

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan global serius dengan prevalensi yang terus meningkat. Pada tahun 2013, Indonesia menempati urutan ketujuh negara dengan jumlah pasien DM tertinggi di dunia yaitu sebesar 8,5 juta jiwa dan diperkirakan meningkat menjadi 14,1 juta jiwa pada tahun 2035. Prevalensi DM pada pasien usia 20-79 tahun di seluruh dunia sebesar 8,3% atau sekitar 382 juta jiwa (International Diabetes Federation, 2013). Pada tahun 2011, DM tipe 2 dialami oleh sebesar 90-95% dari seluruh penderita DM di seluruh dunia (American Diabetes Association, 2013). DM tipe 2 adalah penyakit kronis yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan untuk mencegah terjadinya komplikasi akut dan menurunkan risiko komplikasi jangka panjang (American Diabetes Association, 2010). DM tipe 2 ditandai hiperglikemia yang disebabkan oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin (Triplitt *et al.*, 2008).

Kondisi hiperglikemia pada DM menyebabkan peningkatan stres oksidatif sehingga menurunkan aktivitas enzim penangkal radikal bebas (Erejuwa *et al.*, 2010). Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan kadar antioksidan (Qujeq *and* Rezvani, 2007). DM dapat menyebabkan efek toksik pada sel  $\beta$  pankreas dan perubahan morfologi pankreas yaitu penurunan sel yang mensekresi insulin dan peningkatan sel yang

mensekresi glukagon, yang diinduksi stres oksidatif (Erejuwa *et al.*, 2010; Brereton *et al.*, 2014). Pada DM tipe 2, ROS mengaktivasi jalur apoptosis sel  $\beta$ , mengganggu sintesis insulin, dan berkontribusi pada resistensi insulin (Erejuwa *et al.*, 2010).

Katalase adalah enzim penangkal yang penting dalam melawan ROS (Cabrera *et al.*, 2006). Katalase sebagai antioksidan endogen memiliki peran utama dalam mengatalisis hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air sehingga melindungi sel mamalia dari kerusakan oksidatif. Katalase aktif dalam menetralkan ROS serta mengeluarkan superoksida seluler dan peroksida sebelum bereaksi dengan katalis logam untuk membentuk lebih banyak spesies yang lebih reaktif (Qujed and Rezvani, 2007). Kadar katalase di pankreas lebih rendah dibandingkan pada organ lain sehingga lebih rentan terhadap stres oksidatif (Lenzen *et al.*, 1996). Dibandingkan dengan SOD, katalase merupakan pertahanan tahap akhir dalam melawan ROS. SOD adalah enzim antioksidan yang mengatalisis perubahan radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen sehingga harus didegradasi lagi oleh enzim antioksidan lain seperti katalase (Johansen *et al.*, 2005). Oleh karena itu, pada penelitian ini dipilih pengukuran kadar katalase untuk memastikan terjadinya penurunan ROS.

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman herbal yang populer digunakan dalam pengobatan di Asia (Akash *et al.*, 2011). Kandungan aktif utama jintan hitam adalah *thymoquinone* yang terdapat pada minyak atsiri yang diisolasi dari bijinya. *Thymoquinone* memiliki aktivitas antioksidan yang kuat sehingga dapat menurunkan stres oksidatif pada DM dan mempertahankan integritas sel  $\beta$ . Perbaikan ultrastruktur sel  $\beta$  dapat meningkatkan kadar insulin sehingga memberikan efek hipoglikemia (Abdelmeguid *et al.*, 2010). Minyak atsiri

jintan hitam secara signifikan memperbaiki radikal bebas dan status antioksidan melalui modulasi ekspresi enzim hepar termasuk katalase (Sultan *et al.*, 2014).

Kanter *et al.* (2004) menyatakan bahwa ekstrak biji jintan hitam secara signifikan dapat menurunkan stres oksidatif melalui pengukuran kadar katalase, GPx, SOD, MDA, dan NO pada tikus DM yang diinduksi STZ. Menurut Andaloussi *et al.* (2011), pemberian terapi ekstrak etanol biji jintan hitam dengan dosis 48 mg/kg selama 4 minggu dapat menurunkan glukosa darah hingga mencapai kadar yang mirip dengan kontrol normal non-DM. Namun hasil penelitian Sari (2014) menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MDA yang signifikan pada pemberian ekstrak biji jintan hitam pada tikus model DM tipe 2.

Obat herbal menunjukkan aktivitas yang rendah karena buruknya kelarutan lipid atau ukuran molekul yang tidak sesuai mengakibatkan rendahnya absorpsi dan bioavailabilitas. Dengan kemajuan teknologi, sistem penghantaran obat berkembang untuk meningkatkan bioavailabilitas obat herbal (Kesarwani *and* Gupta, 2013). Walaupun liposom merupakan sistem penghantaran obat yang potensial, namun aplikasinya terbatas karena permasalahan seperti efisiensi enkapsulasi rendah, kebocoran obat dengan adanya komponen darah, dan stabilitas penyimpanan yang buruk. Di sisi lain, nanopartikel dengan pembawa polimer memberikan keuntungan dibandingkan liposom (Mohanraj *and* Chen, 2006).

Nanopartikel adalah sistem koloid dengan ukuran partikel 10 hingga 1000 nm. Nanopartikel memiliki beberapa kelebihan diantaranya meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, dan efikasi obat (Bhadoriya *et al.*, 2011). Pembawa nanopartikel yaitu polimer yang *biodegradable* mengalami hidrolisis di dalam

tubuh. Penggunaan PLGA sebagai pembawa nanopartikel dalam sistem penghantaran obat dilaporkan memiliki toksisitas sistemik yang minimal, stabil di dalam darah, non-toksik, dan *non-trombogenic*. PLGA juga bersifat *non-immunogenic*, *non-proinflammatory*, dan tidak mengaktifkan neutrofil (Wilczewska *et al.*, 2012).

Oleh karena itu, penggunaan bentuk sediaan nanopartikel pada ekstrak biji jintan hitam diharapkan memberikan efek yang lebih baik dalam menurunkan stres oksidatif melalui pengukuran kadar katalase pankreas sehingga menghambat komplikasi akibat DM pada tikus model DM tipe 2.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan pemberian terapi nanopartikel PLGA ekstrak biji jintan hitam, non-nanopartikel ekstrak biji jintan hitam, kontrol positif, dan kontrol negatif terhadap kadar katalase pankreas tikus model DM tipe 2?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan efek pemberian terapi nanopartikel PLGA ekstrak biji jintan hitam, non-nanopartikel ekstrak biji jintan hitam, kontrol positif, dan kontrol negatif terhadap kadar katalase pankreas tikus model DM tipe 2.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar katalase pankreas pada kelompok kontrol negatif (PN): tikus model DM tipe 2, diberikan HFD (*High Fat Diet*) selama 40 hari dan akuades selama 26 hari.
- b. Mengukur kadar katalase pankreas pada kelompok kontrol positif (PP): tikus model DM tipe 2, diberikan HFD selama 40 hari dan glibenklamid 0,45 mg/kg BB selama 26 hari.
- c. Mengukur kadar katalase pankreas pada kelompok perlakuan (P1): tikus model DM tipe 2, diberikan HFD selama 40 hari dan non-nanopartikel ekstrak biji jintan hitam 48 mg/kg BB/hari selama 26 hari.
- d. Mengukur kadar katalase pankreas pada kelompok perlakuan (P2): tikus model DM tipe 2, diberikan HFD selama 40 hari dan nanopartikel PLGA ekstrak biji jintan hitam 48 mg/kg BB/hari selama 26 hari.
- e. Membandingkan kadar katalase pankreas antara kelompok PN, PP, P1, dan P2.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat dijadikan sebagai konsep pemanfaatan nanopartikel PLGA dibandingkan non-nanopartikel ekstrak biji jintan hitam terkait efektivitasnya sebagai antidiabetes dan antioksidan pada DM tipe 2.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat dijadikan sebagai konsep pengembangan nanopartikel PLGA ekstrak biji jintan hitam bagi kalangan industri farmasi sehingga selanjutnya bisa dibuat produk fitoterapi antidiabetes yang lebih efektif dibandingkan non-nanopartikel ekstrak biji jintan hitam.

