

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Pola penyakit saat ini mengalami pergeseran dari penyakit infeksi menjadi penyakit degeneratif. Salah satu ancaman penyakit degeneratif bagi kesehatan masyarakat adalah diabetes. Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019 memperkirakan bahwa jumlah penyandang sekitar 463 juta orang diseluruh dunia menderita diabetes dengan usia 20-79 tahun setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk usia yang sama. Berdasarkan jenis kelamin IDF memperkirakan prevalensi diabetes ditahun 2019 yaitu 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki. Prevalensi diabetes diperkirakan meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Angka diprediksi terus meningkat hingga mencapai 578 juta ditahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045 (Pangribowo, 2020). Persentase Penderita diabetes melitus tahun 2019 di Sumatera utara sebanyak 249.519 penderita dan yang mendapatkan pelayanan kesehatan yaitu sebanyak 144.521 penderita atau sebesar 57,92%. Sisanya sebanyak 104.998 tidak memeriksakan diri ke pelayanan kesehatan (Hasibuan, 2019).

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau disebut dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan karena insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Lestari *et al.*, 2021). Peningkatan kadar glukosa darah pada penderita diabetes diabetes mellitus dapat menimbulkan berbagai komplikasi, termasuk komplikasi kronis yang dapat memengaruhi beberapa organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf, dan pembuluh darah. Salah satu penyakit yang muncul akibat komplikasi kronis mikrovaskuler pada penderita diabetes adalah nefropati diabetik. Nefropati diabetik adalah kondisi di mana fungsi ginjal menurun dan terjadi kerusakan pada membran

penyaring darah akibat kadar glukosa darah yang tinggi. Kondisi ini ditemukan pada 35-45% pasien diabetes mellitus dan dapat berujung pada gagal ginjal stadium akhir, menjadikannya salah satu penyebab utama kematian tertinggi pada penderita diabetes (Padma *et al.*, 2017).

Ginjal tidak mampu menahan kondisi hiperglikemia karena ambang batas kadar glukosa darah normal adalah 180 mg/dl. Apabila terjadi hiperglikemia, hal ini dapat memicu terjadinya stres oksidatif, yaitu ketidakseimbangan antara *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan antioksidan. Stres oksidatif ini menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel endotel glomerulus. Akibatnya, membran sel endotel glomerulus mengalami kerusakan, yang mengakibatkan penurunan fungsi filtrasi glomerulus. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam serum (Tandi, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Bamanikar *et al.*, (2016) menunjukkan bahwa kadar kreatinin serum pada pasien diabetes cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan subjek non-diabetes. Dari 100 pasien diabetes, 15 memiliki kadar kreatinin serum yang meningkat, hal ini menunjukkan bahwa diabetes dapat memengaruhi fungsi ginjal, yang tercermin dari peningkatan kadar kreatinin serum (Bamanikar *et al.*, 2016).

Peningkatan kreatinin disebabkan adanya radikal bebas. Radikal bebas dapat diartikan suatu molekul yang memiliki satu elektron yang tidak berpasangan di orbital atau senyawa yang begitu tidak stabil disebabkan struktur atom atau molekul tersebut. Sehingga, radikal bebas menjadi sangat bereaksi mencari pasangan dengan atom lain, atau bahkan elektron tunggal untuk menciptakan senyawa yang stabil. Radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) menginduksi stress oksidatif dalam organ ginjal. Peningkatan radikal bebas dan ROS akan mengakibatkan terjadinya kematian sel dimana sistemnya isi-isi sel yang keluar akan melakukan ikatan dengan protein fibronectin di dalam lumen tubular. Hal ini akan mengakibatkan penyumbatan berupa silinder sehingga kreatinin tidak bisa dikeluarkan dengan baik (Anjani *et al.*, 2021). Kreatinin merupakan limbah molekul kimia yang dihasilkan dari metabolisme otot. Kreatinin dihasilkan dari keratin, yang merupakan molekul yang sangat penting dalam produksi energi di otot. Kreatinin sebagian besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatinin fosfat, dalam

sintesis ATP dari ADP, kreatinin fosfat diubah menjadi kreatinin dengan katalisasi enzim kreatinin kinase. Kreatinin diangkut melalui aliran darah ke ginjal. Ginjal menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya ke dalam urin. Kreatinin serum kadarnya akan meningkat seiring dengan penurunan kemampuan penyaringan glomerulus. Kadar kreatinin serum ini mencerminkan kerusakan ginjal yang paling sensitif karena dihasilkan secara konstan oleh tubuh (Nurhayati *et al.*, 2023). Peningkatan kadar kreatinin serum dua kali lipat mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan kadar kreatinin serum tiga kali lipat merefleksikan penurunan fungsi ginjal sebesar 75% (Alfonso *et al.*, 2016).

Gangguan fungsi ginjal sebagian besar disebabkan oleh nekrosis sel epitel tubulus ginjal, yang disertai dengan peningkatan kadar kreatinin (Cutami *et al.*, 2024). Nekrosis menggambarkan keadaan terjadinya penurunan aktivitas jaringan yang diawali dengan perubahan morfologi inti sel yaitu piknotis, kemudian tahap selanjutnya inti pecah (karioeksis) dan inti menghilang (kariolisis). Piknotis merupakan pengerutan inti sel sehingga inti sel terlihat lebih kecil dari ukuran normal, sedangkan karioeksis yaitu inti yang pecah dan menjadi bagian - bagian yang kecil yang tersebar disekitar tempat sel tersebut berada sebelumnya, dan kariolisis merupakan kosongnya sel karena nukleus yang hilang dari dalam sel, sehingga sel hanya berupa rongga kosong bahkan apabila kariolisis terjadi secara sempurna maka sel sel tersebut tidak akan terlihat (Rendy *et al.*, 2017). Ketidakstabilan sel ginjal dalam memompa ion natrium keluar dari sel menyebabkan peningkatan cairan dari luar sel yang masuk ke dalam sel. Akibatnya, sel tidak mampu mempertahankan keseimbangan ion natrium, sehingga mengalami pembengkakan dan kehilangan integritas membran. Hal ini menyebabkan sel mengeluarkan materi intraseluler ke luar, yang kemudian memicu nekrosis. Sel yang mengalami nekrosis akan kehilangan bentuk normalnya, menjadi tidak beraturan, dan akhirnya mengalami lisis (Setyowati *et al.*, 2010).

Upaya pengobatan yang dilakukan pada penderita diabetes melitus umumnya menggunakan obat berbahan kimia yang memiliki efek samping. Metformin adalah pilihan pertama untuk obat antidiabetik yang dapat menurunkan

kadar glukosa darah (Indarto *et al.*, 2023). Metformin sebagai obat antidiabetes oral pilihan pertama sering menimbulkan reaksi obat yang merugikan (ROM) yang berupa efek samping gangguan gastrointestinal seperti diare, mual, muntah, dan perut kembung. Faktor risiko terkait reaksi efek samping pada penggunaan metformin yang terjadi terutama gangguan gastrointestinal antara lain dipengaruhi oleh faktor usia, cara minum obat, dan dosis dari obat metformin (Okayasu *et al.*, 2012).

Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai tumbuhan obat yang dapat digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus adalah tumbuhan rambusa (*Passiflora foetida* L.), dimana ekstrak daun rambusa dapat menurunkan kadar gula darah (Khaerati *et al.*, 2015). Tumbuhan ini dikenal dengan nama “Markisa Mossi” di Kabupaten Samosir. Ekstrak air daun rambusa dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes (Siriwardhene *et al.*, 2014). Berdasarkan hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Paulraj *et al.*, (2014) menyatakan bahwa daun rambusa memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, tanin, steroid, saponin dan terpenoid. Flavonoid bersama dengan polifenol bersifat sebagai antioksidan kuat yang mampu mengurangi adanya nekrosis sel dan meningkatkan proliferasi sel sehingga membantu mengurangi kerusakan jaringan (Hasanoglu, 2001). Saponin mampu menghambat absorpsi glukosa sehingga dapat berguna sebagai agen terapi diabetes mellitus, sedangkan tanin memacu penyaringan glukosa dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan mencegah adipogenesis (Mikito *et al.*, 1995). Kuersetin yang merupakan turunan dari senyawa metabolit sekunder dari golongan flavonoid yang memiliki aktifitas sebagai antioksidan. Kuersetin bekerja dengan menghambat pembentukan radikal bebas dengan menetralkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan memberikan perlindungan membran sel sehingga peroksidasi lipid dapat dicegah (Suhardinata dan Etisa, 2015).

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian pengaruh ekstrak etanol daun rambusa terhadap histopatologi ginjal tikus putih yang diinduksi diabetes oleh aloksan dalam rangka membuktikan potensi senyawa bioaktif yang terdapat pada daun rambusa sebagai agen antidiabetes dengan

parameter kadar kreatinin dan kerusakan ginjal yang mengalami nekrosis (piknotik dan karioreksis).

1.2. Identifikasi Masalah

1. Penderita diabetes melitus (DM) mengalami peningkatan sehingga menjadi suatu epidemi di berbagai negara, termasuk Indonesia.
2. Komplikasi DM akan memicu gangguan kerusakan pada organ-organ tubuh seperti gangguan mikrovaskular dan makrovaskular.
3. Kondisi hiperglikemik akan menyebabkan rusak pada ginjal.
4. Penggunaan obat kimia antidiabetes dalam jangka panjang dapat memberikan efek samping.
5. Pengobatan diabetes menggunakan bahan alami berupa senyawa aktif metabolit sekunder belum dimanfaatkan secara maksimal.
6. Potensi tumbuhan rambusa (*Passiflora foetida* L.) sebagai tumbuhan obat herbal antidiabetes belum di uji dan terverifikasi secara ilmiah.

1.3. Ruang Lingkup Masalah

Berdasarkan Identifikasi masalah diatas maka ruang lingkup masalah dalam penelitian ini mencakup pemberian dosis ekstrak etanol daun rambusa pada tikus putih galur wistar yang diabetes, kadar kreatinin dan histopatologi ginjal tikus putih diabetes pada tubulus ginjal (piknotik dan karioreksis).

1.4. Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Pengaruh pemberian dosis berbeda yaitu 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB ekstrak etanol daun rambusa pada kadar kreatinin dan histopatologi ginjal tikus putih diabetes.
2. Pengamatan histopatologi ginjal tikus putih diabetes dibatasi pada nekrosis tubulus ginjal (piknotik dan karioreksis).

1.5. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas maka rumusan masalah yang pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) terhadap kadar kreatinin tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes?

1.6. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah dalam penelitian maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) terhadap kadar kreatinin tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes.

1.7. Manfaat Penelitian

Melalui pelaksanaan penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Sebagai sumber informasi kepada masyarakat tentang manfaat daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) sebagai tanaman obat herbal yang dapat dimanfaatkan oleh masyarakat dalam mengatasi penyakit diabetes.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah berupa hasil manfaat daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) terhadap penelitian berikutnya.