

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah suatu gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh defisiensi insulin (Antar *et al.*, 2023). Diabetes melitus menjadi salah satu penyakit kronis yang paling umum terjadi dan berdampak signifikan pada kesehatan global. Prevalensi diabetes global pada kelompok usia 20-79 tahun terus meningkat secara signifikan diperkirakan pada tahun 2021 10,5% meningkat menjadi 12,2% pada tahun 2045 (Sun *et al.*, 2023). Indonesia termasuk kedalam empat besar negara dengan kasus diabetes terbanyak. Negara-negara lain yang memiliki lebih banyak penderita diabetes adalah Amerika Serikat, China, dan India. Indonesia diperkirakan akan mengalami peningkatan yang signifikan mencapai tiga kali lipat pada tahun 2030 (Lestari *et al.*, 2021).

Diabetes melitus dikategorikan menjadi empat tipe berdasarkan faktor penyebabnya, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain (Antar *et al.*, 2023). Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) terjadi ketika adanya kerusakan pada sel β , Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ditandai dengan resistensi insulin atau defisiensi insulin ataupun keduanya (Christiani, *et al.*, 2024). Diabetes gestasional merujuk pada gangguan pengaturan gula darah yang ditemukan pada ibu hamil (Petersmann *et al.*, 2019). DMT2 adalah jenis diabetes dengan presentasi tertinggi diantara keempat kelompok tersebut, sekitar 90-95% dari seluruh kasus diabetes didunia. Berdasarkan klasifikasi diabetes, kesamaan utama dari semua kondisi tersebut adanya kadar gula darah yang tinggi dan bertahan lama atau hiperglikemia (Syokumawena, *et al.*, 2024).

Hiperglikemia adalah faktor utama yang memicu perkembangan komplikasi diabetes (Prandi *et al.*, 2022). Hiperglikemia kronis memberikan dampak negatif pada sel β pankreas, yaitu dengan memicu produksi spesies oksigen reaktif yang berlebihan, mengganggu sekresi insulin yang dirangsang glukosa, menurunkan produksi insulin, dan menyebabkan kematian sel β (Baumel-Alterzon *et al.*, 2021).

Peningkatan kadar gula darah yang berkepanjangan pada penderita diabetes dapat menyebabkan berbagai komplikasi jangka panjang, seperti kerusakan pada saraf perifer yang mengakibatkan gangguan motorik, serta kerusakan pembuluh darah yang dapat meningkatkan risiko penyakit jantung, stroke, dan penyakit ginjal kronis (WHO, 2020). Kelainan pada pembuluh darah dan jaringan organ merupakan faktor utama penyebab komplikasi jangka panjang pada diabetes melitus (Yu *et al.*, 2024), sehingga pada penderita diabetes jaringan tubuh seringkali mengalami kekurangan oksigen (hipoksia) (Catrina *et al.*, 2021).

Hipoksia didefinisikan sebagai suatu keadaan di mana suplai oksigen ke jaringan tubuh tidak mencukupi. Regulasi protein HIF-1 α penting dalam respon sel terhadap kadar oksigen. Dalam keadaan normal, sel tidak memerlukan respons hipoksia sehingga HIF-1 α akan di uraikan, penguraian dimulai ketika enzim *prolyl didroksilase domain* (PDH) akan menandai HIF-1 α , kemudian *von hippel lindau* (VHL) akan mengenali tanda tersebut dan HIF-1 α akan segera di hancurkan oleh proteasom, sehingga kadar HIF-1 α menjadi rendah (Catrina and Zheng., 2021). Hiperglikemia memicu stres oksidatif, kemudian stres oksidatif akan memicu peningkatan produksi dan aktivitas faktor proinflamasi. Stres oksidatif dan peradangan akan mengakibatkan disfungsi pembuluh darah yang berakibat pada penurunan aliran darah ke jaringan, kondisi ini memicu terjadinya hipoksia jaringan dan menstimulasi peningkatan ekspresi gen HIF-1 α (Gunton, 2020). Ketika sel kekurangan oksigen (dalam kondisi hipoksia), produksi Spesies Oksigen Reaktif (ROS) dimitokondria meningkat dan memicu terjadinya stres oksidatif. Kedua faktor ini merupakan pemicu utama inflamasi dan akan memperburuk kondisi hipoksia.

Pengobatan antidiabetes saat ini tersedia untuk mengatasi hiperglikemia. Obat-obatan ini bekerja dengan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, merangsang sekresi insulin, atau mempercepat penyerapan glukosa. Obat antidiabetes seperti metformin dan sulfonilurea sering disertai efek samping, Metformin menyebabkan diare dan asidosis laktat, Sulfonilurea menyebabkan gangguan pada hati, peningkatan berat badan, hipotiroidisme serta takikardia. Berdasarkan penelitian terbaru, tumbuhan dan produk dasar tumbuhan memiliki

potensi sebagai agen antidiabetes. Herbal tradisional dan pangan fungsional diyakini mampu memperbaiki kondisi sindrom diabetes melalui enam mekanisme utama, yaitu dengan meningkatkan sekresi dan sensitivitas insulin, mendorong penyerapan glukosa oleh sel otot dan jaringan adiposa, menghambat penyerapan glukosa di usus, menekan produksi glukosa oleh hepatosit, serta menunjukkan aktivitas antiinflamasi (Alam *et al.*, 2022).

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang melimpah, sehingga penggunaan obat tradisional semakin meningkat seiring dengan kesadaran masyarakat akan manfaatnya bagi kesehatan (Suryanita & Ferna, 2023). Salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan dimasa depan adalah pohon andalas (*Morus marcourra* Miq). Pohon andalas merupakan spesies tumbuhan yang tersebar di kawasan Asia tenggara. Di Indonesia spesies ini terbatas pada pulau Sumatra dan Jawa Barat dengan habitat khas di hutan pegunungan yang lembap pada ketinggian 900-2500 meter di atas permukaan laut (Rahmatullah, 2018).

Tumbuhan andalas diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti triterpenoid, steroid dan flavonoid yang digunakan untuk beberapa pengobatan seperti kanker, peradangan, dan infeksi virus (Yandila., *et al* 2018). Sebuah studi (Lv *et al.*, 2022) menunjukkan bahwa flavonoid yang terdapat pada daun morus memiliki aktivitas hipoglikemik yang signifikan dan memperbaiki resistensi insulin. Penelitian oleh Hafez *et al* menunjukkan senyawa flavonoid dan fenolik lain dalam spesies *Morus* berkontribusi pada efek antioksidan yang signifikan (Hafez *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan dkk. (2022) mengenai uji ekstrak buah pohon andalas pada tikus model aterosklerosis menunjukkan bahwa pemberian ekstrak tersebut mampu menurunkan ekspresi gen ET-1 secara signifikan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa ekstrak buah pohon andalas berpotensi sebagai agen antiinflamasi yang dapat menghambat perkembangan aterosklerosis (Kurniawan dkk., 2022), namun, penelitian mengenai pemanfaatan senyawa aktif masih sangat terbatas, khususnya studi yang berhubungan dengan diabetes melitus. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh

pemberian ekstrak kulit pohon andalas (*Morus marcoura Miq*) terhadap ekspresi gen HIF-1 α pada tikus model hiperglikemia.

1.2 Rumusan masalah

1. Apakah terdapat perbedaan tingkat ekspresi gen HIF-1 α antara kelompok tikus model hiperglikemia yang diberi ekstrak kulit pohon andalas dengan kelompok kontrol?
2. Bagaimana ekspresi gen HIF-1 α pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit pohon *Andalas* (*Morus marcoura Miq*) terhadap ekspresi gen HIF-1 α pada tikus model hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membandingkan tingkat ekspresi gen HIF-1 α antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol
2. Menilai ekspresi gen berdasarkan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Menjadi sumber referensi ilmiah untuk pengembangan materi pembelajaran di bidang farmakologi, dan biologi molekuler.

1.4.2 Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Menambah informasi ilmiah mengenai efek pemberian ekstrak kulit pohon andalas terhadap regulasi gen HIF-1 α pada tikus model hiperglikemia.

1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti

Mengaplikasikan keterampilan yang telah diperoleh selama perkuliahan ke dalam kegiatan penelitian, dan meningkatkan pengetahuan dalam bidang farmakologi, biologi molekuler, dan statistik.