

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Alamri *et al.*, 2023). *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi bahwa jumlah penderita diabetes di dunia meningkat dari 537 juta pada 2021 menjadi 700 juta pada 2045 (IDF, 2021). Jumlah penderita DM di Indonesia mencapai 19,47 juta dan prevalensi ini menunjukkan Indonesia sebagai negara dengan jumlah kasus diabetes tertinggi kelima di dunia (Rustina dkk., 2024). Diabetes merupakan salah satu penyebab utama kematian di Indonesia. Sebagian besar kematian pada penderita diabetes berhubungan dengan hiperglikemia kronis yang tidak terkontrol sehingga memicu kerusakan sistemik dan komplikasi pada organ seperti hepar (Prasetyo dkk., 2024).

Gangguan transport glukosa ke dalam sel akibat defisiensi atau resistensi insulin menyebabkan penumpukan glukosa di dalam darah dan mengakibatkan hiperglikemia kronis. Kondisi ini merusak pembuluh darah dan jaringan tubuh melalui mekanisme pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yaitu molekul yang bersifat reaktif dan tidak stabil (Halliwell *et al.*, 2021). Akumulasi ROS dalam jumlah berlebihan menciptakan kondisi stres oksidatif yang menjadi faktor utama dalam komplikasi organ pada kondisi diabetes. Salah satu organ yang rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif adalah hepar (Acharya *et al.*, 2016).

Kondisi stres oksidatif akibat hiperglikemia mengaktifkan jalur inflamasi, termasuk jalur protein kinase C (PKC), poliol, dan heksosamin. Aktivasi jalur ini meningkatkan akumulasi asam lemak bebas (ALB) di dalam hepar serta memicu pembentukan senyawa toksik seperti malondialdehid (MDA) dan 4-hidroksinonenal (4-HNE). Senyawa MDA dan 4-HNE ini menyebabkan disfungsi mitokondria dan kematian sel hepar (hepatosit) secara bertahap (González *et al.*, 2023). Stres oksidatif memicu peningkatan peroksidasi lemak dan aktivitas enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen* (NADPH). Enzim NADPH ini menyebabkan penimbunan lemak di jaringan hepar dan menimbulkan steatosis (Ospina *et al.*, 2021).

Steatosis terbentuk ketika kelebihan asam lemak bebas (*free fatty acid*/FFA) yang masuk ke dalam hepar dan diubah menjadi trigliserida melalui jalur lipogenesis. Proses lipogenesis berlangsung ketika cadangan energi berupa glikogen telah habis digunakan sebagai sumber energi. Kondisi ini diperburuk oleh resistensi atau disfungsi insulin yang menyebabkan gangguan pada keseimbangan metabolisme lipid (Elkanawati *et al.*, 2024). Dampak yang terjadi yaitu aktivitas enzim lipogenik meningkat dan oksidasi lemak di mitokondria menurun. Selain itu, proses lipolisis yang berlangsung terus menerus menghasilkan trigliserida dalam jumlah berlebihan namun tidak dapat dieksresikan, sehingga menyebabkan akumulasi lemak berlebih atau steatosis (Ota, 2021).

Kondisi steatosis yang berlangsung lama menyebabkan akumulasi lemak di dalam hepar dapat meningkatkan risiko berkembangnya *non-*

alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pada kondisi diabetes (Trejo *et al.*, 2023). Penanganan farmakologis untuk kondisi ini umumnya menggunakan obat sintetis seperti metformin (Harikumar *et al.*, 2014). Metformin merupakan salah satu obat sintetis yang efektif menurunkan produksi glukosa darah dengan cara menghambat produksi glukoneogenesis di hepar (Sheikhy *et al.*, 2022). Obat sintetis yang dikonsumsi jangka panjang seringkali menimbulkan efek samping, sehingga terus dilakukan penelitian untuk menemukan obat alternatif alami dari tanaman (Panamuan *et al.*, 2021).

Tanaman dengan senyawa metabolit sekunder yang tinggi antioksidan telah menunjukkan potensi sebagai antidiabetes dan hepatoprotektor. Penelitian Madiseh *et al.* (2017) menemukan bahwa buah barberry (*Berberis vulgaris*) mampu melindungi hepar tikus dalam keadaan DM, sementara Akpaso *et al.* (2024) membuktikan ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) efektif melindungi dan meregenerasi sel hepar. Lestari dkk. (2023) juga menunjukkan bahwa daun durian memiliki aktivitas antioksidan tinggi untuk melindungi hepar dari kerusakan akibat senyawa toksik.

Kulit dari buah durian (*Durio zibethinus*) selama ini dianggap sebagai limbah pertanian, namun beberapa penelitian telah membuktikan bahwa kulit durian tinggi akan kandungan antioksidan. Juara dkk. (2021) membuktikan melalui uji fitokimia bahwa kulit durian mengandung flavonoid, polifenol, tanin, terpenoid, dan alkaloid. Muhtadi & Ningrum (2019) membuktikan kandungan fitokimia kulit buah durian yang ditemukan memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dibandingkan vitamin E.

Penelitian yang dilakukan Tran *et al.* (2024) dan Amnestiya *et al.* (2023) lebih fokus membuktikan kandungan senyawa antioksidan kulit durian. Penelitian Muhtadi dkk. (2015) menunjukkan bahwa kulit durian dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus dalam kondisi diabetes. Kulit durian telah diketahui tinggi akan senyawa antioksidan dan dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus diabetes, namun penelitian yang berfokus pada potensi kulit durian untuk memperbaiki kerusakan struktur hepar tikus dalam kondisi DM sangat terbatas dan belum dilakukan.

Penelitian dengan hewan uji perlu dilakukan untuk membuktikan pengaruh ekstrak etanol kulit durian (EEKD) terhadap perubahan struktur histologis hepar pada tikus diabetes. Dosis EEKD menggunakan ekstrapolasi dosis penelitian Muhtadi dkk. (2015), yaitu dari 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB, menjadi dosis 500 mg/kg BB, dosis 750 mg/kg BB, dan dosis 1.000 mg/kg BB.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana EEKD berpengaruh terhadap kerusakan struktur histologis hepar tikus Sprague Dawley pada kondisi DM yang dilihat dari variabel bobot hepar, bobot badan, nilai indeks hepatosomatik (IHS), diameter hepatosit, diameter vena sentralis serta degenerasi hepatosit berupa steatosis dan nekrosis?

1.3. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis pemberian EEKD terhadap kerusakan struktur histologis hepar tikus Sprague Dawley pada kondisi DM yang dilihat dari variabel bobot hepar, bobot badan, IHS, diameter hepatosit, diameter vena sentralis serta degenerasi hepatosit berupa steatosis dan nekrosis.

1.4. Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam memperluas pengetahuan mengenai potensi EEKD sebagai pengobatan alternatif dalam memperbaiki kerusakan struktur histologis hepar pada tikus Sprague Dawley dengan kondisi diabetes melitus, menentukan dosis yang efektif dan aman dalam penggunaanya.