

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan yang paling serius di abad ke-21 (Donnath *et al.*, 2003). Terjadi 3,8 juta kematian per tahun akibat DM dan sebanyak 285 juta (6,4%) orang di dunia hidup dengan DM pada tahun 2010. Jumlah itu diperkirakan akan terus meningkat hingga 438 juta (7,7%) pada tahun 2030 (Aggarwal *et al.*, 2011). Hal ini menyebabkan beban yang besar pada semua sistem pelayanan kesehatan di dunia. Biaya untuk mengelola DM diperkirakan mencapai 174 miliar dolar di Amerika Serikat pada tahun 2007. Asia adalah penyandang DM terbesar di dunia (Ali *et al.*, 2013) dan Indonesia merupakan negara yang menduduki urutan ketiga sebagai negara penyandang DM tertinggi di Asia setelah India dan Bangladesh (Ramachandran *et al.*, 2010). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Soewondo (2011) di Indonesia sebanyak 9,5% orang menjalani cuti kerja, 2,4% kehilangan pekerjaan, dan 15,8% menjalani rawat inap akibat DM.

DM adalah suatu kelainan metabolik yang dicirikan oleh peningkatan glukosa dalam darah (Triplitt *et al.*, 2008). DM tipe 2 merupakan kasus yang sering dijumpai yaitu sekitar 90-95% dari sekian banyak kasus DM (Colberg *et al.*, 2010). Pada DM tipe 1 terjadi kerusakan sel β , biasanya mengarah pada defisiensi insulin yang mutlak. Kerusakan sel β pankreas umumnya disebabkan karena proses autoimun dan beberapa tidak diketahui etiologinya (diabetes idiopatik). Pada DM tipe 2 tidak terjadi kerusakan sel β , namun, terjadi resistensi insulin dominan dan defisiensi

insulin relatif hingga gangguan sekresi insulin dominan akibat tidak berfungsinya sel β pankreas dan resistensi insulin (ADA, 2013). Hal yang selama ini menjadi ancaman terbesar bagi penderita DM adalah komplikasi yang ditimbulkan. Komplikasi DM yang sering terjadi bisa berupa komplikasi makrovaskuler seperti penyakit jantung koroner (PJK) 21,9% dan stroke 9,1% (*Centers of Disease Control and Prevention*, 2011) serta komplikasi mikrovaskuler seperti nefropati 7,1%, retinopati 10%, dan neuropati 60% (Setiawan, 2005).

Stroke merupakan penyebab kedua (11,9%) kematian setelah penyakit jantung (13,2%) dan penyebab utama kecacatan permanen di seluruh dunia (WHO, 2012). Pasien dengan DM memiliki risiko satu setengah sampai tiga kali lebih besar untuk mengalami stroke dibandingkan dengan pasien tanpa DM. Hal ini menyebabkan komplikasi stroke merupakan penyebab dengan jumlah terbesar (20%) kematian pada pasien DM (Sander *et al.*, 2008). Kondisi hiperglikemia yang terus menerus pada DM akan menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas yang dapat memicu keadaan stres oksidatif (Kangralkar *et al.*, 2010). Stres oksidatif terjadi ketika produksi radikal bebas melebihi kadar antioksidan intraseluler (Kanter *et al.*, 2004). Radikal bebas menyebabkan kerusakan DNA dan menyebabkan peroksidasi lipid yang berperan penting dalam terjadinya komplikasi DM (El-Salam *et al.*, 2007; Kumawat *et al.*, 2012). Salah satu produk hasil peroksidasi lipid adalah *Malondialdehyde* (MDA) yang dihasilkan dalam jumlah besar sehingga dapat digunakan sebagai indikator stres oksidatif (Mahreen *et al.*, 2010; Rains and Sushil, 2011).

Efek DM terhadap kadar peroksidasi lipid pada otak tikus DM telah diteliti oleh Kumar (1993); Prince *et al.* (2011), dan Vijay *et al.* (2013). Pada penelitian tersebut menyebutkan bahwa kadar dari asam lemak bebas dan MDA meningkat pada otak tikus DM. Di sisi lain, aktivitas katalase (CAT) dan superoksida dismutase (SOD) sebagai antioksidan enzimatik yang berperan utama dalam pertahanan melawan radikal bebas menurun. Selain itu, kadar fraksi glikolipid meningkat pada otak tikus DM. Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan peningkatan kejadian stroke pada DM. Menurut Jotic *et al.* (2013), keadaan stres oksidatif menjadi mekanisme pokok yang penting dari terjadinya stroke iskemik pada pasien DM tipe 2. Gangguan aktivitas antioksidan enzimatik pada otak tikus DM menjadi dasar bahwa pertahanan antioksidan merupakan perlindungan utama dari kerusakan otak. Menurut Ulusu *et al.* (2003) DM yang tidak diterapi dapat memicu proses degeneratif pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh produksi radikal bebas yang berlebihan.

Pada kondisi normal, dari metabolisme oksigen (O_2) akan menghasilkan 5% *semireduced oxygen species* setiap waktu. *Semireduced oxygen species* dapat menjadi *reactive oxygen species* (ROS) yang merupakan sumber kerusakan oksidatif. Di sisi lain, kapasitas pertahanan antioksidan yang berasal dari antioksidan alami dan enzim-enzim antioksidan dapat menangkal ROS. Namun, jumlah ROS yang terbentuk selalu lebih besar daripada kapasitas pertahanan antioksidan (Holbrook *et al.*, 1996) sehingga diperlukan antioksidan yang dapat diperoleh dari asupan makanan atau suplemen.

Jintan hitam (*Nigella sativa*) telah digunakan secara tradisional di Asia, Timur Tengah, Pakistan, dan India untuk terapi DM (Gilani *et al.*, 2004; Gali-Muhtasib *et al.*, 2006). Minyak atsiri merupakan komponen utama dari *Nigella sativa* yang memiliki efek antidiabetes (Widad, 2011). Ekstrak biji *Nigella sativa* mengandung minyak atsiri terutama *thymoquinone* (TQ) (27,8-57%) yang berperan sebagai antioksidan melalui hambatan terhadap lipid peroksidase sehingga mampu berperan sebagai agen hipoglikemik dengan menurunkan stres oksidatif (Kanter, 2004). Menurut penelitian Benhaddou-Andaloussi *et al.* (2011), pemberian 48 mg/kgBB/hari ekstrak biji *Nigella sativa* dapat secara efektif menurunkan kadar GDP tikus. Selain itu, efek antioksidan dan antiinflamasi TQ menunjukkan fungsi perbaikan pada defisit kognitif dan neurodegenerasi (Alam *et al.*, 2012).

Poly(D, L-Lactic-co-glycolide) (PLGA) merupakan nanopartikel polimerik dengan sifat biokompatibel dan *biodegradable* yang telah mendapatkan izin edar oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicine Agency* sebagai bahan penghantar obat (Akagi *et al.*, 2011; Danhier *et al.*, 2012). PLGA dapat digunakan sebagai bahan penghantar obat yang terkontrol dengan banyak keuntungan. Sistem penghantaran nanopartikel dapat mengontrol dan mempertahankan laju pelepasan obat secara optimal selama penghantaran sehingga dapat meningkatkan efikasi terapi dan menurunkan efek samping obat. Selain itu, pembawa nanopartikel memiliki stabilitas yang tinggi dalam cairan tubuh dan mampu menghindari metabolisme enzimatik yang lebih baik dari pada pembawa lain seperti liposom atau vesikel lipid (Verma *et al.*, 2012). Nanopartikel PLGA TQ

lebih mudah terpenetrasi ke dalam sel dan organel sel sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas (Ravindran *et al.*, 2010).

Terbatasnya sistem penghantaran obat (SPO) ke otak disebabkan karena adanya sawar darah otak sebagai pelindung di sekitar sistem saraf pusat (SSP). Di antara berbagai macam SPO, nanopartikel polimerik dapat secara efisien menghantarkan molekul-molekul terapeutik ke SSP (Alam *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian Tosi *et al.* (2013) nanopartikel polimerik dapat mencapai target ke otak baik melalui rute oral, *intraperitoneal*, dan *intranasal* pada ukuran 140–200 nm. Gambar yang diambil menggunakan mikrofotografi konfokal 180 menit setelah pemberian nanopartikel g7-NPs (*glycopeptide-engineered NPs*) melalui rute oral menunjukkan secara jelas adanya lokalisasi nanopartikel di dalam kompartemen otak tikus secara *in vivo*. Hal ini menunjukkan kemampuan nanopartikel untuk menembus sawar darah otak melalui rute oral (Tosi *et al.*, 2013).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk meneliti pemanfaatan nanopartikel PLGA untuk meningkatkan efikasi terapi ekstrak biji *Nigella sativa* sebagai antioksidan khususnya untuk penghantaran ke SSP melalui pengukuran kadar MDA pada otak tikus strain *Sprague dawley* model DM tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar MDA otak tikus jantan strain *Sprague dawley* model DM tipe 2 yang diberi sediaan non-nanopartikel, nanopartikel PLGA ekstrak biji *Nigella sativa*, kelompok yang tidak diberi terapi, dan kelompok yang diberi suspensi Glibenklamid?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar MDA pada otak tikus jantan strain *Sprague dawley* model DM tipe 2 yang mendapatkan terapi non-nanopartikel dan nanopartikel PLGA ekstrak biji *Nigella sativa*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Membandingkan kadar MDA otak tikus jantan strain *Sprague dawley* model DM tipe 2 yang diinduksi dengan Streptozocin (STZ) pada: kelompok perlakuan model DM tipe 2 dengan pemberian non-nanopartikel ekstrak biji *Nigella sativa* 48 mg/kg/hari selama 26 hari (P_1), kelompok perlakuan model DM tipe 2 dengan pemberian nanopartikel PLGA setara ekstrak biji *Nigella sativa* 48 mg/kg/hari selama 26 hari (P_2), kelompok tanpa terapi (P_n), dan kelompok perlakuan model DM tipe 2 dengan pemberian suspensi Glibenklamid 0,09 mg/200 g (P_p).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Bagi mahasiswa, penelitian ini merupakan sebuah pembelajaran dalam mengembangkan suatu ide penelitian mengenai alternatif terapi DM tipe 2 dengan memanfaatkan perkembangan teknologi di bidang sistem penghantaran obat menggunakan nanopartikel PLGA ekstrak biji *Nigella sativa* yang akan bermanfaat pada pengembangan terapi herbal.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Bagi masyarakat, dapat digunakan sebagai alternatif terapi DM tipe 2 yang efektif dan aplikatif.
- b. Bagi peneliti lain, penelitian ini dapat digunakan sebagai rujukan pengembangan sistem penghantaran obat di bidang terapi herbal.

