

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit tidak menular (PTM) menjadi salah satu masalah kesehatan yang menjadi perhatian oleh masyarakat dunia. Penyakit ini sangat dipengaruhi oleh perubahan lingkungan, perilaku masyarakat, perubahan demografi, teknologi, ekonomi, dan sosial budaya (Fathia *et al.*, 2023). Menurut *World Health Organization* (WHO), telah terjadi pergeseran jumlah penderita dari penyakit tular ke penyakit tidak menular dengan kasus yang lebih banyak. PTM menyebabkan kematian sekitar 41 juta orang setiap tahun. Angka ini setara dengan 74% dari seluruh faktor penyebab kematian di dunia. Salah satu PTM pemicu kenaikan angka mortalitas adalah diabetes melitus (DM) (Dewi *et al.*, 2023). Jenis penyakit degeneratif ini merupakan masalah utama kesehatan di seluruh dunia, dengan tingkat prevalensi yang terus meningkat, baik di negara maju maupun negara berkembang seperti di Indonesia (Hardianto, 2020).

Indonesia menempati urutan ketiga dengan prevalensi diabetes sebesar 11,3% di wilayah Asia Tenggara (Retaningsih & Kora, 2022). *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan, rata-rata jumlah penderita diabetes di dominasi oleh penduduk yang berusia 20-79 tahun. WHO telah mengidentifikasi 10 negara dengan penderita diabetes terbanyak, secara berurutan yaitu Amerika Serikat, Cina dan India. Amerika adalah negara yang memiliki jumlah penderita diabetes sebanyak 32 juta orang, di Cina berjumlah 140 juta orang, dan India sebanyak 74 juta. Indonesia merupakan negara

dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 19,4 juta orang, menempati peringkat ke tujuh dari keseluruhan negara di dunia (IDF, 2021).

Diabetes melitus adalah kelainan patologis yang ditandai dengan kenaikan kadar glukosa dalam darah melebihi ambang batas normal (Muhtadi *et al.*, 2015). Glukosa darah dengan kadar melebihi ambang batas normal terjadi akibat penurunan fungsi sel-sel β pada pulau langerhans pankreas dalam memproduksi insulin atau resistensi sel target dalam tubuh dalam merespon insulin (Husain *et al.*, 2022; Susanti *et al.*, 2021). Penurunan fungsi sel β pada pulau langerhans pankreas dapat disebabkan oleh berbagai macam faktor, antara lain stres oksidatif, peradangan kronis, lipotoksisitas, glukotoksisitas, disfungsi mitokondria, dan respon autoimun. Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan menyebabkan stres oksidatif dapat merusak struktur dan fungsi sel β pulau langerhans pankreas. Stres ini mempercepat apoptosis, nekrosis, dan menurunkan kapasitas sekresi insulin (Stefano *et al.*, 2016).

Kadar asam lemak bebas dan glukosa yang tinggi secara kronis (lipotoksisitas dan glukotoksisitas) menyebabkan penurunan ekspresi gen penyandi protein yang terlibat dalam biosintesis insulin dan mengganggu fungsi mitokondria dalam sel β pulau langerhans pankreas (Beandrade *et al.*, 2022). Mitokondria yang rusak akan mengganggu produksi ATP yang dibutuhkan untuk eksositosis insulin. Kondisi ini sangat mempengaruhi kemampuan sel β pada pulau langerhans pankreas dalam merespon glukosa dalam ruang ekstra seluler (Supale *et al.*, 2014). Diabetes melitus juga dapat disebabkan oleh respon autoimun, yaitu limfosit T yang mengalami mutasi akan menyerang sel-

sel β pada pulau langerhans, menyebabkan kerusakan progresif sel β tersebut (Soviana *et al.*, 2014).

Hasil penelitian Priyanto *et al.* (2023) menyatakan bahwa metabolisme glukosa pada kondisi hiperglikemia dapat meningkatkan produksi anion superoksida (O_2^-). Jenis radikal bebas ini merupakan produk dari metabolisme parsial yang memicu kerusakan enzim dalam sel target, seperti protein kinase C dan perubahan konformasi pada *advanced glycation end* (AGEs). Produk metabolit ini terbentuk melalui proses glikasi non enzimatis, yaitu reaksi antara glukosa dengan protein, lipid, atau asam nukleat. Glikasi non enzimatis tersebut menghasilkan radikal bebas yang memicu rantai reaksi radikal bebas. Kadar radikal bebas yang tinggi akan menyerang secara acak dan tidak selektif terhadap semua bahan organik di dalam sel yang memicu kerusakan struktur dan fungsi sel dan berdampak terjadinya berbagai penyakit kronis.

Produksi radikal bebas selain dipicu oleh proses glikasi non enzimatis, juga terjadi melalui jalur heksosamin. Jalur metabolisme ini merupakan cabang dari metabolisme glukosa yang mempunyai peran penting meregulasi berbagai proses seluler, yaitu glikosilasi protein dan pensinyalan seluler. Aktivitas glikasi non enzimatis yang berlebihan pada kondisi hiperglikemia atau diabetes menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dan stres oksidatif. Monosakarida ini diproduksi melalui konversi *fruktosa-6-fosfat* menjadi *glukosamin-6-fosfat* yang dikatalisis oleh *glutamin-fruktosa-6-fosfat amidotransferase* (GFAT). Proses ini menyebabkan terjadinya peningkatan produksi UDP-GlcNAc yang berperan penting dalam proses modifikasi protein

melalui O-GlcNAcylation. Kondisi ini ditandai penurunan aktivitas antioksidan superoksida dismutase (SOD) dan peningkatan kadar malonaldehida (MDA) (Sangappa *et al.*, 2023). Senyawa sekunder malonaldehida merupakan biomarker stres oksidatif yang dapat diukur dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Zaetun *et al.*, 2017). Kenaikan kadar MDA dalam tubuh dipengaruhi oleh peningkatan produksi ROS dan stres oksidatif (K *et al.*, 2022).

Stres oksidatif merupakan kondisi terjadinya ketidakseimbangan antara kadar radikal bebas (oksidan) dengan antioksidan. Diabetes melitus ditandai oleh kenaikan produksi radikal bebas melalui mekanisme autooksidasi glukosa yang melebihi kemampuan antioksidan intrasel. Kondisi ini menyebabkan penurunan kemampuan antioksidan dalam menetralkan radikal bebas sehingga memicu terjadinya kerusakan sel (Widaryanti *et al.*, 2021). Radikal bebas dengan kadar yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan dan perubahan struktur *deoxy nucleic acid* (DNA). Materi genetik yang rusak berakibat munculnya sel-sel mutan dan terjadinya kerusakan pada membran sel. Kerusakan ini disebabkan oleh kandungan asam lemak tidak jenuh ganda pada membran sel yang sangat rentan terhadap serangan radikal bebas (Aristawati *et al.*, 2021). Kondisi ini mengakibatkan terjadinya perubahan struktur dan fungsi membran sel, bahkan dapat memicu nekrosis sel-sel pada jaringan atau organ tubuh. Antioksidan dalam tubuh mempunyai peran penting dalam menekan produksi radikal bebas dan mencegah terjadinya kerusakan pada jaringan atau organ tubuh yang disebabkan oleh hiperglikemia.

Aloksan merupakan salah satu senyawa yang digunakan untuk menginduksi terjadinya kondisi diabetes melitus. Agen diabetogenik ini dapat merusak sel β pada pulau langerhans pankreas yang berfungsi sebagai penghasil hormon insulin (Akrom *et al.*, 2014). Sel endokrin yang mengalami kerusakan akibat induksi aloksan ditandai oleh penurunan kadar hormon insulin di dalam darah. Sel-sel β pada pulau langerhans pankreas tersebut tidak dapat mensintesis dan mensekresikan insulin. Kondisi ini berakibat terjadinya gangguan proses perubahan glukosa menjadi glikogen, yang memicu peningkatan kadar glukosa dalam darah secara berlebihan atau hiperglikemia (Dachi *et al.*, 2022). Senyawa induktor diabetes yang diberikan dengan dosis yang tepat berpotensi dapat merusak sel β pulau langerhans pankreas dan menyebabkan kondisi hiperglikemia. Hasil penelitian menunjukkan, aloksan yang diberikan dengan dosis 120-150 mg/Kg BB mampu meningkatkan kadar glukosa darah secara signifikan pada hewan coba, sedangkan pada dosis 180 mg/Kg BB menyebabkan kematian (Dachi *et al.*, 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Muntafiah *et al.* (2019) pada tikus DM (kontrol) hasil induksi menggunakan aloksan monohidrat dosis 120 mg/kg BB secara intraperitoneal mengalami hiperglikemia pada hari ke-5 setelah perlakuan injeksi.

Kulit buah durian mengandung senyawa bioaktif atau metabolit sekunder, meliputi flavonoid, saponin, polifenol, tanin, triterpenoid, dan quinon. Berbagai macam senyawa tersebut mempunyai peran penting menstabilkan kadar glukosa darah (Mahfur, 2019). Arrizqiyani *et al.* (2019) menyatakan, durian mempunyai kandungan senyawa polifenol, yang terdiri

atas flavonoid, tanin, alkaloid, dan komponen bioaktif lainnya seperti karotenoid dan asam askorbat. Aziz & Jalil (2019) pada penelitiannya telah melaporkan bahwa kulit durian mengandung saponin, flavonoid, tanin, kuinon, steroid, triterpenoid, dan alkaloid yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Hasil penelitian Zhan *et al.* (2021) menunjukkan, kulit durian mengandung berbagai macam senyawa metabolit sekunder antara lain, asam fenolik, glikosida, flavonoid, kumarin, triterpen, dan pigmen. Kulit durian juga diketahui mengandung minyak atsiri, yaitu kompleks senyawa organik volatil yang dihasilkan oleh sel sekretori tanaman sebagai bagian dari metabolit sekunder yang memiliki berbagai aktivitas biologis.

Penelitian terdahulu telah melaporkan bahwa senyawa polifenol, flavonoid, dan tanin memberi efek terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah (Muhtadi *et al.*, 2015). Senyawa polifenol, seperti flavonoid dan tanin memiliki kemampuan membantu meningkatkan produksi insulin, mencegah kerusakan dan meningkatkan fungsi dari sel β pada pulau langerhans pankreas serta menurunkan kadar glukosa darah. Kedua metabolit sekunder tersebut berperan sebagai inhibitor α -amilase dan α -glukosidase yang berdampak pada penurunan absorpsi glukosa oleh sel sel enterosit dan kadar glukosa dalam darah (Yuda *et al.*, 2015). Hasil penelitian yang dilaporkan oleh K *et al.* (2022) menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dapat bereaksi dengan anion superoksida menghasilkan produk metabolit yang bersifat tidak reaktif. Jenis metabolit sekunder ini bersifat stabil, mampu menghambat peroksidasi lipid, dan menurunkan kadar MDA. Flavonoid mampu menetralisasi radikal bebas

(OH⁻) dengan menyumbang ion H⁺ pada elektron orbit terluar sehingga dihasilkan molekul H₂O yang stabil.

Beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa kulit durian mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memiliki potensi antihiperglikemia. Penelitian terdahulu dan sampai saat ini belum ada yang melaporkan tentang efek dari ekstrak kulit durian terhadap histopatologi pankreas pada kondisi diabetes melitus yang dipicu hiperglikemia. Efek dari antioksidan yang terkandung dalam kulit buah durian yang diuji secara *in vivo* pada hewan diabetes juga belum banyak yang melaporkan. Beberapa penelitian terdahulu mengkaji tentang aktivitas antioksidan secara *in vitro* dan pengaruhnya terbatas pada organ hati dan ginjal. Berdasarkan data dari hasil penelitian terdahulu dan potensi yang terdapat pada kulit buah durian, maka akan dilakukan penelitian lanjutan tentang pemanfaatan bahan tersebut terhadap kadar glukosa darah, kadar MDA dan mikroanatomi pankreas pada kondisi diabetes yang dipicu hiperglikemia. Penelitian ini penting dalam upaya mendukung pengembangan pemanfaatan bahan alami berbasis limbah pertanian sebagai solusi alternatif dalam pencegahan atau pengobatan hiperglikemia pemicu diabetes melitus.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh ekstrak kulit durian terhadap kadar glukosa dalam darah pada tikus *Sprague-dawley* yang diinduksi aloksan.

2. Bagaimana pengaruh ekstrak kulit durian terhadap kadar MDA pada tikus *Sprague-dawley* yang diinduksi aloksan
3. Bagaimana pengaruh ekstrak kulit durian terhadap mikroanatomi pankreas padatikus *Sprague-dawley* yang diinduksi aloksan.

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan masalah yang telah dirumuskan, dapat ditulis tujuan penelitian sebagai berikut:

1. Menganalisis pengaruh ekstrak kulit durian terhadap kadar glukosa dalam darah pada tikus *Sprague-dawley* yang diinduksi aloksan.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak kulit durian terhadap kadar MDA pada tikus *Sprague-dawley* yang diinduksi aloksan.
3. Menganalisis pengaruh ekstrak kulit durian terhadap mikroanatomi pankreas pada tikus *Sprague-dawley* yang diinduksi aloksan.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi beberapa manfaat, antara lain:

1. Penelitian ini dapat memberi tambahan informasi dan referensi pembanding bagi penelitian sejenis tentang potensi kulit buah durian.
2. Penelitian ini dapat memberi informasi tentang potensi kulit buah durian sebagai bahan alami yang memiliki aktivitas antidiabetik.
3. Penelitian ini dapat menambah informasi tentang wawasan, pengetahuan, dan aplikasi kulit buah durian hasil limbah pertanian dalam pencegahan dan pengobatan diabetes melitus.