

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus didefinisikan sebagai kondisi hiperglikemia kronis akibat gangguan metabolisme yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya (Pozynak *et al.*, 2020). Diabetes melitus menjadi salah satu masalah kesehatan utama secara global dengan peningkatan prevalensi yang pesat di seluruh dunia termasuk Indonesia (*International Diabetes Federation*, 2021). Berdasarkan data IDF tahun 2021, prevalensi penderita DM secara global sebanyak 537 juta (10,5%) dan jumlah ini diproyeksikan akan meningkat menjadi 643 juta (11,3%) pada tahun 2030, dan 783 juta (12,2%) pada tahun 2045. Tanpa adanya penanganan yang serius terhadap penyakit ini, maka akan berdampak sangat serius terhadap manusia.

Hiperglikemia kronis pada DM menyebabkan komplikasi kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ, diantaranya mata, saraf, jantung, pembuluh darah dan ginjal (*American Diabetes Association*, 2014). Kerusakan ginjal akibat diabetes melitus dikenal sebagai nefropati diabetes (Akhtar *et al.*, 2023). Nefropati diabetes ditandai dengan perubahan signifikan pada struktur dan fungsi ginjal. Senyawa aloksan dapat menginduksi diabetes melitus tipe 1 pada mencit, melalui kerusakan sel beta pankreas dan memicu pembentukan ROS, sehingga menimbulkan hiperglikemia (Ighodaro *et al.*, 2017). Hiperglikemia akan memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga menyebabkan disfungsi mitokondria pada berbagai sel tubuh, termasuk sel-sel di ginjal (Forbes *et al.*, 2008).

Stres oksidatif dapat mempercepat pembentukan *Advanced Glycation End-Products* (AGEs) yang menyebabkan kerusakan struktural ginjal melalui beberapa proses berujung pada nefropati diabetik (Forbes *et al.*, 2008; Argawal, 2024).

Salah satu indikator terjadinya stress oksidatif di jaringan tubuh adalah peningkatan kadar malondialdehid (MDA) yang merupakan produk peroksidasi lipid (Gil *et al.*, 2002). Hasil penelitian Ramadhani (2023) mengindikasikan bahwa paparan hiperglikemia pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan menyebabkan peningkatan kadar MDA secara signifikan di jaringan ginjal. Oleh sebab itu, terdapat kaitan yang sangat erat antara hiperglikemia dengan kerusakan ginjal pada pengidap diabetes melitus. Diabetes melitus menyebabkan perubahan struktur dan fungsi organ ginjal seperti kerusakan dan gangguan fungsi sel seperti sel epitel tubulus dan podosit, penebalan membran basal glomerulus, ekspansi mesangial, hipertrofi glomerulus serta fibrosis pada tubulus-interstitial hingga glomerusklerosis yang pada akhirnya menurunkan fungsi ginjal termasuk penurunan laju filtrasi glomerulus (Forbes *et al.*, 2008; Zelniker & Braundwald, 2020; Argawal *et al.*, 2024). Kemudian observasi struktur ginjal secara makroskopis ginjal, termasuk penilaian warna ginjal dilakukan untuk mengevaluasi kondisi umum organ dan mendeteksi tanda kerusakan akibat penyakit, dimana ginjal sehat biasanya berwarna merah kecoklatan (Malini *et al.*, 2021), sedangkan warna pucat dapat mengindikasikan gejala kerusakan pada ginjal (Chen *et al.*, 2021). Dapat juga dilakukan pengukuran indeks organ ginjal, digunakan untuk mendeteksi adanya perubahan berat organ ginjal, yang dapat mengindikasikan adanya kerusakan, hipertrofi tubular, atau nefropati akibat diabetes melitus (Sellers *et al.*, 2007).

Beberapa pengukuran dapat dilakukan untuk menilai efek diabetes melitus terhadap fungsi ginjal. Ginjal memiliki peran vital dalam mengatur volume darah dan mengeluarkan limbah metabolisme dalam urin, salah satunya kreatinin. Kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatin fosfat di otot rangka yang secara konstan diproduksi oleh tubuh dan dikeluarkan dari pembuluh darah melalui ginjal, kemudian akan diekskresikan melalui urin, Biasanya, kadar kreatinin darah tetap stabil karena laju ekskresi kreatinin dalam urin seimbang dengan yang dikeluarkan dari otot (Tortora dan Derrickson, 2011). Peningkatan kadar kreatinin dalam serum darah dapat menjadi indikator fungsi dalam penurunan kemampuan filtrasi glomerulus ginjal (Banerjee, 2005). Kemudian analisis urin meliputi berat jenis urin (*Urine Specific Gravity*) dan indeks bias urin (*Urine Refractive Index*) dapat mencerminkan konsentrasi zat terlarut dalam urin untuk menilai kemampuan ginjal dalam mengkonsentrasikan urin (Kavitha & Murthy, 2006; Bhalla, 2024). Kemudian salah satu gejala diabetes melitus Adalah polidipsia (peningkatan rasa haus berlebihan) (*American Diabetes Association*, 2014). Hiperglikemia memicu glukosuria dan diuresis osmotik, sehingga terjadi poliuria, kehilangan cairan dan elektrolit, serta dehidrasi yang menimbulkan rasa haus berlebihan dan peningkatan konsumsi air (Goodman, 2009).

Sejauh ini pengobatan yang umum digunakan untuk menangani nefropati diabetes adalah obat-obat yang berbahan kimiawi sintetik. Contohnya adalah glimepiride dan *Sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors*. Glimepirid tidak berpengaruh secara signifikan pada penderita komplikasi diabetes melitus yang mengalami disfungsi ginjal dalam waktu pemberian yang singkat. Selain itu konsumsi glimepiride dalam jangka panjang dapat menyebabkan hipoglikemik (Sartika dan

Rahardiantini, 2022). *Sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2)* inhibitors seperti dapagliflozin dan empagliflozin sebagai pengobatan diabetes melitus dengan target organ ginjal bekerja dengan menghambat SGLT-2 di tubulus kontortus proksimal, mencegah reabsorpsi glukosa dan memfasilitasi ekskresi glukosa dalam urin yang terbukti efektif dalam menurunkan albuminuria. Namun berpotensi menyebabkan ketoasidosis dan infeksi saluran kemih (Wulandari *et al.*, 2021). Dengan tingginya potensi efek samping negatif dari obat-obat kimiawi, maka perlu dilakukan eksplorasi bahan obat alami sebagai alternatif pengobatan nefropati diabetes dengan efek samping yang minim.

Salah satu bahan alami yang dapat dieksplorasi sebagai alternatif pengobatan nefropati diabetes adalah tumbuh-tumbuhan khususnya rimpang kunyit. Penelitian Aini *et al.* (2023) membuktikan efektivitas rimpang kunyit hitam (*Curcuma caesia roxb.*) dalam menghambat produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan menekan histopatologi ginjal khususnya sel nekrosis di tubulus ginjal. Ekstrak kunyit putih (*Curcuma Zedoaria*) telah diteliti mampu memperbaiki histopatologi ginjal pada tikus diabetes nefropati (Hyacintha *et al.*, 2024). Hal ini menunjukkan efek protektif dari tanaman kunyit-kunyitan terhadap ginjal. Masih terdapat beragam spesies lainnya dalam kelompok kunyit-kunyitan (genus *Curcuma*). Salah satunya adalah kunyit liar endemik Sumatra (*C.sumatrana*) (Ardiyani *et al.*, 2011).

Penelitian sebelumnya oleh Nawawi (2021) membuktikan bahwa ekstrak etanol rimpang kunyit Sumatra (*C.sumatrana*) memiliki senyawa antioksidan yang mampu mengikat radikal bebas dalam tubuh. Penelitian Alamsjah (2023) menemukan bahwa rimpang *C.sumatrana* memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu

kelompok alkaloid, triterpenoid, polifenol, tanin, flavonoid, dan saponin. Analisis GC-MS terhadap ekstrak etanol rimpang *C.sumatrana*. menemukan 21 senyawa bioaktif dimana enam diantaranya memiliki bioaktivitas sebagai neuroprotektor dan antioksidan. Studi in silico oleh Rahman *et al.* (2022) meingindikasikan potensi beberapa senyawa bioaktif dari rimpang *C.sumatrana* sebagai antikanker. Selanjutnya penelitian Annisa (2024) membuktikan ekstrak *C.sumatrana* memiliki khasiat dalam memperbaiki perubahan histopatologi hati dan menurunkan kadar MDA akibat pemberian diet berlemak tinggi. Adapun penelitian Zahra (2024) mengindikasikan efektivitas ekstrak etanol *C.sumatrana* dalam mengatasi diabetes mellitus pada mencit yang diinduksi aloksan, dengan menurunkan kadar gula darah dan perbaikan histologi pankreas.

Kendati potensi medis dari rimpang *C.sumatrana* telah dibuktikan oleh beberapa penelitian sebelumnya, hingga saat ini informasi ilmiah mengenai khasiatnya terhadap nefropati diabetes sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini sangat penting untuk dilakukan dalam rangka mengeksplorasi lebih jauh tentang potensinya sebagai obat alami berbasis sumber daya lokal Sumatra.

1.2 Rumusan Masalah

Beberapa permasalahan yang akan dijawab melalui penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol *C.sumatrana* terhadap struktur ginjal meliputi morfologi ginjal, indeks organ ginjal dan histopatologi ginjal pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan?

2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol *C.sumatrana* terhadap indikator fungsi ginjal meliputi kadar kreatinin serum darah, *urine specific gravity* dan *urine refractive index* pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan?
3. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol *C.sumatrana* terhadap kadar MDA ginjal sebagai indikator radikal bebas pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan?
4. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol *C.sumatrana* terhadap konsumsi minum pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk :

1. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol *C.sumatrana* terhadap struktur ginjal meliputi morfologi ginjal, indeks organ ginjal dan histopatologi ginjal pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol *C.sumatrana* terhadap indikator fungsi ginjal meliputi kadar kreatinin serum darah, *urine specific gravity* dan *urine refractive index* pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
3. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol *C.sumatrana* terhadap kadar MDA ginjal sebagai indikator radikal bebas pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan.
4. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol *C.sumatrana* terhadap konsumsi minum pada mencit diabetes melitus yang diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti-bukti ilmiah yang mendukung penggunaan bahan obat alami dari tumbuhan *C.sumatrana* sebagai salah satu sumber daya lokal Sumatera Barat yang potensial untuk dikembangkan.

