

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, dengan peningkatan kasus yang luar biasa selama bertahun-tahun. Prevalensi diabetes melitus telah meningkat di seluruh dunia, terutama di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah. *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan bahwa 536,6 juta orang menderita diabetes pada tahun 2021, dan pada tahun 2045 jumlah ini diprediksikan meningkat sebesar 46%, mencapai 783,2 juta. Pada tahun 2021, Indonesia menempati posisi ke 5 dari 10 negara dengan prevalensi diabetes melitus tertinggi di dunia dengan jumlah penderita sebesar 19,5 juta (IDF, 2021).

Diabetes melitus adalah kondisi kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Diabetes melitus muncul ketika tubuh tidak memproduksi insulin yang cukup atau tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (IDF, 2021). Menurut *American Diabetes Association* (ADA), diabetes dapat diklasifikasikan menjadi empat, yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes melitus gestasional dan diabetes tertentu yang disebabkan oleh penyebab lain (ADA, 2022). Diabetes tipe 2 adalah jenis diabetes yang lebih umum, mencakup lebih dari 90 persen kasus diabetes secara global, sedangkan 10-15 persen penderita diabetes menderita diabetes tipe 1. Pada diabetes tipe 2, faktor risiko utamanya termasuk kelebihan berat badan, aktivitas fisik yang tidak mencukupi, dan merokok (Ghaffari *et al.*, 2023).

Diabetes tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh penghancuran sel  $\beta$  pankreas sebagai akibat dari beberapa faktor, termasuk kerentanan genetik dan paparan lingkungan (Astari *et al.*, 2017).

Diabetes melitus didefinisikan sebagai gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi glukosa darah karena kekurangan insulin absolut atau relatif yang menyebabkan hiperglikemia (Elekofehinti *et al.*, 2013). Hiperglikemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan banyak komplikasi yang merusak banyak organ seperti ginjal, mata, saraf, dan arteri (Sanad *et al.*, 2022).

Hiperglikemia pada diabetes melitus menginduksi stres oksidatif melalui berbagai jalur, termasuk jalur glikolisis, aktivasi jalur protein kinase C, poliol, heksosamin, serta produksi *advanced glycation end products* (AGEs). Jalur-jalur ini, ditambah dengan disfungsi mitokondria yang disebabkan oleh hiperglikemia dan stres retikulum endoplasma, menyebabkan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS). *Reactive oxygen species* secara langsung dapat merusak lipid, protein, dan DNA serta memodulasi jalur sinyal intraseluler, menyebabkan modifikasi oksidatif ireversibel dalam ekspresi protein (Fiorentino *et al.*, 2013).

Meskipun ROS diperlukan dalam jumlah tertentu untuk proses metabolisme normal dan fungsi seluler, produksi ROS yang berlebihan dan tidak terkontrol dapat berbahaya. Pada diabetes, kelainan metabolik menyebabkan kelebihan produksi superoksida mitokondria, terutama pada sel endotel dan miokardium, yang berkontribusi terhadap resistensi insulin, intoleransi glukosa, dan perkembangan diabetes. Stres oksidatif

berfungsi sebagai mediator dalam proses tersebut, yang mengarah pada perkembangan komplikasi aterosklerotik dan berbagai masalah mikro dan makrovaskular (Tiwari *et al.*, 2013).

Stres oksidatif pada pasien diabetes yang disebabkan oleh penurunan aktivitas enzim antioksidan dan peningkatan kadar ROS yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan glikasi lebih lanjut (Astari *et al.*, 2017). Pada diabetes melitus kadar glukosa yang tinggi dapat menonaktifkan sistem antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dengan glikasi protein sehingga menghasilkan stres oksidatif, yang secara berurutan memicu peroksidasi lipid seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar malondialdehid (MDA) (Sanad *et al.*, 2022).

Kerusakan oksidatif dapat terjadi ketika pembentukan radikal bebas dan pertahanan antioksidan tidak seimbang. Diabetes melitus dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan penurunan status antioksidan. Kerusakan oksidatif ini dapat dihambat oleh sistem pertahanan endogen (antioksidan) seperti superoksida dismutase (SOD) (Elekofehinti *et al.*, 2013). Superoksida dismutase adalah enzim antioksidan yang mengatalisis dismutasi anion superoksida ( $O_2^-$ ) menjadi hidrogen peroksida dan oksigen. Superoksida dismutase memainkan peran protektif terhadap kerusakan seluler dan histologis yang dihasilkan oleh ROS. Superoksida dismutase memfasilitasi konversi radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida, dan dengan adanya enzim lain diubah menjadi oksigen dan air (Tiwari *et al.*, 2013).

Penurunan aktivitas SOD dikaitkan dengan glikasi enzim SOD akibat kondisi hiperglikemia. (Mandal *et al.*, 2019). Sekitar 50% SOD terglykasi sehingga menyebabkan penurunan kadar enzim ini pada kondisi hiperglikemia (Shabalala *et al.*, 2022). Glikasi protein adalah reaksi kompleks antara gugus karbonil gula pereduksi dengan gugus amino bebas dari protein yang menghasilkan basa schiff yang membentuk produk amadori dan akhirnya pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs). Pembentukan AGEs juga disertai dengan pembentukan sejumlah ROS,  $\alpha$ -oksoaldehida termasuk metilglioksal (MG), yang selanjutnya bereaksi dan merusak protein dan biomolekul lainnya. Tingkat pembentukan AGEs meningkat pada kondisi diabetes. Glikasi SOD oleh glukosa dan MG telah dilaporkan menginduksi fragmentasi dan ikatan silang, sehingga menyebabkan penurunan aktivitasnya (Anwar *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Elekofehinti *et al.* pada tahun 2013 menunjukkan bahwa aktivitas SOD serum menurun secara signifikan pada tikus yang diberi aloksan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penurunan kadar SOD pada kelompok sampel yang menderita diabetes dapat dijelaskan oleh akumulasi anion superoksida dan hidrogen peroksida, yang seharusnya dapat dinetralkan secara efektif oleh enzim ini. (Elekofehinti *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Astari *et al.* pada tahun 2017 menunjukkan terjadi penurunan kadar enzim SOD pada pasien diabetes tipe 1 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil ini sesuai dengan penelitian lainnya

yang menunjukkan bahwa aktivitas SOD pada diabetes melitus terhambat (Astari *et al.*, 2017).

Malondialdehid (MDA) merupakan marker untuk stres oksidatif merupakan produk peroksidasi lipid yang kadarnya meningkat sebagai akibat dari stres oksidatif, dan meningkat pada pasien diabetes melitus (Astari *et al.*, 2017). Lipid merupakan salah satu target utama ROS. Oksidasi lipid akan menghasilkan hidroperoksida. Hidroperoksida memiliki efek toksik pada sel baik secara langsung ataupun melalui degradasi menjadi radikal hidroksil yang sangat beracun. Hidroperoksida juga dapat bereaksi dengan logam transisi seperti besi atau tembaga untuk membentuk aldehida stabil, seperti MDA yang merusak membran sel. Peroksidasi lipid menghasilkan aldehid yang sangat reaktif, salah satunya MDA (Tiwari *et al.*, 2013).

Salah satu produk sampingan peroksidasi lipid yang paling utama adalah malondialdehid (MDA). Malondialdehid adalah metabolit aldehida utama peroksidasi lipid yang telah dipelajari secara luas dan telah terlibat sebagai biomarker peroksidasi lipid yang baik. Produk sampingan dari peroksidasi lipid ini terlibat dalam kerusakan oksidatif sel, DNA, dan juga protein (Shabalala *et al.*, 2022).

Peroksidasi lipid menandakan degradasi oksidatif lipid, yang merupakan ciri destruktif dari stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan membran sel, sehingga mempercepat apoptosis dan kematian sel. Peningkatan stres oksidatif dan peroksidasi lipid menjadi faktor merugikan yang terkait dengan resistensi insulin, disfungsi sel  $\beta$ , gangguan toleransi glukosa, dan akhirnya diabetes. Kerusakan oksidatif akibat

peningkatan produksi ROS tidak hanya terlibat dalam perkembangan diabetes, namun juga memainkan peran utama dalam perkembangan jangka panjang komplikasi mikro dan makrovaskular terkait diabetes (Shabalala *et al.*, 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Astari *et al.* pada tahun 2017 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar MDA pada pasien diabetes tipe 1 dibandingkan dengan kelompok kontrol (Astari *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Elekofehinti *et al.* tahun 2013 juga menunjukkan bahwa kadar MDA serum tikus diabetes lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (Elekofehinti *et al.*, 2013).

Diabetes melitus sangat terkait dengan komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan makrovaskular, termasuk penyakit jantung iskemik, penyakit pembuluh darah perifer, dan stroke (Bigagli *et al.*, 2019). Lipid yang teroksidasi mampu menghasilkan MDA sebagai produk dekomposisi. Peroksidasi lipid pada diabetes menyebabkan banyak komplikasi kronis sekunder termasuk aterosklerosis dan gangguan saraf. Peningkatan peroksidasi lipid memperburuk terjadinya infark miokard melalui aktivasi NADPH oksidase (Tiwari *et al.*, 2013). Peningkatan MDA pada diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol dan jangka panjang juga dapat menyebabkan retinopati diabetik (Fatani *et al.*, 2016).

Peningkatan stres oksidatif serta penurunan kapasitas antioksidan dapat dikaitkan dengan komplikasi pada pasien diabetes (Fatani *et al.*, 2016). Penurunan aktivitas SOD telah terlibat dalam patogenesis retinopati pada diabetes (Bigagli *et al.*, 2019). Penelitian ini sejalan dengan Fei *et al.* tahun 2021 dimana terdapat peran protektif SOD

dalam kematian sel kapiler retina dan dalam patogenesis retinopati diabetik (Fei *et al.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Longo-Mbenza *et al.* tahun 2014 menyatakan bahwa pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki aktivitas SOD yang lebih rendah dan peningkatan peroksidasi lipid dibandingkan dengan nondiabetes (Longo-Mbenza *et al.*, 2014). Selain itu, hal ini terbukti dalam penelitian yang menunjukkan bahwa aktivitas SOD dikaitkan dengan tingkat MDA yang lebih tinggi pada pasien diabetes tipe 2 (Lewandowski *et al.*, 2021).

Saat ini, injeksi insulin dan agen antidiabetik oral adalah pendekatan utama untuk mengendalikan hiperglikemia dan mengurangi risiko komplikasi diabetes. Meskipun banyak obat hipoglikemik oral seperti sulfonilurea, biguanides, dan gliclazide yang tersedia, tetapi ada kekhawatiran akan efek samping obat-obatan. Oleh karena itu, para peneliti beralih untuk menemukan obat baru dengan efek samping minimal dari produk alami. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan evaluasi obat tanaman tradisional yang digunakan dalam pengobatan diabetes karena efektif dengan toksisitas yang lebih sedikit dibandingkan dengan agen hipoglikemik oral sintetis (Sanad *et al.*, 2022).

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak senyawa alami yang berasal dari tanaman yang menunjukkan aktivitas antidiabetes. Senyawa bioaktif yang ditemukan dalam tanaman obat dapat dipelajari sebagai pendekatan terapi alternatif karena relatif murah dan terjangkau, hal ini merupakan merupakan faktor yang harus dipertimbangkan

untuk pengembangan obat. Senyawa bioaktif yang diisolasi dari tanaman telah menunjukkan efek positif baik dalam studi *in vivo* maupun *in vitro*, yang mengakibatkan efek hipoglikemik, hipokolesterolemia, hipotensi, dan antioksidan (Sok Yen *et al.*, 2021).

Terdapat beberapa alternatif calon obat diabetes melitus untuk meminimalisir efek samping dengan memanfaatkan tanaman obat, termasuk tanaman Sungkai (*Peronema canescens* Jack). Tanaman sungkai mengandung beberapa senyawa bioaktif, dan senyawa bioaktif dapat bertindak sebagai antimalaria, antiplasmodial, antibakteri, analgesik, dan imunomodulator. Daun sungkai mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, steroid, tanin, fenol, dan saponin (Latief *et al.*, 2021).

Flavonoid terdapat pada tumbuhan dan memiliki banyak senyawa polifenol. Senyawa fitokimia ini tidak dapat disintesis oleh hewan dan manusia. Senyawa fenolik yang diekstrak dari flavonoid tanaman telah terbukti memiliki potensi terapeutik sehingga menarik minat para peneliti. Selain itu, terdapat lebih dari 5000 senyawa flavonoid yang telah menunjukkan banyak efek positif yang telah diidentifikasi dan diisolasi dari berbagai tumbuhan (Sok Yen *et al.*, 2021).

Menurut penelitian dan studi klinis, flavonoid melindungi sel beta dengan cara menekan stres oksidatif dan selanjutnya menghambat kaskade caspase dan kerusakan DNA. Flavonoid meningkatkan kapasitas antioksidan sel beta dengan meningkatkan antioksidan enzimatik seperti katalase, glutathione peroksidase, glutathione S

transferase, superoksida dismutase sehingga menghambat akumulasi ROS dan peroksidasi lipid dalam sel beta (Ghorbani *et al.*, 2019).

Saponin berperan sebagai antioksidan karena saponin berperan khelator logam yang baik, membuat logam transisi tidak tersedia untuk autoksidasi glukosa sehingga menghambat pembentukan ROS. Selain itu, saponin berperan dalam menginduksi enzim antioksidan seperti katalase dan superoksida dismutase (SOD) (Elekofehinti, 2015).

Alkaloid pada stres oksidatif berperan dengan meningkatkan aktivitas dan ekspresi enzim yang bertanggung jawab dalam produksi antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT) dan glutathion (GSH) sehingga menghambat akumulasi ROS dan RNS dan meningkatkan sekresi insulin (Singh *et al.*, 2022).

Penelitian tentang pemberian ekstrak daun sungkai dalam mengatasi hiperglikemia masih terbatas. Salah satu penelitian mengenai efek antidiabetik ekstrak daun sungkai dilakukan oleh Latief *et al.* tahun 2021 dengan memeriksa kadar glukosa darah, volume urin, berat badan dan minum harian mencit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sungkai berpotensi menurunkan kadar glukosa darah mencit. Ekstrak daun sungkai dengan dosis 350 mg/kg berat badan mempunyai potensi paling optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit (Latief *et al.*, 2021). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar malondialdehid (MDA) dan superoksida dismutase

(SOD) serum tikus model diabetes melitus, sehingga dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek antioksidan daun sungkai pada diabetes melitus.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar malondialdehid pada tikus model diabetes melitus?
2. Bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar superoksida dismutase pada tikus model diabetes melitus?

## 1.3 Tujuan Penelitian

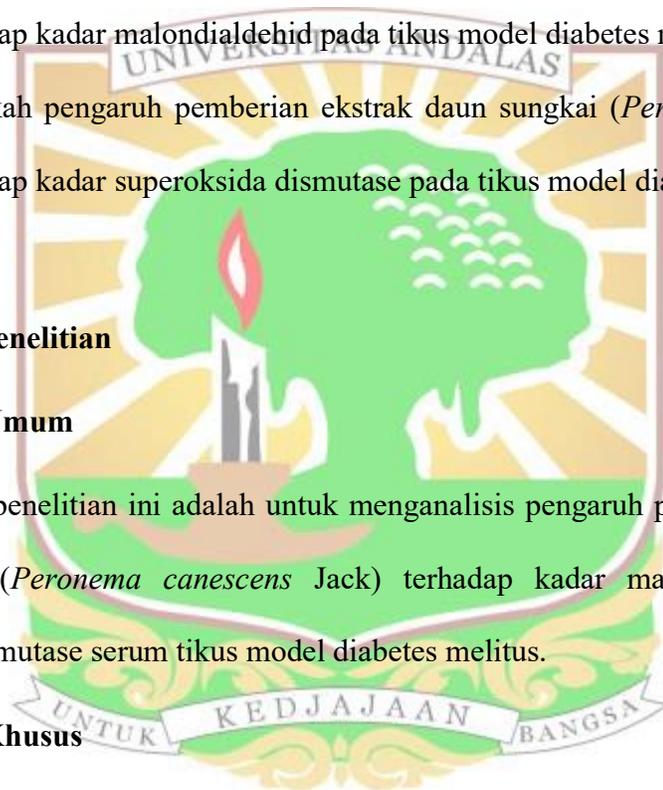
### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar malondialdehid dan superoksida dismutase serum tikus model diabetes melitus.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar malondialdehid pada tikus model diabetes melitus.
2. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) terhadap kadar superoksida dismutase pada tikus model diabetes melitus.

## 1.4 Manfaat Penelitian



#### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai terhadap kadar malondialdehid dan superoksida dismutase serum tikus model diabetes melitus.

#### **1.4.2 Bagi Penelitian Selanjutnya**

Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai seperti uji toksisitas, efek samping, dan lain-lain.

#### **1.4.3 Bagi Masyarakat**

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sungkai terhadap kadar malondialdehid dan superoksida dismutase, dengan harapan meningkatkan kesadaran dan minat masyarakat untuk memanfaatkan ekstrak daun sungkai sebagai antidiabetik dan antioksidan tambahan.

