

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kronik yang melibatkan gangguan pada metabolisme karakteristik terjadinya peningkatan gula darah (hiperglikemia) yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin oleh pankreas (*International Diabetes Federation, 2022*). Menurut WHO (2021), diabetes merupakan penyakit kronis yang terjadi akibat pankreas tidak mampu menyekresikan hormon insulin secara cukup atau tubuh tidak mampu menggunakan secara efektif hormon insulin yang dihasilkannya. Kadar normal glukosa darah puasa dalam serum adalah 110-126 mg/dl. Namun, ketika kadar glukosa darah puasa dalam serum >126 mg/dl maka kondisi ini dinamakan hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia merupakan karakteristik umum dari penyakit diabetes melitus (WHO, 2022). Diabetes dapat dikatakan sebagai penyakit gangguan metabolisme yang umum terjadi.

Prevalensi diabetes melitus di dunia mencapai 537 juta orang dewasa dengan rentang umur 20-79 tahun. Secara statistik peluang mortalitas pada diabetes melitus mencapai 6,7 juta atau satu orang setiap 5 detik (IDF, 2021). Menurut IDF (2019), prevalensi diabetes melitus berdasarkan jenis kelamin terjadi peningkatan 9% pada jenis kelamin perempuan dan 9,65% pada jenis kelamin laki-laki. Selain itu faktor usia juga mempengaruhi peningkatan prevalensi diabetes melitus yaitu kenaikan sebesar 19,9% atau setara dengan 111,2 juta orang pada rentang umur 65-79 tahun. Angka ini diprediksi akan terus meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045.

Indonesia berada pada urutan ke-7 dengan jumlah penderita 10,7 juta dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia dan merupakan prevalensi kasus tertinggi di Asia Tenggara. Negara Cina, India, Amerika Serikat, Pakistan, Brasil, dan Meksiko menempati urutan 5 teratas dengan jumlah penderita 116,4 juta, 77 juta, 31 juta, 19,4 juta, 16,8 juta, dan 12,8 juta sedangkan, Negara Jerman, Mesir, dan Bangladesh menempati urutan tiga terbawah dengan jumlah penderita 9,5 juta, 8,9 juta, dan 8,4 juta (IDF, 2019). Diabetes melitus berdasarkan etiologi dibedakan menjadi 3 tipe yaitu, diabetes melitus tipe 1 ditandai dengan kenaikan kadar gula darah akibat kerusakan sel beta pancreas sehingga produksi hormone insulin tidak ada sama sekali, diabetes melitus tipe 2 disebabkan karena kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi hormone insulin oleh kelenjar sel beta pankreas serta adanya resistensi insulin dan, diabetes tipe gestasional disebabkan kenaikan gula darah pada masa kehamilan.

Diabetes melitus tipe 1 merupakan kondisi autoimun yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin (Li, Huang and Gao, 2017). Menurut Cooke and Plotnic (2008), Diabetes melitus tipe 1 disebabkan akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga hormone insulin tidak dapat disekresikan secara normal. Kekurangan insulin menimbulkan keadaan katabolik berat karena, tanpa hormon insulin glukosa tidak dapat diambil oleh jaringan sehingga meningkatkan kadar glukosa dalam darah yang dikenal dengan hiperglikemia. Menurut WHO (2022), kondisi hiperglikemia terjadi ketika kadar glukosa dalam plasma $\geq 7,0$ mmol/L (126mg/dL), dengan kadar glukosa 110-126 mg/dL (6,1 sampai 7,0 mmol/L) dikatakan sebagai kondisi toleransi glukosa.

Hiperglikemia menginduksi kondisi stress oksidatif yang berlebihan. Stres oksidatif merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan produksi antara radikal bebas dan antioksidan endogen (Luc *et al.*, 2019). Pembentukan dan peningkatan radikal bebas berupa *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui autooksidasi glukosa, aktivasi jalur metabolisme poliol, glikasi protein, aktivasi metabolisme heksosamin, aktivasi protein C kinase, dan pembentukan AGEs (*Advanced Glycation End products*) yang menyebabkan komplikasi pada DM-1 dan kerusakan jaringan pada ginjal sebagai organ ekskresi (Alicic, Rooney and Tuttle, 2017). Molekul-molekul reaktif yang dihasilkan ROS berupa anion superoksida, hidrogen peroksida dan hidroksil (Layal, 2016).

Peningkatan ROS memicu peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan menyebabkan kerusakan jaringan pada ginjal. *Interleukin-6* (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) merupakan sitokin pro inflamasi yang dihasilkan oleh sel pada ginjal seperti; sel epitel, sel mesangial, endotel, dan tubular (Donate-correa *et al.*, 2020). TNF- α mampu merangsang faktor pertumbuhan yaitu *Tumor Growth Factor- β* (TGF- β). Sitokin proinflamasi TGF- β sebagai faktor pertumbuhan menstimulasi aktivasi dan proliferasi sel mesangial sehingga menyebabkan kerusakan glomerulus karena ekspansi matriks mesangial dan memicu kondisi ischemic pada tubulus. (Sureshbabu, Muhsin and Choi, 2016). Hal ini menyebabkan kerusakan tubular dan nekrosis akut akibat kondisi stress oksidatif yang dipicu oleh hiperglikemia.

Pada kondisi stress oksidatif akibat hiperglikemia, menyebabkan kerusakan jaringan pada ginjal hingga kematian sel (nekrosis). Tubuh memiliki antioksidan

endogen yang berperan sebagai penetralisir ROS. Antioksidan endogen yang dihasilkan tubuh dapat menetralkan radikal bebas yaitu, katalase, Superoksida Dismutase (SOD), dan Glutation Peroksidasi (GPx) (Hong and Park, 2021). Salah satu antioksidan yang terdapat pada ginjal adalah SOD (Cu,Zn SOD dan Mn-SOD). Menurut penelitian (Kitada dkk., 2020), tipe isoform SOD yang dapat menangkap dan menguraikan radikal bebas di dalam sel menjadi zat yang kurang reaktif adalah Mn-SOD. Antioksidan Mn-SOD berperan mengkatalisis molekul reaktif ROS dari anion superoksida menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen. Mn-SOD sebagai enzim antioksidan intraseluler berperan penting dalam pertahanan sel ginjal terhadap stress oksidatif. ROS dalam kadar yang tinggi dapat menyebabkan penurunan ekspresi Mn-SOD pada ginjal (Shokoohi *et al.*, 2021). Penurunan ekspresi Mn-SOD sebagai antioksidan endogen dapat dibantu dengan peningkatan antioksidan yang berasal dari luar tubuh yaitu eksogen.

Berdasarkan penelitian terdahulu Flieger and Maciejewski., (2021), antioksidan eksogen dapat diperoleh dari makanan atau suplemen. Antioksidan eksogen berupa vitamin C, vitamin A, dan vitamin E. kemudian, senyawa antioksidan yang berasal dari tanaman berupa, flavonoid, polifenol, karotenoid, stilben, kumarin, lignan dan senyawa organo sulfur. Mineral juga bertindak sebagai kofaktor dalam aktivitas antioksidan seperti selenium, seng, mangan, zinc, dan magnesium. Salah satu tanaman herbal yang mengandung zat antioksidan dan berperan sebagai antidiabetik adalah kayu manis (*Cinnamomum burmannii*).

Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) mengandung antioksidan berupa flavonoid, polifenol dan tanin. Salah satu senyawa dari golongan polifenol adalah

Proanthocyanidin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan (Bernardo, M., 2015) menyatakan bahwa proanthocyanidin dari ekstrak kulit cinnamon dapat mencegah pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs). Produk akhir glikasi akibat kondisi stress oksidatif yang berkaitan dengan produksi ROS yang berlebih serta produksi gula darah tinggi adalah AGEs. Flavonoid yang terkandung di dalam kulit kayu manis berupa senyawa cinnamaldehyde juga diketahui berperan sebagai antioksidan karena mampu menurunkan stress oksidatif (Jayaprakasha and Rao, 2011).

Ekstrak kulit kayu manis juga mengandung zat antidiabetik pada bagian kulit sehingga, dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit hiperglikemia (Ranasingh, *et al.*, 2017),. Penelitian Emilda, (2018) menyatakan senyawa bioaktif utama yang terkandung di dalam kulit kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*) berupa *Methylhidroxy Calcone Polymer* (MHCP), sinamaldehyd, dan polimer procyanidin type-A polymers atau proanthocyanidin mempunyai kemampuan antidiabetes dengan cara penurunan kadar gula darah, penghambatan terhadap aktifitas enzim α -glukosidase, dan mengaktifasi sintesis glikogen, meningkatkan pengambilan glukosa, mengaktifasi insulin reseptor kinase dan menghambat defosforilasi reseptor insulin.

Hasil penelitian Jayaprakasha and Rao, (2011) menyatakan bahwa, pemberian ekstrak *Cinnamomum zeylanicum* yaitu senyawa *cinnamaldehyde* pada tikus diabetes yang diinduksi Streptozotosin (STZ) dengan dosis bertingkat yaitu 5 mg/kgbb, 10 mg/kgbb, dan 20 mg/kgbb selama 45 hari membuktikan bahwa ketiga dosis tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan ($p > 0,05$). Kandungan

cinnamaldehyde pada kulit kayu manis merupakan antioksidan yang dapat meredam stress oksidatif dan mencegah hiperglikemia.

Penelitian Niazmand, (2021), melaporkan bahwa pemberian dosis ekstrak etanol kayu manis dengan dosis bertingkat 100 mg/kgbb, 200mg/kgbb, 400 mg/kgbb selama 42 hari namun menggunakan tikus diabetes yang diinduksi streptozosin, membuktikan bahwa ketiga dosis tersebut secara signifikan meningkatkan kadar SOD dan katalase pada hati. Namun, pada penelitian tersebut tidak melihat ekspresi antioksidan Mn-SOD pada jaringan ginjal tikus hiperglikemia. Salah satu organ target terkait diabetes melitus adalah Ginjal. Ginjal merupakan organ ekskresi yang terdampak akibat kondisi hiperglikemia dan mengalami penurunan ekspresi antioksidan akibat kondisi ROS yang dipicu oleh hiperglikemia. Salah satu antioksidan yaitu, Mn-SOD banyak terekspresi dalam mitokondria. Pada sel tubulus ginjal dominan terdapat mitokondria. Berdasarkan alasan ini, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap gambaran histopatologi dan ekspresi Mn-SOD ginjal pada tikus hiperglikemia. Pemanfaatan kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dalam penelitian ini dengan harapan menjadikan kulit kayu manis sebagai preventif, kuratif, promotif, dan rehabilitatif untuk penyakit diabetes melitus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap gambaran histopatologi ginjal pada tikus hiperglikemia.
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap ekspresi Mn-SOD pada ginjal tikus hiperglikemia.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap gambaran histopatologi ginjal dan ekspresi Mn-SOD pada tikus hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus hiperlikemia.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis terhadap ekspresi Mn-SOD pada ginjal tikus hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

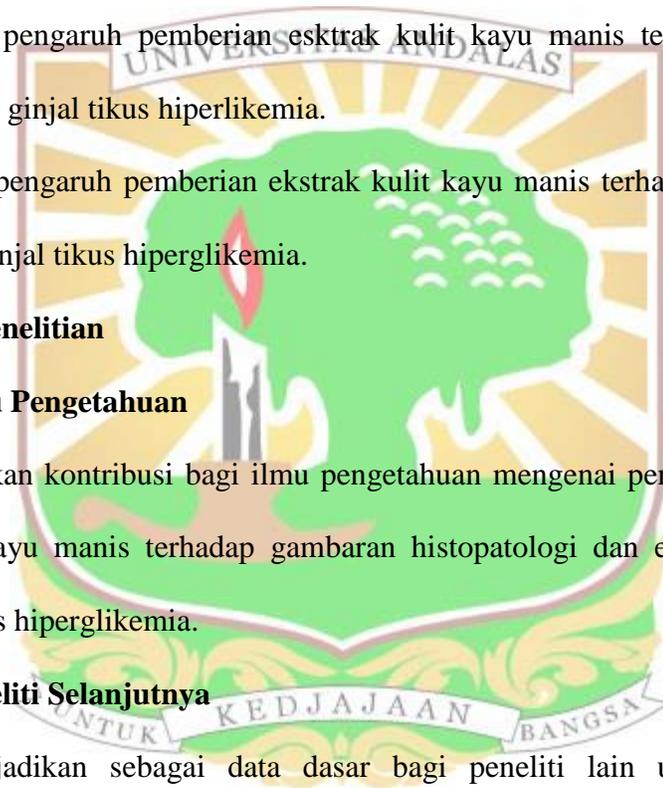
Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis terhadap gambaran histopatologi dan ekspresi Mn-SOD pada ginjal tikus hiperglikemia.

1.4.2 Bagi Peneliti Selanjutnya

Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap gambaran histopatologi dan ekspresi Mn-SOD pada ginjal tikus hiperglikemia.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis terhadap gambaran histopatologi dan ekspresi Mn-SOD



pada ginjal tikus hiperglikemia dengan harapan meningkatkan kesadaran dan minat masyarakat untuk memanfaatkan ekstrak kulit kayu manis sebagai kuratif pada penyakit diabetes melitus.

