BAB I. PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Prevalensi penderita Diabetes Melitus (DM) yang berumur di atas 18 tahun pada tahun 2014 mencapai 9% dari total populasi dunia. Prevalensi ini diikuti dengan tingkat mortalitas hingga 1,5 juta jiwa akibat DM pada tahun 2012, sehingga diperkirakan pada tahun 2030 DM akan menjadi penyebab ketujuh kematian terbanyak di dunia (WHO, 2015). Shaw *et al.* (2009) melaporkan prevalensi DM pada umur 20-79 tahun meningkat dari 6,4% pada tahun 2010 menjadi 7,7% pada tahun 2030 di dunia. Indonesia sebagai negara berkembang menduduki peringkat 10 dengan prevalensi DM sebanyak 4,7% (7,3 juta jiwa). Diperkirakan prevalensi DM akan meningkat menjadi 5,9% (11,8 juta jiwa) pada tahun 2030. Kenaikan prevalensi tersebut menyebabkan Indonesia naik peringkat menjadi peringkat 9 negara dengan prevalensi DM tertinggi pada umur 20-79 tahun (Whiting *et al*., 2011). Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) menduduki peringkat pertama dengan prevalensi DM 2,6% yang diikuti dengan Daerah Khusus Ibukota (DKI) Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%), dan Kalimantan Timur (2,3%) pada tahun 2013 untuk umur di atas 15 tahun (RISKESDAS, 2013). Prevalensi tersebut diperkirakan akan terus mengalami peningkatan seiring dengan perkembangan ekonomi dan urbanisasi yang menyebabkan penurunan aktivitas fisik dan kejadian obesitas (Shaw *et al*., 2009).

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik terkait gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein (Albert *et al*., 2012) yang ditandai dengan hiperglikemia dikarenakan defisiensi insulin atau resistensi insulin atau keduanya (Purnamasari, 2014). Hal tersebut terkait dengan jenis DM dimana DM tipe 1 terkait dengan defisiensi insulin absolut dan DM tipe 2 terkait dengan resistensi insulin. Terdapat juga DM tipe lain yang disebabkan defek genetik spesifik, penyakit lain, infeksi, tumor, atau penggunaan obat atau senyawa kimia yang mempengaruhi kerja insulin serta DM tipe gestasional terkait dengan resistensi insulin karena masalah hormonal pada masa kehamilan (Purnamasari, 2014). Prevalensi DM didominasi oleh DM tipe 2 yang mencapai 90% dari total kejadian DM (WHO, 2015) karena perubahan gaya hidup yang menimbulkan

resistensi insulin seperti penurunan aktivitas fisik, diet tinggi kalori, dan obesitas yang banyak terjadi saat ini (Whiting *et al.,* 2011).

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit kronis yang tidak dapat disembuhkan secara sempurna. Keadaan DM tipe 2 yang akut maupun kronis dapat menimbulkan komplikasi jika tidak diobati dengan baik. Komplikasi DM tipe 2 akut antara lain ketoasidosis dan hiperglikemia hiperosmolaritas. Komplikasi DM tipe 2 kronis antara lain kelainan mikrovaskular (retinopati, nefropati, neuropati) dan makrovaskular (penyakit serebrovaskuler dan kardiovaskuler) (Powers, 2012). Kelainan vaskuler pada DM meliputi nefropati, neuropati, retinopati, dan kardiomiopati dilaporkan merupakan penyebab utama peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pada DM (Jeenger *et al*., 2014). Kamble dan Bodhankar (2013) melaporkan bahwa kasus 43% gagal ginjal kronis di dunia sebenarnya disebabkan oleh nefropati diabetik dan Esther dan Manonmani (2014) juga melaporkan bahwa nefropati juga menjadi penyebab utama *End Stage Renal Disease* (ESRD) di dunia. Pasien ESRD memerlukan terapi dialisis darah rutin atau transplantasi ginjal untuk menghindari komplikasi kardiovaskuler yang dapat menyebabkan mortalitas (Hendromartono, 2014). Menurut Kamble dan Bodhankar (2013), 60% kematian pada kasus DM disebabkan oleh komplikasi nefropati diabetik.

Kelainan vaskuler yang menyebabkan nefropati dikaitkan dengan keberadaan stres oksidatif golongan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) akibat kondisi hiperglikemia, dislipidemia, dan inflamasi yang terjadi pada DM (Li *et al*., 2012). Keadaan stres oksidatif mampu mengakibatkan disfungsi endotel dan memacu inflamasi, sehingga akan membentuk siklus yang berulang antara inflamasi dan stres oksidatif yang merusak fungsi dan struktur anatomi ginjal (Jeenger *et al*., 2014). Proses nefropati awal ditandai dengan pertambahan ukuran ginjal, volume glomerulus, dan fungsi ginjal yang diikuti dengan akumulasi matriks ekstraseluler glomerulus, mikroalbuminuria, glomerulosklerosis, dan fibrosis tubulus. Tahap akhir gagal ginjal akibat nefropati ditandai dengan proteinuria, hipertensi, dan insufisiensi ginjal (Sheela *et al*., 2013). Nefropati diabetik juga ditandai dengan adanya degenerasi dan nekrosis sel tubulus serta perdarahan intertubulus yang dapat mengganggu fungsi reabsorbsi

dan sekresi ginjal (Esther dan Manonmani, 2014). Degenerasi dan nekrosis epitel tubulus ginjal dikaitkan dengan proses peroksidasi lipid dan komponen struktural sel lain oleh ROS (Forbes *et al*., 2008). Kerusakan tersebut pada DM tipe 2 melebihi kemampuan sel tubulus ginjal untuk mengompensasi jejas sel, sehingga menimbulkan jejas irreversibel sel yang ditunjukkan dengan degenerasi dan nekrosis sel tubulus ginjal (Kumar *et al*., 2013). Fungsi reabsorbsi dan sekresi ginjal menjaga kadar cairan, elektrolit, dan pH darah tetap normal serta membantu pembuangan zat sisa atau toksik dari tubuh (Tortora dan Derrickson, 2014). Gangguan pada fungsi reabsorbsi dan sekresi yang terjadi pada nefropati diabetik dapat menyebabban asidosis metabolik, intoksikasi obat dan hasil akhir metabolisme, hingga syok yang dapat berakibat kematian.

Saat ini pengobatan DM bertujuan utama untuk mengendalikan kadar gula darah dalam batas normal. Pada DM tipe 2, digunakan obat-obatan hipoglikemia seperti sulfonilurea atau glinid dan obat-obatan untuk memperbaiki resistensi insulin seperti biguanid dan tiazolinidion. Obat alfa glukosidase inhibitor untuk menurunkan absorbsi gula dan insulin parenteral juga biasa diberikan pada pasien DM tipe 2 (Powers, 2012). Obat-obatan tersebut dapat mengendalikan kadar gula darah dengan baik, namun tidak dapat mencegah dengan efektif komplikasi nefropati dan kardiomiopati, bahkan jika ditambah obat dislipidemia, hipertensi, dan renin angiotensin bloker (Li *et al*., 2012). Selain itu, penggunaan obat-obatan tersebut dikaitkan dengan timbulnya efek samping pengobatan. Maka dari itu pengobatan DM tipe 2 membutuhkan inovasi baru yang dapat mengobati dan mencegah komplikasi DM tipe 2, dimana salah satunya dengan penggunaan agen herbal.

Indonesia sebagai negara tropis memiliki keaneragaman hayati yang bisa dimanfaatkan di dunia medis, salah satunya buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*). Buah mahkota dewa memiliki beberapa zat aktif yang berperan dalam pengobatan dan pencegahan komplikasi DM tipe 2 dengan mekanisme antioksidan, antiinflamasi, (Hendra *et al*., 2011) dan antihiperglikemia (Ali *et al*., 2013). Selain itu dilaporkan juga efek antikanker, antihiperlipidemia, antibakteri, antifungi, dan vasorelaksan yang dimiliki zat aktif buah mahkota dewa. Beberapa zat aktif tersebut antara lain saponin, alkaloid, polifenol, fenol, flavanoid, lignans,

dan tannins yang banyak ditemukan pada buah mahkota dewa (Altaf *et al*., 2013). Flavonoid dan fenol mampu menghambat reaksi oksidasi dan menetralkan beberapa golongan ROS seperti superoksida, radikal hidroksil, dan radikal peroksilsehingga dapat mencegah peroksidasi lipid dan kerusakan protein, karbohidrat, dan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) akibat radikal bebas (Soeksmanto *et al*., 2007). Ekstrak buah mahkota dewa juga dilaporkan memiliki kemampuan antihiperglikemia dengan inhibisi enzim alfa glukosidase (Ali *et al*., 2013). Selain itu, rebusan daging buah mahkota dewa juga terbukti memperbaiki kondisi dinding pembuluh darah yang mengalami aterosklerosis (Kautsari *et al.*, 2010). Ekstrak metanol buah mahkota dewa juga dilaporkan berfungsi untuk memperbaiki komplikasi nefropati yang ditandai dengan penurunan kadar mikroalbuminuria, ureum, dan kreatinin darah serta perbaikan struktur anatomi ginjal pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Ekstrak metanol buah mahkota dewa juga dapat menurunkan ekspresi VEGF dan TGF-β yang berperan dalam hipertrofi ginjal, glomerulosklerosis, dan pembentukan jaringan parut lainnya sebagai respon inflamasi (Sulistyoningrum *et al*., 2013). Ekstrak metanol buah mahkota dewa juga dapat menurunkan hipertrofi ginjal pada kondisi stres oksidatif akibat sindrom metabolik (Yanti *et al*., 2014). Kondisi stres oksidatif tersebut juga terjadi pada kondis DM tipe 2. Triastuti *et al*. (2009) melaporkan bahwa antinefropati diabetik ekstrak mahkota dewa berkaitan dengan kemampuan ekstrak buah mahkota dewa dalam menurunkan kadar marker stres oksidatif *Malondyaldehide* (MDA) dan meningkatkan kadar antioksidan endogen seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (CAT), *Glutathione Peroxidase* (GPx), dan *Glutathione* (GSH) pada ginjal.

Kandungan pada buah mahkota dewa yang bersifat antioksidan, antihiperglikemia, antiaterosklerosis, dan lain-lain diharapkan mampu mengendalikan DM tipe 2 serta mencegah komplikasi. Komplikasi DM tipe 2 dapat terjadi pada berbagai organ yang dapat diamati untuk menguji manfaat ekstrak metanol daging buah mahkota dewa seperti organ ginjal, hati, testis, dan sebagainya. Penelitian Sulistyoningrum *et al*. (2015) telah menguji manfaat kandungan ekstrak metanol daging buah mahkota dewa untuk mencegah komplikasi DM tipe 2 pada organ testis, sedangkan penelitian ini adalah penelitian

lanjutan yang mengaji manfaat kandungan ekstrak metanol daging buah mahkota dewa untuk mencegah komplikasi nefropati diabetik. Sehingga diharapkan penelitian ini mampu menjadi salah satu usaha untuk menurunkan tingkat prevalensi, morbiditas, maupun mortilitas pasien DM tipe 2.

1.2.Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan jumlah sel tubulus ginjal nekrosis antara yang mendapat ekstrak metanol daging buah mahkota dewa dengan vitamin E pada tikus model diabetes melitus tipe 2?

1.3.Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan jumlah sel tubulus ginjal nekrosis antara yang mendapat ekstrak metanol daging buah mahkota dewa dengan vitamin E pada tikus model diabetes melitus tipe 2.

1.4.Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Judul	Peneliti	Perbedaan	
			Penelitian terdahulu	Penelitian ini
1.	*Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl.* Improved Renal Histological Change in Alloxan Induced Diabetic Rats	Sulistyoningrum *et al*., 2013	Pengamatan hipertrofi glomerulus dan glomerulosklerosis pada tikus model diabetes melitus tipe 1 terinduksi dengan aloksan	Pengamatan jumlah sel tubulus ginjal nekrosis pada tikus model diabetes melitus tipe 2 terinduksi STZ dan NAD
2.	*Phaleria macrocarpa* Supress Nephropathy by Increasing Renal Antioxidant Enzyme Activity in Alloxan Induced Diabetes Rats	Triastuti *et al*., 2009	Pengamatan kadar enzim antioksidan endogen ginjal (SOD, CAT, GPx, GSH), MDA, *Blood Urea Nitrogen* (BUN), gula darah, dan hipertrofi ginjal tikus model diabetes melitus tipe 1 terinduksi aloksan yang diberi ekstrak metanol, etil asetat, butanol, dan air kulit buah mahkota dewa	Pengamatan jumlah sel tubulus ginjal nekrosis pada tikus model diabetes melitus tipe 2 terinduksi STZ dan NAD yang diberi ekstrak metanol daging buah mahkota dewa
3.	Methanol Extract of *Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl.* Improved Renal and Liver Histological Changes in Fructose 10% Induced Rats	Yanti *et al*., 2014	Pengamatan hipertrofi ginjal dan diameter vena sentralis tikus model sindrom metabolik terinduksi fruktosa 10%	Pengamatan jumlah sel tubulus ginjal nekrosis pada tikus model diabetes melitus tipe 2 terinduksi STZ dan NAD

1.5.Manfaat penelitian

1.5.1. Teoritis

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai khasiat buah mahkota dewa dalam pencegahan komplikasi DM tipe 2 pada ginjal yang bisa dijadikan *evidence based medicine*.

1.5.2. Praktis

a. Masyarakat

   Adanya hasil penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat buah mahkota dewa terhadap pencegahan komplikasi DM tipe 2 pada ginjal.

b. Industri Obat

   Hasil penelitian dapat dijadikan bahan pertimbangan dalam pengembangan obat-obatan untuk penyakit DM tipe 2 dan komplikasinya pada ginjal.

c. Peneliti lain

   Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar informasi bagi pengembangan penelitian selanjutnya, terutama untuk uji klinis.