

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi (hiperglikemia) akibat kurangnya sekresi insulin ataupun kombinasi dengan terjadinya resistensi insulin (Chaiyasut *et al.*, 2011). Diabetes Mellitus sering dianggap sebagai *silent killer*, hal ini dikarenakan penderita tidak menyadari telah menderita diabetes namun ketika terdeteksi telah terjadi komplikasi (Kemenkes RI, 2018). Diabetes Mellitus biasanya diikuti dengan gejala polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan. Dalam jangka panjang kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan serius pada organ jantung, pembuluh darah, mata, ginjal dan saraf. (World Health Federation, 2019)

Menurut *International Diabetes Federation* (2019), sekitar 463 juta penduduk dewasa berumur antara 20-79 tahun hidup dengan menderita diabetes. Di tahun 2045 penderita diabetes akan bertambah menjadi 700 juta. Sekitar 79% penduduk yang mengidap diabetes hidup di negara dengan pendapatan menengah ke bawah. Sekitar 10,3 juta penduduk Indonesia dengan kisaran usia 20-79 tahun menderita diabetes dan jumlah ini menjadi peringkat keenam di dunia setelah Tiongkok, India, Amerika Serikat, Brazil dan Meksiko. (IDF, 2017). Menurut Riskesdas (2018) terjadi peningkatan angka prevalensi diabetes yang cukup signifikan, yaitu dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018, sehingga jumlah estimasi penduduk yang terkena diabetes mencapai 16 juta orang.

Diabetes Melitus dapat menyerang hewan seperti anjing dan kucing selain manusia sebagai penderitanya (Mattin *et al.*, 2014). Kejadian DM sebagian kecil dialami kuda, sapi, kerbau, babi, dan ruminansia kecil lainnya (Robinson *et al.*, 2016). Salah satu dari 200 ekor anjing dan 800 ekor kucing menderita DM (Pratiwi, 2015). Selain itu, beberapa hewan coba telah dikembangkan dalam penelitian terhadap diabetes melitus untuk mempelajari mekanisme terjadinya DM serta menguji senyawa yang berpotensi sebagai antidiabetik. Model hewan coba ini dengan melibatkan induksi senyawa kimia, pembedahan (*pancreatectomy*), serta manipulasi genetik untuk menghasilkan DM (Firdaus dkk, 2016)

Ginjal merupakan organ yang kaya akan mikrovaskular dan sensitif apabila terjadi perubahan hemodinamika dan metabolik. Hal ini menyebabkan ginjal menjadi organ target yang rentan terhadap perubahan lingkungan mikro. Ketidakseimbangan hemodinamika dan metabolik pada ginjal maka menyebabkan terjadinya perubahan struktural dan terganggunya fungsi ginjal. Hiperglikemia ketika diabetes melitus dapat mempengaruhi keseimbangan hemodinamika dan homeostasis metabolik. Kondisi hiperglikemia menyebabkan produksi Senyawa Oksigen Reaktif (ROS) meningkat dan berperan dalam patogenesis diabetes melitus (Magee *et al.*, 2017).

Sumber utama dari produksi ROS ialah mitokondria yang mempunyai kemampuan dalam memproduksi antioksidan endogen yang berlebihan. Ketika terjadi peningkatan produksi ROS yang berlebihan dan pertahanan antioksidan yang lemah maka mendukung peningkatan stres oksidatif. Selain itu, banyak ROS yang memiliki elektron namun tidak berpasangan dan dianggap sebagai radikal

bebas (Sifuentes-Franco *et al.*, 2018). Stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya oksidasi makromolekul penting seperti protein, lipid, karbohidrat, dan DNA. Kemudian oksidasi makromolekul nantinya akan menyebabkan kerusakan pada jaringan (Forbes *et al.*, 2008).

Kondisi hiperglikemia diikuti peningkatan ROS serta terjadinya stres oksidatif akan menyebabkan respons inflamasi (Mohamed, 2016). Respons inflamasi merupakan suatu reaksi dari jaringan hidup untuk melawan berbagai macam rangsangan berupa masuknya organisme maupun gangguan lain (Soenarto, 2014). Inflamasi mampu menghilangkan infeksi dan stimulus yang membahayakan tubuh dan dimulainya proses kesembuhan jaringan, namun respons inflamasi dapat mengakibatkan kerugian dikarenakan mengakibatkan jejas pada jaringan normal (Zhang *et al.*, 2019). Jejas tersebut dapat merusak fungsi secara langsung atau dapat mempengaruhi peredaran darah dan cedera iskemik pada jaringan (Arfan dan Wijayahadi, 2016), oleh sebab itu diperlukan senyawa sebagai antiinflamasi untuk mengurangi efek merugikan akibat proses inflamasi.

Glibenklamid dan metformin merupakan obat yang sering digunakan dalam pengobatan Diabetes Melitus. Pengobatan tersebut menimbulkan beberapa efek samping mulai dari masalah gastrointestinal seperti mual, muntah, tremor, pusing, penurunan berat badan, serta malabsorpsi vitamin b12 (Putra dkk, 2017). Selain itu metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dengan $LFG \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}$ (Decroli, 2019). Beragam efek samping yang muncul akibat pemakaian obat hipoglikemik serta biaya yang relatif mahal menjadikan pengobatan tradisional sebagai alternatif pengobatan dan mendapat tempat

tersendiri dimasyarakat. Saat ini semakin banyak konsumen yang kembali ke alam termasuk dalam penggunaan obat antidiabetes (Sasmita dkk, 2017).

Kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) merupakan salah satu tumbuhan yang tumbuh tersebar diseluruh daerah Indonesia. Tanaman yang kurang dikenal masyarakat Indonesia namun memiliki manfaat yang sangat besar dalam bidang pengobatan, sebagai contoh mampu untuk menanggulangi penyakit diabetes melitus (Amanatie and Sulistyowati, 2015). Ekstrak tanaman kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) memiliki senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin, serta tanin yang diteliti mampu dijadikan obat diabetes karena aktivitas antihiperglikemiknya (Prasetyo dkk., 2016). Selain untuk menanggulangi penyakit diabetes melitus kembang bulan juga digunakan sebagai obat sakit perut, kembung, diare, dan anti inflamasi (Sasmita dkk, 2017).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian terhadap efektivitas ekstrak daun kembang bulan terhadap tingkat inflamasi organ ginjal tikus putih model diabetik yang diinduksi streptozotocin perlu dilakukan untuk mengetahui bagaimana senyawa dalam ekstrak daun kembang bulan dapat memperbaiki kerusakan pada organ ginjal akibat proses inflamasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, permasalahan yang dapat dirumuskan adalah :

Apakah ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dapat menurunkan tingkat inflamasi pada organ ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetik yang diinduksi streptozotocin ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dari ekstrak daun kembang bulan terhadap penurunan tingkat inflamasi organ ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetik yang diinduksi streptozotocin.

1.4 Manfaat Hasil Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi dan referensi kepada pembaca tentang efektivitas ekstrak daun kembang bulan terhadap penurunan tingkat inflamasi organ ginjal tikus putih model diabetik yang diinduksi streptozotocin.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan mampu digunakan sebagai alternatif obat untuk kejadian diabetes mellitus.

1.5 Landasan Teori.

Hiperglikemia memicu peningkatan ROS pada semua sel tubuh, termasuk pada ginjal (Palsamy, 2010). *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang meningkat akibat kondisi hiperglikemia berasal dari jalur glikolisis, jalur polyol-sorbitol serta autooksidasi glukosa. Ketiga jalur metabolik tersebut mampu menginduksi terjadinya peningkatan stres oksidatif yang memicu inflamasi dan kerusakan sel di jaringan termasuk sel β pankreas (Setiawan & Suhartono, 2005). Hubungan antara stres oksidatif dan respons inflamasi kemungkinan besar dimediasi melalui *Toll-like Receptors* (TLRs) (Tsung *et al.*, 2007). TLRs mengenali zat endogen yang dilepaskan akibat respons stres oksidatif maupun cedera jaringan (Chen *et al.*,

2010). Salah satu reaksi patologis sebagai manifestasi inflamasi akibat jejas ialah kongesti (Fransisco *et al.*, 2018). Jejas pada sel endotel darah juga dapat menyebabkan perdarahan atau ekstrasvasasi ke bagian jaringan, dalam rongga tubuh atau keluar tubuh yang dikenal sebagai hemoragi (Arimbi dkk, 2015).

Streptozotocin merupakan senyawa alami yang terdapat dalam bakteri *Streptomyces achromogenes* serta memiliki aktivitas antibakteri spektrum luas. Streptozotocin dapat digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 maupun tipe 2 pada tikus, mencit, monyet, hamster, kelinci dan *guinea pig* (Yaturu, 2011). Menurut penelitian Lubis dkk (2015) induksi STZ dengan dosis tunggal sebesar 40mg/kgBB atau 60mg/kgBB telah efektif dalam menginduksi diabetes melitus tipe 1. Penggunaan streptozotocin sebagai penginduksi DM pada tikus *Sparague dawley* dengan dosis 45mg/kgBB menunjukkan persentase tikus hidup dengan kondisi diabetes sebesar 100% dan ketika diberi perlakuan persentase hidup sebesar 66,67% (Harijanto dan Dewajanti, 2017). Streptozotocin memiliki efek toksik yang bersifat selektif terhadap sel β pankreas karena struktur kimia dari STZ terdapat gugus glukosa sehingga mempermudah STZ untuk memasuki sel β (Valentovic *et al.*, 2006). Efek toksik terhadap sel β pankreas nampak 72 jam (tiga hari) setelah induksi STZ atau bergantung dengan dosis yang diberikan.

Olayinka *et al.*, (2015) menggunakan skrining fitokimia dan analisis proksimat dari tumbuhan kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) menyatakan bahwa tumbuhan tersebut mengandung alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, dan terpenoid paling tinggi didalam daun dibandingkan dengan bagian batang dan akar, kecuali senyawa fenol yang terdistribusi secara luas di akar. Senyawa flavonoid memiliki

aktivitas antioksidan yang mampu melindungi tubuh dari kerusakan yang disebabkan ROS, sehingga mampu menghambat terjadinya penyakit degeneratif seperti DM (Marianne *et al.*, 2011). Selain itu, flavonoid mampu mencegah progresifitas dari DM dengan cara membersihkan dan memutus rantai radikal bebas yang berlebihan, menurunkan kondisi hiperglikemia, dan mengurangi stres oksidatif yang peka terhadap proses inflamasi (Sasmita dkk, 2017; Vinagayam & Xu, 2015).

Golongan sulfonilurea khususnya Glibenklamid merupakan obat antidiabetik yang umum digunakan. Mekanisme kerja obat ini melalui menghambat ATP yang sensitif K^+ channel di dalam sel β pankreas. Hambatan terhadap ATP ini menyebabkan depolarisasi sel membran dan menyebabkan terbukanya kanal Ca. ketika kanal Ca terbuka maka ion-ion Ca^{++} akan masuk ke dalam sel β pankreas dan selanjutnya merangsang granula yang berisi insulin untuk mensekresikan insulin (Sharma, 2012).

1.6 Hipotesis

Pemberian ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dapat menurunkan tingkat inflamasi ditinjau dari kongesti, haemoragi, infiltrasi sel radang organ ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetik akibat induksi streptozotocin.