

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menjadi aktif secara fisik dapat meningkatkan kesehatan otak, membantu mengatur berat badan, mengurangi risiko penyakit, memperkuat tulang dan otot, serta meningkatkan kemampuan melakukan aktivitas sehari-hari. Aktivitas fisik didefinisikan sebagai setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka yang menghasilkan konsumsi energi, yang mungkin tidak terstruktur, seperti aktivitas kehidupan sehari-hari, latihan yang mencakup aktivitas yang diatur sebelumnya, disengaja ataupun berulang, olahraga akar rumput, kompetitif dan aktivitas fisik reguler. Aktivitas intensitas sedang seperti berjalan kaki, bersepeda atau olahraga yang membawa manfaat kesehatan yang signifikan (Simioni dkk., 2018). Namun apabila dilakukan secara berlebihan, dapat menimbulkan efek samping yang justru membahayakan kesehatan. Penelitian melaporkan bahwa aktivitas fisik maksimal ikut meningkatkan stres oksidatif dan menurunkan kadar antioksidan (Powers dkk., 2020).

Stres oksidatif didefinisikan sebagai keadaan di mana oksidasi melebihi sistem antioksidan dalam tubuh akibat hilangnya keseimbangan antara keduanya. Stres oksidatif menimbulkan risiko tinggi bagi kesehatan manusia. Selain dikaitkan dengan timbulnya dan perkembangan berbagai penyakit, kondisi ini tidak memiliki gejala yang jelas. Apalagi, saat ini belum ada tes medis rutin yang dilakukan untuk mendeteksi stres oksidatif. Hal ini memungkinkan efek berbahaya dari stres oksidatif berkembang tanpa peringatan apa pun kepada orang yang terpengaruh. Akibatnya, kerusakan sering dilakukan sebelum ada yang menyadari. Faktanya, stres oksidatif diberi label sebagai senyawa yang diam-diam mengancam (Galano & Raúl Alvarez, 2019).

Stres oksidatif adalah fenomena yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi dan akumulasi spesies reaktif oksigen (ROS) dalam sel dan jaringan dan kemampuan sistem biologis untuk mendetoksifikasi produk reaktif tersebut (Pizzino dkk., 2017). Akumulasi ROS dalam tubuh tergantung pada aktivitas, intensitas, dan durasi. Studi telah menunjukkan bahwa sejumlah kecil ROS yang dihasilkan oleh aktivitas dengan intensitas yang sedang dapat bertindak sebagai pembawa pesan kedua dalam sel untuk memediasi transmisi sinyal faktor pertumbuhan. Aktivitas fisik maksimal dapat meningkatkan produksi ROS yang berlebihan, yang menyebabkan ketidakseimbangan dalam homeostasis oksidasi-antioksidan dalam sel, karena konsumsi oksigen yang meningkat dengan cepat pasti akan menghasilkan lebih banyak radikal bebas selama aktivitas berat (Wang dkk., 2021).

Radikal bebas adalah spesies molekuler dengan elektron tidak berpasangan yang membuatnya sangat reaktif sehingga membutuhkan banyak energi untuk membentuknya. Meskipun radikal bebas memiliki reaktivitas yang tinggi, kebanyakan dari mereka memiliki waktu paruh yang sangat pendek kurang dari 10⁻⁶ detik dalam sistem biologis. Beberapa spesies oksigen seperti *reactive oxygen species* (ROS) tidak reaktif dalam keadaan alaminya tetapi mampu menghasilkan radikal bebas (Engwa, 2018).

Reactive oxygen species (ROS) adalah radikal bebas yang paling umum dalam tubuh, dan efek biologis in vivo dan in vitro mereka telah dipelajari secara ekstensif dalam beberapa tahun terakhir. Dalam keadaan normal, jenis radikal bebas ini dapat memiliki fungsi antibakteri, antiinflamasi, dan antitumor yang hebat. Namun, dalam kondisi tertentu, misalnya, setelah terpapar penyakit atau beberapa obat dan racun eksogen, sistem antioksidan tubuh dapat menjadi tidak teratur, menyebabkan gangguan ketidakseimbangan metabolisme radikal bebas, dan mengakibatkan kerusakan peroksidasi lipid pada membran biologis dan bahan

makromolekul. *Reactive oxygen species* mencakup berbagai bentuk spesies oksigen tereduksi, seperti anion superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal bebas hidroksil.

Reactive oxygen species (ROS) merupakan sekelompok radikal bebas, molekul reaktif, dan ion yang berasal dari O^2 . ROS berperan sebagai spesies yang dapat merugikan atau menguntungkan, tergantung pada konsentrasinya. Produksi dan pengeluaran ROS perlu dikontrol untuk menghindari stres oksidatif. Ketika tingkat ini melebihi mekanisme pertahanan, sel dikatakan berada dalam keadaan “stres oksidatif”. Peningkatan kadar ROS dapat menyebabkan kerusakan pada biomolekul seperti lipid, protein dan DNA. Reaksi-reaksi ini dapat mengubah sifat membran intrinsik seperti fluiditas, hilangnya aktivitas enzim, transpor ion, ikatan silang protein, kerusakan DNA, penghambatan sintesis protein yang pada akhirnya mengakibatkan kematian sel (Ara dkk., 2022).

Reactive oxygen species dapat bersumber dari eksogen dan endogen. Sumber eksogen mencakup senyawa organik tertentu di atmosfer yang dapat bereaksi secara non-enzimatis dengan oksigen untuk menghasilkan radikal bebas. Beberapa sumber radikal bebas eksternal termasuk polutan lingkungan, asap rokok, alkohol, radiasi, ozon, sinar ultraviolet, pestisida, anestesi, obat-obatan tertentu, pelarut industri, dll. Sumber endogen ini termasuk proses dalam organisme hidup yang memerlukan reaksi enzimatik untuk menghasilkan radikal bebas. Ini termasuk reaksi yang terlibat dalam rantai pernapasan, sistem sitokrom P450, fagositosis dan sintesis prostaglandin. Beberapa sumber endogen generasi radikal bebas termasuk reaksi dalam mitokondria, fagosit, peradangan, jalur arakidonat, dll. Selain itu, reaksi yang melibatkan besi dan logam transisi lainnya, peroksisom, xantin oksidase, dll. Juga merupakan sumber radikal bebas endogen. (Engwa, 2018).

Menanggapi tingkat radikal bebas baik dari sumber eksogen maupun endogen, tubuh manusia mengembangkan mekanisme pertahanan untuk perlindungan terhadap kerusakan sel. Ini mungkin melibatkan mekanisme langsung dan tidak langsung yang diberlakukan oleh tubuh (Engwa, 2018). Pertama, mekanisme tidak langsung adalah mekanisme yang tidak secara langsung bekerja pada radikal bebas untuk menghilangkannya atau mengubahnya menjadi bentuk yang kurang reaktif. Sedangkan sistem pertahanan langsung merupakan penggunaan antioksidan yang langsung bertindak terhadap radikal bebas baik dengan mengikat atau mengubah radikal bebas menjadi bentuk yang kurang reaktif. Mekanisme pertahanan ini terdiri dari dua kelompok; antioksidan enzimatik dan non-enzimatik (Engwa, 2018).

Antioksidan enzimatik termasuk salah satunya glutathione peroksidase (GPx). Glutathione peroksidase adalah enzim yang disintesis terutama di ginjal dan ditemukan di hampir semua jaringan meskipun banyak ditemukan di hati. Lokasi subselulernya biasanya sitosol dan mitokondria. Selenium berfungsi sebagai kofaktornya yang terletak di sisi aktif enzim dan kekurangan selenium sangat mempengaruhi aktivitas enzim. Glutathione peroksidase mengkatalisasi oksidasi glutathione tereduksi (GSH) yang menguraikan hidrogen peroksida atau spesies lain seperti hidroperoksida lipid (Engwa, 2018).

Sistem nonenzimatik meliputi antioksidan non enzimatis berupa senyawa *low-molecular weight antioxidant* (LMWA) yang mampu mencegah kerusakan oksidatif, baik dengan berinteraksi langsung maupun tidak langsung dengan ROS. Salah satu sumbernya ialah ekstrak tanaman (Engwa, 2018).

Tanaman telah lama dikonsumsi sebagai makanan yang kaya akan vitamin dan nutrisi lain yang berguna bagi tubuh. Berbagai tanaman digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai tujuan terapeutik. Pentingnya produk alami telah diakui selama berabad-abad, dan berbagai sistem pengobatan mempromosikan penggunaan zat yang berasal dari tumbuhan untuk mencegah atau mengobati berbagai penyakit (Moga dkk., 2021). Salah satunya sebagai

sumber antioksidan. Gagasan pentingnya penggunaan tanaman sebagai sumber antioksidan menjadi lebih penting karena adanya kondisi stres oksidatif, yaitu ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dianggap sebagai penyebab utama sebagian besar penyakit pada manusia (Engwa, 2018).

Stres oksidatif akibat tingkat radikal bebas yang berlebihan telah mendorong pembentukan beberapa penyakit seperti diabetes, kanker, penyakit kardiovaskular, aterosklerosis, dan bahkan penuaan. Untuk mencegah kondisi ini, senyawa fitokimia pada tanaman dan beberapa vitamin dapat digunakan karena telah terbukti berperan dalam pencegahan penyakit. Hal ini dikarenakan sifat antioksidan pada tumbuhan yang mampu mengikat radikal bebas dan mencegah kerusakan sel. Dengan demikian, fitokimia tanaman dianggap sebagai sumber antioksidan alternatif yang dapat digunakan manusia. Salah satu tanaman yang mengandung antioksidan adalah delima merah (*Punica granatum*).

Delima merah merupakan tanaman obat yang umumnya dibudidayakan di Afganistan, China, Iran, India, Pakistan, USA. Buah delima mempunyai peran penting dalam kesehatan manusia. Pada buah delima terdapat kandungan antioksidan dan senyawa bioaktif fenolik dalam yang sangat penting bagi kesehatan. Senyawa-senyawa tersebut terdapat pada bagian buah, kulit, dan juga ekstrak buah delima (Qahir dkk., 2021). Penelitian terhadap ekstrak buah delima dilakukan dan ditemukan bahwa tanaman ini mengandung senyawa fenolik, seperti flavonoid (anthocyanin dan catechin), tanin (ellagitannins dan turunan asam ellagic: punicalagin, punicalin, dan pedunculagin), serta asam fenolik (asam hidroksisinamat dan hidroksibenzoat), yang memberikan banyak manfaat kesehatan (Leesombun dkk., 2022).

Ekstrak buah delima merah memiliki senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antioksidan untuk menetralkan (ROS) dan meningkatkan antioksidan endogen, sehingga dapat menjadi terapi alternatif untuk mengontrol ROS pada proses penyembuhan luka dan peningkatan aktivitas enzim Glutathion Peroksidase (GPx) untuk menekan ROS dengan mengubahnya menjadi netral, yaitu mengubah H_2O_2 menjadi H_2O . Glutathione peroksidase (GPx) merupakan enzim yang bergantung pada selenosistein. GPx dalam sel adalah enzim pengikat hidrogen peroksida (H_2O_2 -) terpenting yang mengubah hidrogen peroksida menjadi air (Strycharz-Dudziak dkk., 2019).

Berdasarkan fenomena ini, peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian ekstrak delima merah (*Punica granatum*) secara oral dalam meningkatkan kadar glutathion peroksidase darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) betina galur wistar yang diinduksi aktivitas fisik maksimal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang diatas, rumusan masalah penelitian ini ialah apakah pemberian ekstrak delima merah (*Punica granatum*) secara oral dapat meningkatkan kadar glutathion peroksidase darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) betina galur wistar setelah diinduksi aktivitas fisik yang maksimal.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak buah delima merah (*Punica granatum*) terhadap peningkatan kadar glutathion peroksidase darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) betina galur wistar setelah diinduksi aktivitas fisik yang maksimal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik ekstrak buah delima merah (*Punica granatum*) melalui uji fitokimia
2. Mengetahui efek antioksidan dari ekstrak buah delima merah (*Punica granatum*) dalam meningkatkan glutathione peroksidase tikus menggunakan metode DPPH.
3. Untuk mengetahui perbedaan kadar glutathione peroksidase tikus (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian ekstrak buah delima merah (*Punica granatum*).

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian eksperimental laboratorium ini diharapkan dapat memberikan berbagai manfaat, diantaranya:

1. Bagi para peneliti, sebagai referensi pengembangan dan kajian ilmu biomedis terkait dengan efektivitas ekstrak buah delima merah (*Punica granatum*) dalam meningkatkan kadar glutathione peroksidase pada sampel darah tikus putih yang diinduksi aktivitas fisik maksimal.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk mengembangkan penelitian-penelitian selanjutnya yang terkait dengan pemanfaatan buah delima merah (*Punica granatum*) sebagai antioksidan dalam meningkatkan kadar glutathione peroksidase pada tikus.
3. Bagi pembaca, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi dan pertimbangan tentang pemanfaatan buah delima merah (*Punica granatum*) sebagai antioksidan dalam meningkatkan kadar glutathione peroksidase.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dan sumbangan ilmiah bagi dunia kesehatan tentang pemanfaatan buah delima merah (*Punica granatum*) sebagai antioksidan.