

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan ancaman kesehatan secara global, dimana prevalensi penderita DM dari tahun ketahun mengalami peningkatan. Menurut International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2017 sebesar 424,9 juta jiwa (8,8%), tahun 2019 sebesar 463 juta jiwa (9,3%), dan 537 juta (10,5%) pada tahun 2021, jumlah tersebut diprediksi akan mengalami peningkatan, yakni dari 643 juta orang di tahun 2030 dan menjadi 783 juta orang pada tahun 2045. Asia Tenggara menempati urutan ketiga penderita DM terbanyak setelah negara bagian Timur Tengah dan Amerika Utara (IDF, 2021).

Indonesia salah satu dari sepuluh negara dengan penderita DM terbanyak setelah Cina, India, Pakistan dan Amerika Serikat. Tahun 2019 penderita DM di Indonesia sebanyak 10,7 juta, tahun 2021 sebanyak 19,5 juta dan tahun 2045 diprediksi akan meningkat menjadi 783 juta jiwa. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi DM di Indonesia mengalami kenaikan, 1,5% ditahun 2013 dan 2% di tahun 2018, berdasarkan jenis kelamin, perempuan memiliki persentase tertinggi dibanding laki-laki yaitu perempuan 2,4% dan Laki-laki 1,7% (IDF, 2021; Riskesdas, 2018).

Prevalensi DM selalu mengalami kenaikan, dimana provinsi Sumatera Barat, prevalensi DM pada tahun 2013 sebesar 1,3% dan tahun 2018 masuk dalam urutan keenam dari 34 provinsi, dengan prevalensi 1,6% (Riskesdas,

2018). Menurut data kesehatan Dunia (WHO), di Indonesia DM merupakan penyebab kematian peringkat ketiga tertinggi setelah stroke dan serangan jantung (WHO, 2019). Angka kematian yang disebabkan oleh DM mengalami kenaikan tahun 2017 sebanyak 4 juta, 2019 4,2 juta, dan 4,7 juta tahun 2021 (IDF, 2021)

Hiperglikemia merupakan indikator klinis terjadinya DM, DM berdasarkan etiologi dibedakan menjadi 3 tipe yaitu, diabetes melitus tipe 1 ditandai kenaikan kadar gula darah akibat kerusakan sel beta pancreas sehingga produksi hormon insulin tidak ada sama sekali, DM tipe 1 merupakan kondisi autoimun yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin (Li, Huang and Gao, 2017). DM tipe 2 disebabkan karena kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi hormon insulin oleh kelenjar sel beta pankreas serta adanya, resistensi insulin dan diabetes tipe gestasional disebabkan kenaikan gula darah pada masa kehamilan. Menurut Cooke and Plotnic (2008), diabetes melitus tipe 1 disebabkan akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga hormon 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.

Hiperglikemia kronis pada diabetes dikaitkan dengan kerusakan sistem organ, seperti kerusakan ginjal, mata, saraf, pembuluh darah, serta kematian. Ibu hamil dengan hiperglikemia dikenal dengan diabetes gestasional, jika tidak dikelola dengan baik menimbulkan masalah yang

berefek buruk bagi ibu dan bayi, komplikasi yang dapat terjadi seperti kelahiran prematur, makrosomia berisiko mengalami DM tipe dua saat dewasa, hipoglikemia saat lahir, bayi kuning dan lahir mati, sedangkan komplikasi ibu dapat terjadi preeklamsi atau diabetes tipe dua, serta ibu berisiko mengalami diabetes gestasional pada kehamilan berikutnya (Ye et al., 2022). Efek diabetes pada wanita akan mengganggu kesuburan wanita (Lin et al., 2018).

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 *Advanced Glycation End products* (AGEs) yang menyebabkan komplikasi pada diabetes tipe 1 (DM-1) dan kerusakan jaringan pada ginjal sebagai organ ekskresi (Alicic et al., 2017). Molekul-molekul reaktif yang dihasilkan ROS berupa anion superoksida, hidrogen peroksida dan hidroksil (Loyal, 2016).

Reactive Oxygen Species diproduksi pada retikulum endoplasma, sel fagosit, dan peroksisom (Bhatti et al, 2022). Meningkatnya ROS dapat menyebabkan kerusakan pada *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA), protein, dan lipid (Juan et al, 2021; Di Meo et al, 2022). Peningkatan jumlah ROS yang berlebih mengakibatkan peroksidase lipid sehingga produk ROS menyerang asam lemak jenuh tinggi pada membrane sel. Peroksidasi lipid yang

disebabkan oleh stress oksidatif akan menginisiasi kematian sel dan aktivitas enzim sel (Su et al, 2019).

Reactive Oxygen Species yang berlebih akan mengaktifkan faktor transkripsi pro-inflamasi seperti NfκB dan *activator protein-1* (AP-1) yang meningkatkan ekspresi kemokin/ sitokin proinflamasi dan molekul adhesi. Sel-sel endotel yang diaktifkan menarik monosit yang selanjutnya meningkatkan peradangan yang memicu cedera makrovaskuler dan microvaskuler. Peningkatan peroksidasi lipid yang dihasilkan dari gangguan profil lipid akibat dari penyakit diabetes melitus, menyebabkan peningkatan kadar *Malondialdehyde* (MDA) plasma yang menjadi biomarker utama stress oksidatif (Tiwari et al., 2013). MDA merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid yang dihasilkan oleh radikal bebas di dalam tubuh. Peningkatan kadar MDA biasanya menyertai kadar antioksidan yang rendah (Elvira et al., 2023)

Kondisi tertentu menyebabkan antioksidan yang berasal dari dalam tubuh tidak mampu menetralkan radikal bebas, maka dibutuhkan antioksidan dari luar tubuh (antioksidan eksogen), antioksidan berdasarkan sumbernya digolongkan menjadi antioksidan endogen dan eksogen. Antioksidan endogen berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh terutama terhadap aktivitas senyawa ROS yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan mencegah terbentuknya radikal baru. Antioksidan tersebut terdiri dari Superoksida *Dismutase* (SOD), *Katalase* dan *Glutathione Peroksidase* (GSH-Px) (Suwanto and Gustomi M, 2019; Maharani et al., 2021). Komponen antioksidan enzimatik, yakni SOD berperan penting terhadap antioksidan intraseluler

pada sel, sedangkan kerja enzim Katalase dan GSH-Px tergantung pada hasil konversi enzim SOD, yaitu mengurai H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 (Sunarti, 2021).

Berdasarkan penelitian terdahulu Flieger et al., (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, tannin, fenolat. Mineral juga bertindak sebagai kofaktor dalam aktivitas antioksidan seperti selenium, seng, kalsium dan magnesium. Salah satu tanaman herbal yang mengandung zat antioksidan adalah daun kelor (*Moringa Oleifera*).

Tanaman kelor (*Moringa Oleifera*) dikenal juga dengan sebutan *miracle tree* (Pareek et al., 2023). Daun kelor (*Moringa Oleifera*) mengandung antioksidan kuat sehingga mampu menetralkan dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas. Indonesia sendiri belum banyak mengetahui manfaat dari tanaman ini, biasanya hanya digunakan untuk campuran pangan atau pakan ternak, dan ada juga yang menggunakan untuk memandikan jenazah atau meluruhkan jimat (Saputra and Sulistyarsi, 2019). Tanaman ini mengandung 46 jenis antioksidan dan lebih dari 90 nutrisi, selain itu mengandung 36 senyawa antiinflamasi (Rivai, 2020), sehingga tanaman ini populer secara medis dikarenakan telah menunjukkan manfaat kesehatan yang besar (Alegbeleye, 2018).

Moringa Oleifera sangat kaya akan antioksidan terutama flavonoid. Kandungan flavonoid pada daun kelor memiliki fungsi sebagai antidiabetik yang mampu menurunkan kadar glukosa (Bhattacharya et al, 2018). Quercetin

merupakan senyawa turunan dari flavonoid dapat menghambat aktivitas *glucoside in vitro* serta membantu kerja insulin, dengan merangsang kompleks Activated Protein Kinase (AMPK) untuk menurunkan regulasi kerusakan oksidatif. Aktivitas AMPK akan meningkatkan transkripsi dan translasi dari GLUT-4 mengakibatkan peningkatan penyerapan glukosa oleh insulin sehingga kadar glukosa dalam darah menurun (Bule et al, 2019). Antioksidan polifenol berperan dalam memutus reaksi inisiasi radikal bebas, yang bereaksi melalui pembesihan senyawa oksigen reaktif, pembersihan ion logam katalitik, dan pemutusan rantai dari rangkaian reaksi yang diinisiasi oleh radikal bebas (Yuslianti, 2022).

Peningkatan prevalensi kasus diabetes dinegara berkembang, menimbulkan kekhawatiran sehingga banyak peneliti mencari alternatif terapi dari tanaman herbal yang lebih efisien dalam menurunkan kadar glukosa darah (Omodanisi, Aboua, Oguntibeju, et al, 2017). Beberapa penelitian telah banyak dilakukan mengenai ekstrak daun kelor, diantaranya penelitian yang dilakukan oleh Eldanim et al (2021), yang memberikan ekstrak air dari daun kelor dengan dosis 250 mg/KgBB selama 2,5 minggu pada tikus yang diinduksi aloksan dapat mencegah kerusakan hati, menurunkan peroksidasi lipid hati.

Hasil penelitian Mohamed et al., (2019), menyatakan bahwa pemberian antioksidan dalam ekstrak daun air *Moringa Oleifera* dengan dosis 300 mg/kgBB pada tikus Sparague Dawley yang diinduksi HFD selama 4 minggu membuktikan bahwa terjadi peningkatan enzim antioksidan hati, seperti SOD, CAT, MDA dan beberapa penanda proinflamasi. Kandungan

antioksidan yang dimiliki ekstrak *Moringa Oleifera* bersifat sangat kuat sehingga dapat meredam stress oksidatif dan mencegah hiperglikemia. Menurut Mthiyane et al., (2022), bahwa ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) menunjukkan efek yang dapat meningkatkan pertahanan antioksidan intraseluler, seperti katalase, superoksida dismutase (SOD) dan Glutation, dengan dosis umum dan efektif yang diberikan pada hewan model diabetes adalah 100-300 mg/kgBB dalam durasi pengobatan 2-8 minggu.

Berdasarkan uraian masalah tentang tingginya angka kejadian DM dan akibat yang terjadi karena kondisi hiperglikemia yang menyebabkan stress oksidatif, serta manfaat tumbuhan daun kelor yang kaya akan antioksidan, peneliti tertarik mengetahui efektivitas ekstrak daun kelor sebagai antioksidan terhadap kadar MDA dan aktivitas GSH-Px, dalam penelitian ini melakukan percobaan terhadap salah satu hewan coba, yaitu tikus putih (*Rattus Norvegicus*) galur wistar yang nantinya akan diinduksi dengan aloksan, yang mana aloksan biasa digunakan untuk menginduksi keadaan diabetes pada hewan coba, dikarenakan aloksan bekerja spesifik pada sel beta pankreas sehingga memunculkan keadaan hiperglikemia dan stress oksidatif, selanjutnya akan diberikan perlakuan pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) dan dilihat penurunan glukosa darah, kadar MDA, dan aktivitas GSH-Px.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah efektivitas pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan terhadap kadar glukosa darah pada tikus dengan hiperglikemia?
2. Bagaimanakah efektivitas pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan terhadap kadar MDA pada tikus dengan hiperglikemia?
3. Bagaimanakah efektivitas pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan terhadap aktivitas GSH-Px pada tikus dengan hiperglikemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan terhadap kadar MDA, aktivitas GSH-Px dan Glukosa darah pada tikus dengan hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efektivitas ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan terhadap kadar glukosa darah pada tikus dengan hiperglikemia.
2. Mengetahui efektivitas ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan terhadap kadar MDA pada tikus dengan hiperglikemia.

3. Mengetahui efektivitas ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan terhadap aktivitas GSH-Px pada tikus dengan hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah serta menjadi referensi bagi pengembangan pengetahuan tentang efektivitas ekstrak daun kelor sebagai antioksidan terhadap Kadar MDA, aktivitas GSH-Px, dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan.

1.4.2 Bagi Praktisi

Bahan acuan bagi praktisi dalam memberikan suplementasi kepada masyarakat dalam pencegahan ataupun mengobati terjadinya hiperglikemia.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat mengkonsumsi daun kelor (*Moringa Oleifera*) untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah dan meningkatkan antioksidan didalam tubuh

1.5 Hipotesis Penelitian

- 1.5.1 Pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia.

1.5.2 Pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan efektif dalam menurunkan kadar MDA pada tikus dengan hiperglikemia.

1.5.3 Pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) sebagai antioksidan efektif meningkatkan aktivitas GSH-Px pada tikus dengan hiperglikemia.

