

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat resistensi insulin, defisiensi insulin, atau keduanya. Kadar glukosa darah puasa >126 mg/dL atau kadar glukosa darah 2 jam setelah makan >200 mg/dL digunakan untuk mendiagnosis diabetes melitus. Menurut International Diabetes Federation (IDF) (2019), terdapat peningkatan prevalensi sebesar 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki. Pada tahun 2021, tercatat 537 juta individu terdiagnosis diabetes yang mengakibatkan 6,7 juta kematian. Proyeksi menunjukkan angka ini akan meningkat menjadi 643 juta pada 2030 dan 783 juta pada 2045.¹

Diabetes melitus secara umum diklasifikasikan menjadi DM tipe I, DM tipe II, DM gestasional dan diabetes tipe lain. Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1) disebabkan oleh rusaknya sel beta pankreas yang berakibat terganggunya sintesis insulin. Secara patofisiologis, mekanisme ini dipicu oleh respon autoimun yang menyebabkan peradangan pada sel-sel tersebut.² Defisiensi insulin yang terjadi kemudian memicu keadaan katabolik yang mengancam. Hal ini terjadi karena tanpa insulin, glukosa tidak dapat diangkut ke dalam jaringan, sehingga menumpuk dalam aliran darah dan menyebabkan kondisi hiperglikemia.³

Diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh yang dikenal sebagai komplikasi. Secara umum, dampak ini terbagi menjadi dua kelompok utama berdasarkan ukuran pembuluh darah yang terlibat, yaitu mikrovaskular dan makrovaskular. Gangguan mikrovaskular mencakup kerusakan pada saraf (*neuropati*), mata (*retinopati*), serta fungsi ginjal (*nefropati*). Sebaliknya, komplikasi makrovaskular lebih berisiko menyebabkan penyakit jantung koroner, stroke, dan gangguan pada pembuluh darah tepi. Selain sistem peredaran darah, diabetes juga dapat mengancam organ-organ pencernaan, seperti lambung, pankreas, usus halus, kolon, dan hati..⁴

Salah satu organ yang turut mengalami kerusakan yang diakibatkan oleh diabetes melitus adalah hepar. Hepar adalah organ yang berfungsi dalam

metabolisme dan ekskresi tubuh dikarenakan makanan yang dikonsumsi oleh tubuh akan diabsorpsi dan dilanjutkan ke hepar kemudian glikogen akan disimpan sebagian dan sebagiannya lagi akan dipecah menjadi glukosa di dalam hati. Sehingga apabila hati mengalami kerusakan maka akan mengakibatkan ketidakseimbangan glukosa di dalam tubuh dan terjadinya hiperglikemia ataupun hipoglikemia.⁵ Kerusakan hepar akibat hiperglikemia ditandai oleh peningkatan biomarker kerusakan sel hepatosit, seperti *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALT) dalam sirkulasi darah.⁶ Oleh karena itu, AST dan ALT sering digunakan sebagai indikator awal dalam mengevaluasi fungsi hepar pada kondisi toksisitas metabolik.

Kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes akan meningkatkan pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) di dalam mitokondria yang akan mengakibatkan berbagai kerusakan oksidatif berupa komplikasi diabetes pada hepar dan akan memperparah kondisi penderita diabetes.⁷ ROS yang berlebihan dapat memicu aktivasi *NOD*-, *LRR*-, and *pyring domain-containing protein 3* (NLRP3) dan mengaktifkan *capcase-1* yang memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi *interleukin-1 beta* (IL-1 β) dan *interleukin-18* (IL-18). Selanjutnya, IL-1 β dan IL-18 yang dilepaskan memicu peradangan dan menarik sel-sel inflamasi ke area hepar. Peradangan kronis yang disebabkan oleh aktivasi NLRP3 dapat menyebabkan kerusakan jaringan hepar, termasuk sel hati (hepatosit) dan *Hepatic stellate cells* (HSCs).⁸

Mekanisme enzimatik merupakan bagian dari sistem pertahanan antioksidan terhadap tingkat ROS yang tinggi untuk melindungi sel dari stres oksidatif.⁹ Tubuh memiliki sistem pertahanan fisiologis terhadap radikal bebas melalui pembentukan antioksidan endogen dalam bentuk enzim yang terdapat di berbagai jaringan. Superoksida Dismutase (SOD), Gluta Peroksidase (GPx), dan Katalase (CAT) adalah contoh enzim yang berfungsi sebagai garis pertahanan lini pertama sel dari kerusakan akibat radikal bebas.¹⁰ Di antara enzim tersebut, SOD merupakan komponen utama dengan aktivitas paling dominan dalam detoksifikasi spesies oksigen reaktif (ROS).¹¹ SOD berperan dalam mekanisme pertahanan terhadap superoxide yang diubah menjadi hydrogen peroksida. SOD dapat ditemukan di hati, sel darah merah, otak, hepar, tiroid, testis, otot jantung, mukosa

lambung, kelenjar pituitari, pankreas dan paru. SOD terdiri dari tiga isoform utama, yaitu Cu/Zn-SOD di sitoplasma (SOD1), Mn-SOD di mitokondria (SOD2), dan EC-SOD di ruang ekstraseluler (SOD3).¹²

Manganese Superoxide Dismutase (Mn-SOD) adalah enzim antioksidan utama dalam matriks mitokondria yang berperan penting dalam melindungi sel dari stres oksidatif. MnSOD bekerja dengan mengkatalisis reaksi perubahan radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen. Hidrogen peroksida ini kemudian dinetralkan oleh enzim lain seperti katalase atau glutathione peroxidase. Karena mitokondria adalah sumber utama radikal bebas dalam sel, aktivitas MnSOD sangat krusial dalam menjaga kesehatan sel.^{13,14}

Pada kondisi fisiologis, Mn-SOD membantu menjaga homeostasis redoks dan mencegah kerusakan biomolekul seperti DNA, protein, dan lipid. Namun dalam keadaan patologis, seperti hiperglikemia kronik, produksi ROS meningkat secara signifikan melalui jalur seperti autooksidasi glukosa, aktivasi jalur poliol, dan glikasi protein.¹⁵ Keadaan ini menyebabkan stres oksidatif yang apabila tidak diimbangi oleh sistem antioksidan, dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi sel, termasuk pada organ hepar.

Stres oksidatif yang tidak terkontrol pada kondisi hiperglikemia menyebabkan disfungsi mitokondria, yang berdampak pada penurunan produksi *adenosin trifosfat* (ATP) sebagai sumber energi seluler. Disfungsi ini turut menurunkan aktivitas dan ekspresi *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2), faktor transkripsi utama yang mengatur ekspresi gen antioksidan seperti Mn-SOD melalui ikatan dengan *antioxidant response element* (ARE) di DNA. Penurunan Nrf2 dalam kondisi hiperglikemia telah dibuktikan menurunkan ekspresi Mn-SOD.^{16,17}

Ekspresi dan aktivitas Mn-SOD sering kali berubah dalam kondisi stres oksidatif. Peningkatan ekspresi Mn-SOD dapat menjadi respons adaptif sel terhadap tingginya beban oksidan, berfungsi sebagai kompensasi untuk meredam akumulasi superoksida. Sebaliknya, penurunan ekspresi Mn-SOD justru dapat mempercepat proses kerusakan jaringan melalui akumulasi ROS, memperburuk disfungsi mitokondria, dan memicu jalur kematian sel terprogram (apoptosis).^{18,19} Oleh karena itu, Mn-SOD dianggap sebagai biomarker penting dalam

mengevaluasi status oksidatif sel dan potensi kerusakan jaringan akibat ROS, termasuk pada kondisi hiperglikemia.

Kerusakan organ akibat diabetes melitus dapat diobati dengan terapi farmakologi yang terdiri dari oral maupun dalam bentuk suntikan. Terapi farmakologi tersebut berguna untuk memacu sekresi insulin, meningkatkan respons tubuh terhadap insulin, penghambat alfa glukosidase, menghambat *enzim dipeptidyl peptidase-4* dan menghambat *enzim sodium glucose co-transporter*. Namun, Penggunaan dari obat-obatan ini menimbulkan efek samping bagi tubuh penderita yaitu efek samping utama dari insulin yaitu dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemia, infeksi pada saluran kencing dan genital, serta peningkatan berat badan.²⁰

Kondisi tersebut mendorong kajian bahan alam sebagai sumber pengobatan alternatif dalam pengobatan DM, oleh karena itu diperlukan pengobatan alternatif dengan tanaman obat tradisional, sehingga banyak yang menggunakan obat herbal dan sejenisnya untuk mengobati diabetes. Indonesia dikenal dengan kekayaan sumber daya rempah-rempahnya. Rempah-rempah ini memiliki potensi yang cukup besar sebagai antioksidan eksogen alami, yang membantu menetralkan radikal bebas dalam tubuh. Kayu manis adalah rempah umum yang ditemukan di Indonesia. Spesies *Cinnamomum burmannii*, yang dikenal sebagai kayu manis, termasuk dalam famili *Cinnamomum*. Kayu manis Indonesia mengandung tiga komponen bioaktif utama dengan aktivitas antidiabetes yaitu *Methyl Hydroxy Chalcone Polymer* (MHCP), polimer tipe prosianidin A, dan sinamaldehida.²¹ *Cinnamaldehyde* adalah senyawa khas yang berasal dari kayu manis yang memiliki kapasitas yang signifikan untuk mengurangi efek stres oksidatif pada individu dengan diabetes.²²

Ekstrak dari kulit pohon kayu manis mampu memproduksi *cinnamaldehyde* dengan kadar mencapai 68,65%, yang berperan sebagai sumber antioksidan untuk melawan radikal bebas.²¹ Di samping itu, kandungan *cinnamaldehyde* yang terdapat dalam kulit kayu manis mampu mengurangi level gula dalam darah. Zat ini berfungsi sebagai penghambat kerja enzim α -glukosidase, yang menghalangi penyerapan glukosa dan pada akhirnya menambah penurunan kadar gula darah.²³

Ekstrak kulit kayu manis mengandung senyawa antidiabetes yang dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit dengan hiperglikemia.²⁴ Beberapa penelitian terdahulu telah menilai potensi senyawa alami dari *Cinnamomum burmanii* sebagai agen fitoterapi. Salah satu studi eksperimental menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit kayu manis pada tikus dengan kondisi hiperglikemia mampu menurunkan kadar enzim *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) secara signifikan. Penurunan kedua enzim ini mengindikasikan adanya efek hepatoprotektif, yaitu kemampuan ekstrak kayu manis untuk melindungi hati dari kerusakan fungsi atau stres hepatoseluler.²⁵ Hasil ini menjadi bukti awal bahwa senyawa bioaktif dalam *Cinnamomum burmanii* seperti *cinnamaldehyde* dan *flavonoid* dapat memberikan perlindungan terhadap gangguan metabolik yang menyerang hepar.

Pengukuran AST dan ALT di serum hanya mencerminkan aspek fungsional hepar secara tidak langsung dan tidak memberikan informasi yang mendalam mengenai kerusakan struktural jaringan hepar ataupun aktivasi mekanisme antioksidan seluler terhadap stres oksidatif. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak *Cinnamomum cassia*, salah satu spesies kayu manis, dapat mengurangi stres oksidatif pada ginjal dan hepar tikus diabetes dengan menurunkan kadar *malondialdehid* (MDA) serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti *superoksida dismutase* (SOD) dan katalase (CAT). Temuan ini menunjukkan bahwa kayu manis mengandung senyawa bioaktif yang dapat memperkuat pertahanan antioksidan tubuh.²⁶ Namun, penelitian tersebut hanya mengukur aktivitas total enzim antioksidan dan tidak secara spesifik mengevaluasi isoform enzim antioksidan utama di mitokondria, yaitu Mn-SOD, yang berperan sentral dalam mengeliminasi radikal bebas superoksida di dalam organel mitokondria. Selain itu, tidak dilakukan analisis histopatologi untuk melihat sejauh mana struktur jaringan hepar mengalami perbaikan akibat pemberian ekstrak. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak kulit kayu manis terhadap struktur jaringan hepar (histopatologi) dan ekspresi protein Mn-SOD melalui teknik imunohistokimia sebagai penanda molekuler stres oksidatif pada tikus model hiperglikemia. Penelitian ini juga diharapkan mengisi kekosongan informasi dari studi sebelumnya yang hanya menelaah parameter

biokimia, serta memperkuat bukti ilmiah tentang potensi *Cinnamomum burmannii* sebagai agen hepatogeneratif alami.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik meneliti pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap gambaran histopatologi dan ekspresi protein Mn-SOD di hati tikus hiperglikemia. Penelitian ini memanfaatkan kulit kayu manis dengan harapan menetapkannya sebagai agen preventif, kuratif, promotif, maupun rehabilitatif untuk kondisi hiperglikemia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus hiperglikemia.
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap ekspresi protein *Manganese Superoxide Dismutase* pada hepar 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 dan ekspresi protein *Manganese Superoxide Dismutase* pada hepar tikus hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis terhadap histopatologi hepar tikus hiperglikemia.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis terhadap ekspresi protein *Manganese Superoxide Dismutase* pada hepar 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 protein *Manganese Superoxide Dismutase* pada hepar 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 protein *Manganese Superoxide Dismutase* pada hepar tikus hiperglikemia.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap gambaran histopatologi dan ekspresi protein *Manganese Superoxide Dismutase* pada hepar tikus hiperglikemia dengan harapan meningkatkan kesadaran dan minat masyarakat untuk memanfaatkan ekstrak kulit kayu manis sebagai preventif pada penyakit diabetes melitus.

