, fenol, flavonoid dan kuinon. Ekstrak <i>T. ornata</i> mengandung alkaloid, triterpenoid, steroid, fenol, flavonoid dan kuinon. Ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antioksidan tertinggi, dengan IC50 29,84 ppm untuk <i>S. duplicatum</i> dan 45,4 ppm untuk <i>T. ornata</i> .

8.	2014	Elida soviana <i>et al.</i>	Pengaruh suplementasi $\beta$ -carotene terhadap kadar glukosa darah dan kadar malondialdeh ida pada tikus sprague dawley yang diinduksi streptozotocin	Eksperimental	30 tikus <i>Sprague dawley</i> jantan	Pemberian $\beta$ -carotene 20 mg/kgbb/hari peroral selama 30 hari dapat menurunkan kadar MDA secara signifikan.
9.	2014	Hardok o <i>et al.</i>	<i>An In Vitro Study of Antidiabetic Activity of Sargassum Duplicatum and Turbinaria Decurens Seaweed</i>	Eksperimental	<i>Sargassum duplicatum</i> dan <i>Turbinaria decurens</i>	Fraksi laminaran dan fucoidan dari <i>S. duplicatum</i> memiliki potensi sebagai antidiabetes tipe 2.

Berdasarkan daftar penelitian diatas dapat diketahui bahwa terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan yang berhubungan dengan diabetes mellitus, MDA, PCO dan ekstrak alga coklat (*Sargassum duplicatum*). Hardoko *et al*<sup>29</sup> melakukan uji aktivitas antidiabetes *Sargassum duplicatum* (*in vitro*) dengan menggunakan enzim  $\alpha$ -glukosidase menunjukkan bahwa fraksi laminaran dan fucoidan dari *Sargassum duplicatum* memiliki potensi sebagai antidiabetes tipe 2. Bambang BS *et al*<sup>35</sup> dan Putranti RI<sup>28</sup> melakukan skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan secara *in vitro* pada beberapa spesies alga coklat (termasuk diantaranya adalah *Sargassum duplicatum*) menggunakan metode *2,2-Diphenyl-1-picrylhydrzyl radical scavenging activity* (DPPH-RSA) dan *Ferrous ion-chelating* (FIC) yang menunjukkan bahwa

alga coklat (*Sargassum duplicatum*) mengandung senyawa fenol yang tinggi dan memiliki kemampuan sebagai antioksidan. Penelitian eksperimental dengan menggunakan hewan coba juga telah dilakukan oleh Aulanni'am *et al*<sup>30</sup> dimana pemberian ekstrak *Sargassum duplicatum* 150 mg/kgbb/hari selama 7 hari dapat menurunkan kadar MDA dan ekspresi protein accludin dan ZO-1 (imunohistokimia) serta dapat memperbaiki kerusakan yeyenum (histopatologi) pada tikus *inflammatory bowel disease* (IBD). Penelitian yang menghubungkan pemeriksaan kadar MDA dan PCO pada tikus yang diinduksi streptozotocin juga telah dilakukan oleh Mehmet Kanter *et al*<sup>32</sup> dengan variabel bebas pemberian minyak biji *Nigella sativa* 0,2 ml/kgbb/hari (i.p) selama 4 minggu, Alireza Nakhaee *et al*<sup>33</sup> dengan variabel bebas pemberian ekstrak cair *Eucalyptus globulus* 2,5 g/l peroral selama 4 minggu, Irina C. Chis *et al*<sup>6</sup> dengan variabel bebas pemberian ekstrak biji anggur 100 mg/kgbb/hari selama 20 hari dan Elida soviana *et al*<sup>36</sup> dengan variabel bebas Pemberian  $\beta$ -carotene 20 mg/kgbb/hari peroral selama 30 hari.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah menggabungkan pengaruh pemberian ekstrak etanol alga coklat (*Sargassum duplicatum*) dengan dosis 150 mg/kgbb, 300 mg/kgbb dan 450 mg/kgbb perhari secara peroral menggunakan sonde lambung selama 30 hari terhadap kadar MDA dan PCO serum tikus *Sprague dawley* yang diinduksi streptozotocin.